

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

УДК 615.7:615.451.16

На правах рукописи

**СЕРМУХАМЕДОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА**

**Методологические аспекты получения экстрактов валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.), пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kurgian) и разработка лекарственных форм на их основе**

6D074800 –Технология фармацевтического производства

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научные консультанты  
д.фарм.н., профессор Сакипова З.Б.,  
Зарубежные консультанты  
д.фарм.н., профессор Гладух Е.В.,  
PhD, Associate Professor, Krystyna Skalicka-Wozniak

Республика Казахстан  
Алматы, 2018

## СОДЕРЖАНИЕ

	<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....</b>	5
	<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....</b>	7
	<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	10
<b>1</b>	<b>ХАРАКТЕРИСТИКА ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО И ВАЛЕРИАНЫ ТУРКЕСТАНСКОЙ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ИСТОЧНИКОВ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ СЕДАТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ .....</b>	15
1.1	Анализ номенклатуры и перспективы создания лекарственных препаратов растительного происхождения в Республике Казахстан .....	15
1.2	Ботаническая характеристика, распространение, химический состав, биологическая активность и применение в медицине видов рода Пустырник.....	16
1.3	Ботаническая характеристика, распространение, химический состав, биологическая активность и применение в медицине видов рода Валериана .....	22
1.4	Принципы надлежащей практики культивирования и заготовки лекарственных растений .....	26
1.5	Современное состояние и развитие казахстанской фармацевтической промышленности.....	27
	Выводы по первому разделу.....	28
<b>2</b>	<b>МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....</b>	29
2.1	Объекты исследования .....	29
2.2	Методы исследования .....	31
2.2.1	Методы исследования лекарственного растительного сырья пустырника туркестанского, корневищ и корней валерианы туркестанской.....	31
2.2.2	Методы стандартизации экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской.....	34
2.2.3	Методы и методики стандартизации капсул «СЕДОКАПС».....	36
2.2.4	Методы доклинических исследований.....	37
2.2.5	Статистическая обработка результатов.....	37
<b>3</b>	<b>АСПЕКТЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ И СБОРА СЫРЬЯ ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО И ВАЛЕРИАНЫ ТУРКЕСТАНСКОЙ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ GACP .....</b>	38
3.1	Основные аспекты системы обеспечения качества растительного сырья в рамках GACP .....	38
3.2	Идентификация культивируемых лекарственных растений .....	38
3.3	Подбор семян и материалов для интродукции.....	40
3.4	Разработка технологии культивирования и сбора лекарственных растений .....	42
3.5	Упаковка и хранение лекарственного растительного сырья .....	44

	Выводы по третьему разделу.....	45
<b>4</b>	<b>РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ СТАНДАРТИЗАЦИИ И ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЫРЬЯ ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО И ВАЛЕРИАНЫ ТУРКЕСТАНСКОЙ</b> .....	<b>46</b>
4.1	Фармакогностический анализ травы пустырника туркестанского и разработка критериев стандартизации .....	46
4.2	Фармакогностический анализ корневищ с корнями валерианы туркестанской и разработка критериев стандартизации.....	53
4.3	Изучение фармако-технологических параметров сырья травы пустырника туркестанского и корневищ с корнями валерианы туркестанской.....	61
4.4	Валидационная оценка методик контроля качества сырья пустырника туркестанского и корневищ с корнями валерианы туркестанской.....	62
4.4.1	Валидация аналитических методик идентификации и количественного определения сырья пустырника туркестанского.....	62
4.4.2	Верификация аналитических методик идентификации и количественного определения корневищ с корнями валерианы туркестанской.....	67
4.5	Изучение стабильности и установление сроков хранения травы пустырника туркестанского и корневищ с корнями валерианы туркестанской.....	67
	Выводы по четвертому разделу.....	70
<b>5</b>	<b>ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ, РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЭКСТРАКТОВ ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО И ВАЛЕРИАНЫ ТУРКЕСТАНСКОЙ</b> .....	<b>72</b>
5.1	Методологические подходы технологии экстрагирования БАВ из сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской.....	72
5.2	Оценка рисков при производстве препаратов из лекарственного растительного сырья .....	74
5.3	Разработка оптимальной технологии экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской и аспекты их стандартизации.....	79
5.4	Сравнительная характеристика экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской .....	88
5.5	Аспекты стандартизации экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской.....	90
5.6	Валидация процесса производства экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской .....	91

5.7	Изучение стабильности и определение сроков хранения экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской.....	102
5.8	Исследование острой и подострой токсичности экстрактов из сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской .....	105
	Выводы по пятому разделу.....	107
<b>6</b>	<b>ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА И ТЕХНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КАПСУЛ ПОД УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ «СЕДОКАПС».....</b>	<b>108</b>
6.1	Анализ фармацевтического рынка в сегменте лекарственных средств седативного действия на основе пустырника и валерианы на казахстанском рынке.....	108
6.2	Разработка состава лекарственной формы и оптимальной технологии получения фитокапсул «СЕДОКАПС».....	110
6.3	Критерии стандартизации и оценка качества капсул «СЕДОКАПС».....	116
6.4	Исследование стабильности и определение срока хранения капсул «СЕДОКАПС».....	116
6.5	Изучение специфической фармакологической активности капсул «СЕДОКАПС».....	117
6.6	Технико-экономическое обоснование производства капсул «СЕДОКАПС».....	119
	Выводы по шестому разделу.....	124
	<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>126</b>
	<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ</b>	<b>131</b>
	<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....</b>	<b>132</b>
	<b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>148</b>

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие нормативные документы:

ГОСТ 7.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления

Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 19.05.2015 г.) от 18 сентября 2009 г. № 193-IV Закон РК

Приказ МЗ СР РК «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик» от 27 мая 2015 г. № 392

WHO Guidelines on Good Practice for the cultivation and harvesting (GACP) of medicinal plants. World Health Organization

EMA/HMPC/246816/2005 Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin (2006)

CPMP/QWP/2820/00 & EMA/CVMP/815/00: Guideline on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances. Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products/ Traditional Herbal Medicinal Products

CPMP/QWP/2819/00 & EMA/CVMP/814/00: Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products

Приказ МЗ СР РК «Об утверждении Правил государственной регистрации, перерегистрации и внесения изменений в регистрационное досье лекарственного средства, изделий медицинского назначения и медицинской техники» от 18 ноября 2009 г. № 735

Приказ МЗ СР РК «Об утверждении Правил проведения доклинических исследований, требования к доклиническим базам» от 29 мая 2015 г. № 415

Приказ МЗ РК «Об утверждении Правил проведения клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» от 19 ноября 2009 г. № 744

Приказ «Об утверждении правил оптовой и розничной реализации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» от 14 сентября 2015 г. №713

Приказ МЗ СР РК «Об утверждении Правил проведения оценки безопасности и качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения, зарегистрированных в Республике Казахстан» от 28 июня 2016 г. № 269

Приказ МЗ СР РК «Об утверждении Правил проведения фармаконадзора лекарственных средств и мониторинга побочных действий лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» от 29 мая 2015 г. № 421

Приказ МЗ РК «Об утверждении Правил государственной регистрации, перерегистрации и внесения изменений в регистрационное досье лекарственного

средства, изделий медицинского назначения и медицинской техники» от 18 ноября 2009 г. № 735 (с изменениями на 26 июня 2015)

Приказ МЗ СР РК «Об утверждении Правил хранения и транспортировки лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» от 24 апреля 2015 г. № 262

Приказ МЗ СР РК «Об утверждении Правил производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств, изделий мед. назначения и медтехники» от 25 августа 2015 г. № 680

СТ РК ИСО/МЭК 17025-2007 Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий

Приказ МЗ РК «Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (с изменениями на 26.06.2015 г.) от 18 ноября 2009 г. № 736

Приказ МЗ РК «Об утверждении Правил составления, согласования и экспертизы нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств» от 19 ноября 2009 г. № 754

Приказ МЗ СР РК «Об утверждении Правил маркировки лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» от 16 апреля 2015 г. № 227

ГОСТ 7.32-2001 Отчет о научно-исследовательской работе  
ТР ТС 005/2011 О безопасности упаковки

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АНД	– Аналитический нормативный документ
АО	– Акционерное общество
АФИ	– Активный фармацевтический ингредиент
БАВ	– Биологически активные вещества
БАС	– Биологически активные соединения
$V_{upper}$	– Верхний допуск определяемого вещества в сырье
ВНИХФИ	– Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВЭЖХ	– Высокоэффективная жидкостная хроматография
г	– грамм
г.	– Город/ год
гг.	– года
ГОБМП	– Государственный объем бесплатной медицинской помощи
ГОСТ	– Государственный отраслевой стандарт
ГФ	– Государственная Фармакопея
ГХ	– Газовая хроматография
ГХ-МС	– Газовая хроматография-масс-спектрометрия
ЕАЭС	– Евразийский экономический союз
Ед.	– единиц
ЕС	– Европейский союз
ЕФ	– Европейская Фармакопея
ЖКТ	– Желудочно-кишечный тракт
им.	– Имени
ИСО	– Международная организация по стандартизации (International Organization for Standardization)
кг	– Килограмм
ЛР	– Лекарственное растение
ЛРС	– Лекарственное растительное сырье
ЛС	– Лекарственное средство
ЛФ	– Лекарственная форма
ЛЭК	– Локальный этический комитет
мес.	– месяц
МЗ	– Министерство здравоохранения
мин	– минут
мкм	– микрометр
МКЦ	– Микrokристаллическая целлюлоза
млн.	– миллион
мм	– миллиметр

МПа	– мегапаскаль
НД	– Нормативная документация
НИИ	– Научно-исследовательский институт фундаментальной и
ФПМ	прикладной медицины
об/мин	– Оборотов в минуту
ОСТ	– Отраслевой стандарт
ПАО	– Публичное акционерное общество
ПВП	– Поливинилпирролидон
ПВХ	– Поливинилхлорид
Прод.	– Продукции
<i>P</i>	– Реактив
<i>P</i>	– Нормальность Андерсона-Дарлинга
РГП	– Республиканское государственное предприятие
РК	– Республика Казахстан
см	– сантиметр
СНГ	– Содружество независимых государств
СО	– Стандартный образец
СП	– Спецификация качества
<i>C<sub>p</sub></i>	– Индекс пригодности процесса (потенциальная пригодность технологического процесса)
СССР	– Союз Советских Социалистических Республик
СТ	– Стандарт организации
США	– Соединенные Штаты Америки
<i>T</i>	– Температура
<i>t</i> .	– том
тг	– тенге
ТОО	– Товарищество с ограниченной ответственностью
ТП	– Технологический процесс
ТР ТС	– Технический регламент Таможенного союза
ТСХ	– Тонкослойная хроматография
ТУ	– Технические условия
ул.	– улица
УФ	– Ультрафиолетовая
ХФЗ	– Химико-фармацевтический завод
хч	– Химически чистый
<i>ч</i>	– час
чда	– Чистый для анализа
шт.	– штук
<i>C<sub>pk</sub></i>	– Индекс пригодности процесса (подтвержденное качество технологического процесса)
DER	– Шаг при экстракции



EMA	– Европейское агентство по оценке лекарственных средств (European Medicines Evaluation Agency)
GACP	– Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin (надлежащая практика культивирования и сбора исходного сырья растительного происхождения)
GCP	– Good clinical practice (надлежащая клиническая практика)
GLP	– Good laboratory practice (надлежащая лабораторная практика)
GMP	– Good manufacturing practice (надлежащая производственная практика)
GxP	– Надлежащие практики
HPLC– QTOF-MS	– Высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с квадрупольным методом время пролетной масс-спектрометрии
ICH	– International Council for Harmonisation (международная конференция по гармонизации)
IPC	– Межоперационный контроль (inter-process communication)
LC-Q- TOF-MS	– Жидкостная хроматография в сочетании с квадрупольным методом время пролетной масс-спектрометрией
LD	– Летальная доза
MR	– Скользящий размах
PQ	– Задержка импульса между предсердиями и желудочками в электро-кардиограмме
Q	– Степень растворения
QbyD	– Quality by design (фармацевтическая разработка)
QRS	– Возбуждению желудочков в электрокардиограмме
Rf	– Фактор замедления в тонкослойной хроматографии
RH	– Относительная влажность воздуха
RSD	– Относительное стандартное отклонение
SA,r	– Относительное стандартное отклонение сходимости оптической плотности на спектрофотометре
Scell,r	– Относительное стандартное отклонение сходимости кюветной погрешности на спектрофотометре
t	– Критерий Стьюдента
u	– Критерий Манна-Уитни
WHO	– World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения)
$\Delta E,r$	– Относительная неопределенность правильности оптической плотности на спектрофотометре
$\Delta sp,r$	– Относительная неопределенность суммарной спектрофотометрической погрешности

## **ВВЕДЕНИЕ**

**Общая характеристика работы.** Настоящая диссертационная работа посвящена полномасштабному изучению и стандартизации пустырника туркестанского и валерианы туркестанской, подлежащей разработке лекарственных средств на их основе, внедрению производства полного цикла в рамках требований международных стандартов GxP.

### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время одной из актуальных задач фармацевтической отрасли является создание и внедрение импортозамещающих лекарственных средств, в том числе лекарственных препаратов растительного происхождения. Актуальность данной проблемы обусловлена тем обстоятельством, что на фармацевтическом рынке Республики Казахстан значительный удельный вес занимают зарубежные средства, причем, как правило, дорогостоящие. Создание и внедрение конкурентоспособных импортозамещающих лекарственных средств, с одной стороны, будет способствовать успешной реализации Стратегического плана Министерства Здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 гг., а с другой, позволит обеспечить лекарственную безопасность страны.

В целях обеспечения планомерного снижения зависимости здравоохранения республики от импорта лекарственных препаратов предусмотрено более полное использование собственных сырьевых ресурсов, создание новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов из растительного сырья в соответствии с международными стандартами GMP.

В рамках реализации Государственной Программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 гг. вопрос реализации Национальной политики лекарственного обеспечения, повышения качества и доступности лекарственной помощи населению получил статус государственного приоритета.

Внедрение в медицину отечественных препаратов, в том числе растительного происхождения, будет способствовать совершенствованию лекарственного обеспечения населения, решению актуальных проблем здравоохранения в плане профилактики и лечения различных заболеваний и, следовательно, улучшению демографической ситуации в стране.

Для обеспечения устойчивой сырьевой базы фитохимического производства и стабильного качества лекарственного растительного сырья необходимо внедрение в культуру лекарственных растений с соблюдением требований «Надлежащей практики культивирования и сбора исходного сырья растительного происхождения» GACP.

В этом отношении особый интерес представляют пустырник туркестанский и валериана туркестанская, произрастающие на территории Казахстана, являющиеся ценными источниками биологически активных веществ и широко используемые в народной медицине в качестве сердечно-сосудистых, седативных средств.

Расширение номенклатуры источников растительного сырья, разработка фитосубстанций и современных препаратов из лекарственного сырья растительного происхождения является перспективным направлением фармацевтических исследований [1].

Внедрение производства полного цикла в рамках требований международных надлежащих практик GACP и GMP обеспечит качество лекарственных средств, увеличит конкурентоспособность и предоставит отечественным производителям выход на внешние рынки, в том числе в рамках Евразийского экономического союза.

**Цель исследования:** экспериментально-теоретическое обоснование технологии получения экстрактов валерианы туркестанской, пустырника туркестанского и разработка на их основе лекарственных форм фармакопейного качества.

**Задачи исследования:**

- провести маркетинговый анализ фармацевтического рынка препаратов пустырника и валерианы в Республике Казахстан;
- разработать методологию культивирования, сбора и хранения пустырника туркестанского и валерианы туркестанской в рамках «Надлежащей практики культивирования и сбора исходного сырья растительного происхождения» GACP;
- изучить фармакогностические и фармако-технологические параметры и провести стандартизацию сырья изучаемых лекарственных растений;
- разработать оптимальную технологию экстрактов и создать алгоритм методологии их получения;
- разработать фармакопейные критерии качества и провести стандартизацию экстрактов пустырника туркестанского, валерианы туркестанской;
- изучить острую и подострую токсичность экстрактов пустырника туркестанского, валерианы туркестанской;
- провести фармацевтическую разработку и технико-экономическое обоснование производства капсул под условным названием «СЕДОКАПС».

**Объекты исследования:** объектами исследования являются трава пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian), корневища с корнями валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.), экстракты пустырника туркестанского и валерианы туркестанской, капсулы под условным названием «СЕДОКАПС».

**Методы исследования:** стандартные физические, физико-химические, фармакогностические, фармако-технологические, фармакологические, биологические, статистические фармакопейные и нефармакопейные методы.

**Научная новизна**

Впервые:

- проведен фармакогностический анализ и стандартизация сырья травы пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian), корневищ с корнями валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.). Установлены макроскопические и микроскопические признаки. Результаты

фитохимического исследования сырья травы пустырника туркестанского выявили и идентифицировали 16 соединений: впервые обнаружены лавандулифолизид, вербаскозид, 3-О-кемпферол рутинозид. Результаты фитохимического анализа подземных частей валерианы туркестанской в сравнительном аспекте с валерианой лекарственной установили, что в валериане туркестанской содержание ацетоксивалереновой кислоты в три раза больше, чем в валериане лекарственной;

- разработана оптимальная технология получения экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской фармакопейного качества для применения в качестве субстанций и лекарственной формы. Новизна подтверждена патентом на полезную модель № 1763 «Способ получения экстракта жидкого из пустырника туркестанского», зарегистрированным в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 04.10.2016 года, Приложение А;

- проведена фармацевтическая разработка лекарственного средства седативного действия под условным названием «СЕДОКАПС» на основе экстрактов пустырника туркестанского, валерианы туркестанской, зизифоры Бунге. Новизна подтверждена заявкой на изобретение №2017/0363.1 от 28.04.2017 года «Лекарственный препарат, обладающий седативным действием», Приложение Б.

На основе концепции GxP впервые разработана методология полного цикла производства от заготовки сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской до выпуска готового лекарственного средства.

**Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:**

- анализ фармацевтического рынка и обоснование производства новых ЛС седативного действия;

- технология культивирования, заготовки, хранения и стандартизация сырья травы пустырника туркестанского и сырья корневищ с корнями валерианы туркестанской в соответствии требованиям ГФ РК;

- методология получения экстрактов фармакопейного качества;

- фармацевтическая разработка и технико-экономическое обоснование производства капсул под условным названием «СЕДОКАПС».

**Практическая значимость исследования**

Внедрено производство полного цикла от культивирования сырья (создана собственная возобновляемая сырьевая база) до готовой лекарственной формы на фармацевтическом заводе ТОО «ФитОлеум», г. Есик, Республика Казахстан, Акт внедрения № 7 от 25.12.2017 г., Приложение В:

- разработаны общие подходы и методология внедрения надлежащей практики культивирования и сбора исходного сырья растительного происхождения на отечественных фармацевтических предприятиях;

- внедрены в культуру с соблюдением надлежащих принципов культивирования и сбора исходного сырья растительного происхождения (GACP) - пустырник туркестанский (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian)

и валериана туркестанская (*Valeriana turkestanica* Sumn), Акт внедрения № 1 от 17.05.2015 г., Приложение Г;

- проведена государственная регистрация в Республике Казахстан – «Пустырника туркестанского трава», Регистрационное удостоверение РК-ЛС-5№022301, дата государственной регистрации 29.07.2016 г., действительно до 29.07.2021 г., Приложение Д;

- проведено расширение номенклатуры фармакопейных видов валерианы путем включения Валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn);

- внедрены в производство ТОО «ФитОлеум», г. Есик, Республика Казахстан технология получения экстрактов пустырника туркестанского, Акт внедрения № 3 от 30.10.2015 г., Приложение Е, и технология получения экстрактов валерианы туркестанской, Акт внедрения № 4 от 11.11.2015 г., Приложение Ж.

Апробированы: технология производства и методики контроля качества капсул под условным названием «СЕДОКАПС» на фармацевтическом заводе ПАО «ХФЗ «Красная звезда» (Харьков, Украина), Акт апробации № б/н от 19.04.2017 г. Приложение И.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертационной работы доложены и опубликованы в материалах: II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (г. Санкт-Петербург, 2014 г.); Международной научно-практической конференции «Фармацевтическое образование, наука и производство - ориентир на стратегию «Казахстан-2020» (г. Шымкент, 2014 г.); III Международной научно-практической конференции «Интеграция фармацевтической науки, образования и практики на современном этапе» в рамках международной научно-практической конференции «Стратегия «Казахстан-2050»: к университету международного уровня» (г. Алматы, 2014 г.); Международной конференции «Pharmacy today and tomorrow – Theory and Practice» (г. Люблин, Польша 2015 г.); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (г. Санкт-Петербург, 2015 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (г. Ташкент, 2015 г.); Международной научно-практической конференции «Инновационные достижения в современной фармации и медицине» (г. Шымкент, 2016 г.); X Международного симпозиума «Chromatography of natural products» (г. Люблин, Польша, 2016 г.), II Международной конференции и выставки «Drug Discovery & Designing» (г. Рим, Италия, 2016 г.); Международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные проблемы, пути решения и перспективы развития» (г. Одесса, Украина, 2017 г.)

### **Сведения о публикациях**

По результатам исследований опубликовано 32 научные работы, в том числе:

- статьи в международных журналах, входящих в базу данных Scopus и Web of Science Core Collection – 3, Приложение К-М;

- статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК – 11;
- тезисы на международных научно-практических конференциях (Польша, Италия, Россия, Казахстан) – 11;
- статьи в международных журналах (Великобритания, Россия, Украина, Узбекистан) – 5
- патент на изобретение полезной модели – 1;
- заявка на патент на изобретение – 1.

#### **Связь задач исследований с планом научных программ**

Диссертационная работа выполнена в рамках общегосударственного направления по развитию фармацевтической промышленности, снижению импортозависимости и выхода на внешние рынки отечественных производителей.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 25 таблиц, 63 рисунка, список литературы, включающий 234 источника, а также 57 приложений. Работа состоит из введения, литературного обзора, раздела 2, посвященного материалам и методам исследования, 4 разделов собственных исследований, выводов и заключения.

# 1 ХАРАКТЕРИСТИКА ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО И ВАЛЕРИАНЫ ТУРКЕСТАНСКОЙ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ИСТОЧНИКОВ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ СЕДАТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

## 1.1 Анализ номенклатуры и перспективы создания лекарственных препаратов растительного происхождения в Республике Казахстан

Для анализа данных первичной информации по фитопрепаратам были использованы маркетинговый подход, статистические методы группировки и классификации [2].

По данным Государственного реестра ЛС РК установлено, что в Казахстане на 12.02.2015 г. зарегистрировано 7394 лекарственных препарата, препараты синтетического и биологического происхождения – 96 %, препараты растительного происхождения – 4 % (рисунок 1 - а) [2, с. 7-12].



Рисунок 1 - Доля растительных лекарственных средств в Республике Казахстан (а), структура рынка фитопрепаратов в Республике Казахстан (б)

Суммарное количество препаратов растительного происхождения, зарегистрированных на казахстанском рынке, представлено 294 наименованиями, из которых основную долю составляют лекарственные средства (77,71 %), гомеопатические препараты (16,29 %), лекарственное растительное сырье (6 %) (рисунок 1 - б) [2, с. 7-12].

Дальнейший анализ показал, что 56 % препаратов из лекарственного растительного сырья импортируется из стран ближнего и дальнего зарубежья, 44 % производится 12 отечественными предприятиями, среди которых лидирует АО «Химфарм», ТОО «Эко-Фарм» и ТОО «Зерде-Фито» (рисунок 2) [2, с. 7-12].

Применение лекарственных растений в последние годы расширяется в связи с их комплексным лечебным действием на организм, относительно низкой токсичностью, возможностью длительного применения без побочных эффектов и их экономической доступностью. Увеличение потребления препаратов на основе лекарственного растительного сырья характерно не только для Казахстана, но и для всей европейской территории. Страны Европы в большом разнообразии производят лекарственные растения и лекарственные средства

растительного происхождения. В странах Европейского Союза объем потребления препаратов валерианы превышает 50 млн. упаковок в год [3, с. 574-576].

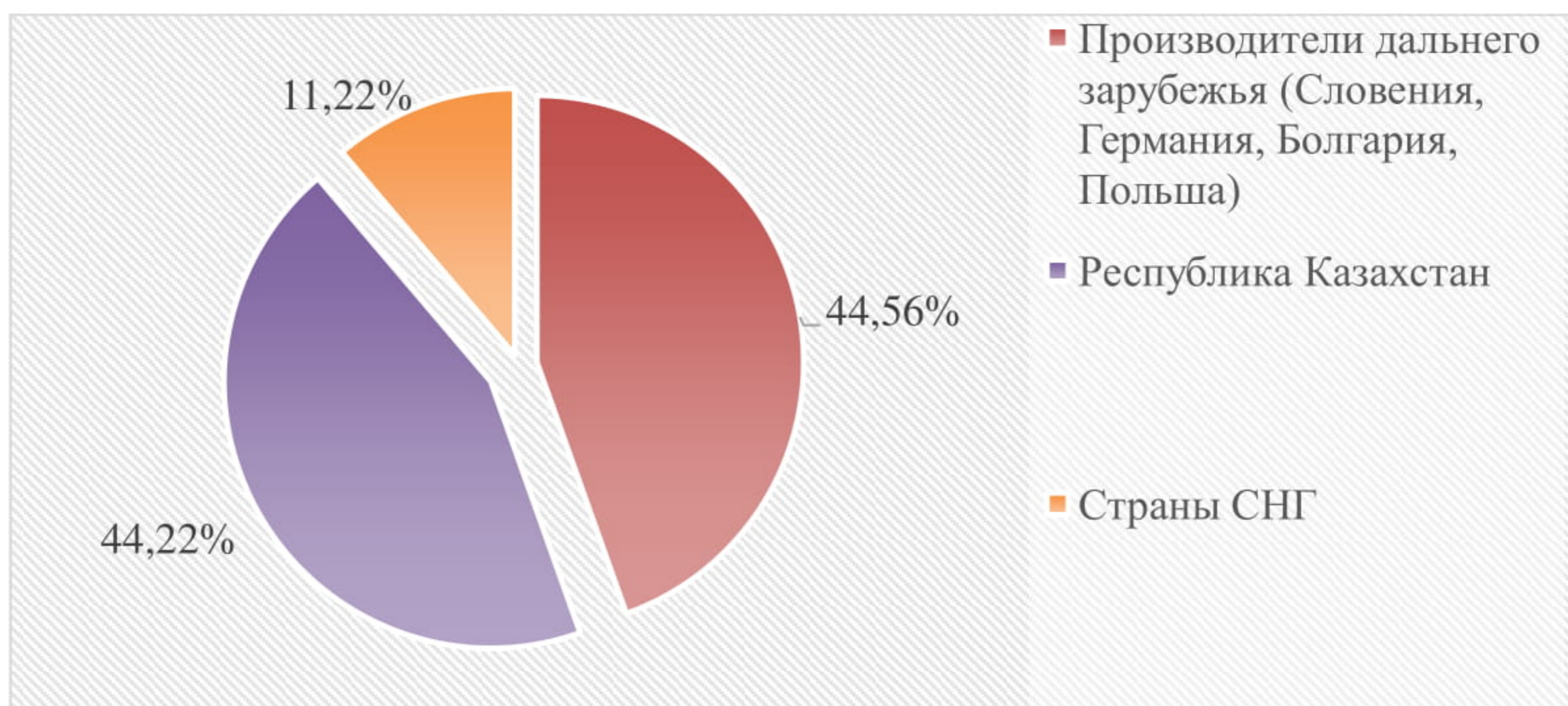


Рисунок 2 - Структура стран-производителей лекарственных средств растительного происхождения на рынке Казахстана

Представляется целесообразным дальнейшее развитие рынка фитопрепаратов путем создания собственной ресурсной базы, что позволит провести импортозамещение в этом секторе, сократить издержки производства и удовлетворить отечественный рынок качественными, безопасными, эффективными и конкурентноспособными лекарственными препаратами собственного производства [3, с. 574-576].

## 1.2 Ботаническая характеристика, распространение, химический состав, биологическая активность и применение в медицине видов рода Пустырник

Род Пустырник (*Leonurus* L.) из семейства Яснотковых (*Lamiaceae* Lindl.), два вида которого – п. сердечный (*Leonurus cardiaca* L.) и п. пятилопастный (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) - являются официальными, с богатым опытом применения в научной медицине и включены в большинство мировых фармакопей [4-9].

**Исторические аспекты и этнофармакологические особенности применения пустырника.** Пустырник – широко известное с древних времен лекарственное растение. На Тибете траву пустырника использовали в медицинских целях около двух тысяч лет назад [10]. Первые упоминания о применении пустырника в качестве средства, облегчающего кашель и учащенное сердцебиение на Руси, датируются 1485 годом [11]. После исследований, проведенных в 1931 г. В.В. Зверевым (ВНИХФИ) и Н.В. Вершининым (Томский медицинский институт), пустырник был включен в ГФ СССР VIII [12, 13] и стал официальным лекарственным растением.



В Европе пустырник известен с античных времен Теофраста и Диоскорида. Настойку пустырника при тахикардии рекомендовали Фукс и Парацельс, отвары пустырника применяли как мочегонное средство, и для лечения эпилепсии [14]. В Древней Греции это растение давали беременным женщинам, чтобы успокоить их волнение [15]. Препараты пустырника нашли широкое применение во всем мире, они регулируют состояние сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. В Польше рекомендуются при заболеваниях дыхательных путей, истерии, пороках сердца, неврозах, стенокардии, миокардите. В Болгарии применяют как седативное средство, рекомендуют в климактерический период [16]. В Чехии, Венгрии, Румынии пустырник назначают при сердечных заболеваниях; в Англии его рекомендуют при невралгиях и истерии. В китайской медицине применяют пустырник сибирский в качестве кровоостанавливающего, гипотензивного, улучшающего кровоснабжение средства. Пустырник также нашел применение как наружное средство при некоторых заболеваниях кожи [17, 18]. В конце 50-х годов прошлого столетия коллектив болгарских ученых изучил фармакологические свойства произрастающего на территории Болгарии пустырника сердечного (*Leonurus cardiaca* L.) и доказал его противосудорожную активность и эффективность в лечении эпилепсии [19].

**Филогенетическая и ботаническая характеристика растений рода Пустырник.** Род Пустырник включает 24 вида, которые поделены на 3 секции и 5 подсекций [20]. Отдельные ботаники некоторые виды пустырника систематизируют как подвиды основных видов, которые имеют определенную географическую приуроченность [21].

В качестве лекарственного растительного сырья научной медициной используется трава пустырника (*Herba Leonuri*), которая представляет собой цельную или измельченную надземную часть пустырника сердечного (*Leonurus cardiaca* L.), собранную в начале цветения. Фармакопеи стран СНГ (в национальной части) кроме пустырника сердечного также допускают заготовку сырья пустырника пятилопастного (мохнатого) (*Leonurus quinquelobatus* Gilib. ex Usteri, или *L. villosus* Desf. ex Spreng. [5, с. 695-697; 6, с. 405-406; 7; 8, с. 347]. Авторитетные источники с конца прошлого века признают этот вид, но ранее это растение рассматривалось как подвид пустырника сердечного и его правильным названием считалось *Leonurus cardiaca* subsp. *villosus* Desf. ex Spreng. Hyl. Название *Leonurus quinquelobatus* Gilib. рассматривалось как синоним названия *Leonurus cardiaca* L. [21; 22-23].

Официальные виды п. сердечный и п. пятилопастный – «многолетние травянистые более или менее опушенные растения высотой 50-200 см. Стебли большей частью ветвистые, четырехгранные. Листья супротивные, черешковые, темно-зеленые, мягко волосистые, крупно городчатопильчатые. У пустырника пятилопастного нижние листья округлые или яйцевидные с сердцевидным основанием, длиной 6-12 см, почти до середины пальчато-пятираздельные, густоопушенные; среднестеблевые листья продолговато-эллиптические или ланцетовидные с клиновидным основанием, трехраздельные или трехлопастные, верхушечные листья – простые, цельные и узкие. У пустырника сердечного листья менее опушенные» [12, с. 556]. «Цветки в ложных мутовках,

расположенные в пазухах верхних листьев и образующие на концах стеблей колосовидные тирсы. Венчик двугубый, розовый, с трехлопастной нижней губой. Чашечка трубчато-колокольчатая, с 5 шиловидными зубцами. Плод – ценобий, остающийся в чашечке. Причем у п. сердечного стебель опушен только по ребрам и чашечка почти голая, в то время как у п. пятилопастного стебель густо и мягко опушен по всей длине и чашечка волосистая. Цветут в июне-июле. Плоды созревают в июле-августе» [24, 25]. Лекарственное растительное сырье (ЛРС) – цветущие верхушки длиной до 40 см, собранные в начале цветения; толщина стеблей не должна превышать 4 мм. У поздно собранной травы чашечка при плодах становится жесткой за счет одревеснения и сильно колючей, что значительно ухудшает качество ЛРС. Запах сырья слабый, своеобразный, вкус горький [12, с. 556; 25].

**Ареал и фитоценоотические особенности произрастания.** Пустырник сердечный распространён в Средиземноморье, Атлантической, Средней и Восточной Европе, Скандинавии, Малой Азии, Монголии, Китае. Лечебные свойства пустырника известны с древних времен, и это растение выращивали на участках рядом с домом, в монастырях и ботанических садах при университетах. Пустырник как сорняк стал распространяться в Сибири, однако, по данным литературы, родина растения — Азия [21; 26].

Растение распространено почти по всей европейской части СНГ (кроме северных, полупустынных и пустынных районов), на юге Западной Сибири, в западном и восточном Закавказье, в южных регионах Сибири. Начиная с Северного Казахстана, его ареал суживается. На юге распространение пустырника ограничивается Центральным Казахстаном. Повсеместно встречается в Украине, Крыму и Краснодарском крае [24; 25].

Пустырник пятилопастный - европейско-кавказский вид, общее распространение — Европа, Кавказ, Западная и Восточная Сибирь, Западная Азия. В Средней России встречается во всех областях [23].

На данный момент пустырник сердечный характерен для эколого-фитоценоотических условий Прибалтики и Белоруссии, а пустырник пятилопастный более распространен в европейской части России, в Крыму, на Кавказе и Западной Сибири [12, с. 556].

**Биологически активные вещества рода Пустырник.** Основная группа БАВ надземных частей растения - флавоноиды: О- гликозиды кверцетина (включая рутин, кверцетин, изокверцетин, гиперозид, кемпферол, а также апегинин (генкванин и квинквелозид [25-27]. Также установлено наличие алкалоидов (-)-стахидрин и леонуриин) в количестве 0,5% [28, 29]. Присутствуют С-9 иридоидные гликозиды (леонурид, аюгол, галиридозид и рептозид и др.) [27, с. 525-532; 30], циклолеонурипептиды (А, В, С и D) [31], тритерпены (урсоловая кислота), горькие гликозиды, 4-рутинозид кофейная кислота и танины [32, 33], дитерпеноиды (леокардин, смесь двух производных клеродана) [34, 35], фенолкарбоновая кислота (хлорогеновая кислота) и их производные [36]. В литературе [37, 38] сообщается об идентификации 2 новых дитерпенов лабданового типа в листьях пустырника. Найдены дубильные вещества (около 2%) и следы эфирного масла (около 0,03 %) [39 - 41]. Китайские ученые из травы

пустырника японского выделили кумарины: бергаптен, ксантотоксин, изопимпинеллин и др [42]. Японские ученые Tahmouzi и Ghodsi выделили из листьев пустырника сердечного полисахариды (9,5 %) [43].

Стандартизацию травы пустырника в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи (и гармонизированных с ней фармакопей стран СНГ) рекомендовано проводить по содержанию суммы флавоноидов в перерасчете на гиперозид (содержание должно быть не менее 0,2 %) [5, с. 695-697; 6, с. 405-406; 7; 8, с. 347]. В Государственной фармакопее Республики Беларусь также приведена монография на листья пустырника (*Leonuri folia*), стандартизацию которых рекомендовано проводить по содержанию суммы иридоидов в перерасчете на гарпагида ацетат (не менее 0,4 %) [6, с. 405-406].

**Фармакологические свойства пустырника и направления применения в медицине.** Установлено положительное действие на сердечно-сосудистую систему, которое проявляется в гипотензивном, спазмолитическом и вазоконстрикторном эффектах [35, р. 67-75; 44; 45] и связано с присутствием лавандулифолиозида. Механизм данного эффекта связывают с отрицательным хронотропным действием производных фенолкарбоновых кислот и их влиянием на продление интервалов PQ, QT и QRS и снижение артериального давления [37, р. 85-90]. Так, водный экстракт в эксперименте в значительной степени ( $P < 0.05$ ) подавлял расслабление аорты с сохраненным эндотелием, вызванное ацетилхолином. Традиционно трава пустырника используется при некоторых видах сердечных заболеваний, тахикардии, синдроме физического напряжения, при сердечных симптомах невротического характера [46-48]. В литературе [49-51] отмечается антиоксидантное и кардиопротекторное действие экстракта травы пустырника на ишемизированный миокард, которое связывают со способностью фенольных соединений (флавоноидов в частности) ингибировать механизмы свободно-радикальных реакций. Так, в литературе [27, р. 525-532] отмечено, что данные соединения оказывают влияние на митохондриальную дыхательную систему, избирательно сохраняя активность супероксид дисмутазы и глутатион пероксидазы, а также уменьшая образование малондиальдегида, и эффективно ингибируют образование свободных радикалов в митохондриях сердечной мышцы, тем самым оказывая антиоксидантное и кардиопротекторное действие. В механизме кардиопротекторного действия особую роль играют дитерпены, в частности маррубиин, с которым связывают ингибирование агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции и воспаления в ишемизированном участке на ранней стадии инфаркта миокарда [35, р. 67-75; 36, р. 9049-9060].

Трава пустырника проявляет цитотоксичность *in vitro* в отношении лимфоцитной лейкемии, культуры клеток карциномы легких человека, опухоли толстой кишки, опухоли молочной железы [52]. Доказано фотосенсибилизирующее и фотозащитное действие экстрактов пустырника, которое связывают с наличием веществ, способных поглощать свет в УФ- и видимом диапазоне спектра, в частности кумаринов [53].

В литературе [54] отмечается противовоспалительная активность экстракта пустырника и его позитивное действие на течение мастопатии. Противовоспалительную активность пустырника связывают с наличием

урсоловой кислоты и других тритерпенов, которые в эксперименте оказали ингибирующее действие на выработку супероксидов в свободно клеточной системе путем активации системы ксантин/ксантин оксидазы [55]. Пустырник также применяется при заболеваниях женской репродуктивной системы [56-60], что обусловлено присутствием леонурина, который в эксперименте стимулирует сокращения матки, и терпеновых соединений, которые проявляют эстрогенную активность. Трава пустырника в эксперименте оказывала диуретическое действие и показана при мочекаменной болезни [12, с. 556].

Препараты на основе пустырника перспективны для лечения и профилактики патологий системы кровообращения и нервной системы [61-63]. Лекарственные формы представлены настойками, экстрактами, капсулами и таблетками. Сухие экстракты пустырника входят в состав различных комплексных препаратов, которые применяются в сочетанной терапии сердечно-сосудистых заболеваний и расстройств нервной системы [64, 65].

**Виды Пустырника флоры Казахстана.** Флора Казахстана насчитывает около 6000 видов сосудистых растений, которые относятся к 1067 родам и 159 семействам [66, 67]. Из всего многообразия в официальной медицине используются только 230 видов, 92 вида включены в Государственный реестр лекарственных средств Республики Казахстан [61]. Представители отечественной флоры в фармакогностическом отношении недостаточно изучены: из 800 эндемиков, фитохимические исследования проведены для 20 видов, к лекарственным относятся 0,02% видов с определенной географической приуроченностью [68], в то время как лекарственная флора составляет четвертую часть (26 %) всех сосудистых растений Казахстана [69].

Одним из самых крупных по числу эндемичных в Казахстане видов семейств является семейство Яснотковых (30 родов, 77 эндемичных видов), к которому принадлежит род Пустырник [69, р. 56-63].

Род *Leonurus* L. во флоре Казахстане представлен 4 видами: пустырник сизый (*Leonurus glaucescens* Bunge), пустырник серый (*L. incanus* V. Krecz&Kuprian), пустырник панцериовидный (*L. pancerioides* M. Pop.) и пустырник туркестанский (*L. turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian), из которых *L. incanus* является эндемичным [68; 70].

Фармакопейным лекарственным растительным сырьем рода пустырник в Казахстане является трава пустырника сердечного и пустырника пятилопастного, описанные в национальной части ГФ РК [5, с. 695-697]. Анализ литературных данных и изучение нормативно-технической документации флоры Казахстана показали, что фармакопейные виды пустырника сердечного *Leonurus cardiaca* L. и пустырника пятилопастного *Leonurus quinquelobatus* Gilib. не произрастают в республике и являются импортным сырьем [1, р.31-40].

Аннотированный список лекарственных растений Казахстана включает два вида пустырника: пустырник сизый (*Leonurus glaucescens* Bunge.) - двулетник, который встречается повсеместно, и пустырник туркестанский (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian) [71], который был изучен в Ботаническом институте им. Комарова В.И. Кречетовичем и Л.А. Комаровой (1949 г.). Это «многолетнее травянистое растение 70–200 см высотой; корневище

деревянистое, с прямостоящими или приподнимающимися от основания, голыми или коротко опушенными прижатыми волосками 4-гранными стеблями; листья голые, на коротких черешках, в очертании округлые или яйцевидные, с прямым или слабосердцевидным основанием, 6–10 см длиной и 6 см шириной, на 2/3 рассеченные на широкие клиновидные лопасти, в свою очередь надрезанные на широколанцетные, клиновидные доли, самые верхние неглубоко 3-надрезанные на ланцетные доли. Соцветие длинное, редкое; прицветники шиловидно заостренные, коротко опушенные, равные трубке чашечки или длиннее; чашечка 7–9 мм длиной, горбатая, коротко и прижато-волосистая, с зубцами шиловидно заостренными, в основании треугольными. Венчик бледно-розовый, 1–1,2 см длиной, верхняя губа беловолючно опушенная, яйцевидная, к основанию суженная, цельная, нижняя 3-лопастная, внутри коротко опушенная, с более широкой средней лопастью. Тычинки с опушенными нитями и 2-гнездными расходящимися пыльниками, верхние нити прямые, параллельные, нижние более длинные, слегка согнутые. Орешки 2—2,5 мм длиной, 3-гранные, с косо обрубленной, опушенной верхушкой. Цветет в июле, плодоносит в сентябре» [70, с. 497; 73, с. 146-147].

Пустырник туркестанский встречается в горах от Джунгарского Алатау до Западного Тянь-Шаня. Основные запасы сосредоточены в Джунгарском, Заилийском, Кунгей, Кетмень, Терской Алатау. В 80-х годах прошлого столетия были изучены сырьевые запасы пустырника туркестанского в Семипалатинской (хр. Западный Тарбагатай) и в Жамбылской областях (Киргизский Алатау), которые составили 1,02 т и 4,52 т сухого сырья соответственно [72-74].

Анализ доступных литературных источников показал, что фитохимические исследования сырья пустырника туркестанского не проводились. Данные не носили системного характера. Имеются сообщения о присутствии в сырье пустырника туркестанского алкалоидов (стахидрин), флавоноидов, тритерпеноидов, стероидов, органических и фенолкарбоновых кислот, дубильных веществ, эфирного и жирного масла. Встречаются данные о наличии в экстракте пустырника туркестанского таких соединений, как генкванин и иридоидных гликозидов [69, р. 56-63].

Традиционно с древних времен в народной медицине используется отвар надземной части пустырника туркестанского для лечения заболеваний сердца, желудка и нервной системы [75]. Чай и настой из пустырника туркестанского применяли для лечения расстройств нервной системы, гипертензии, эпилепсии, тахикардии, заболеваний ЖКТ, в качестве снотворного, потогонного, слабительного и противовоспалительного средства [76].

Клинические исследования показали, что настойка пустырника оказывает седативный эффект, который превосходит настойку валерианы в 2 раза, а также понижает артериальное давление, усиливает маточные сокращения [75]. Так же, как пустырник пятилопастный, пустырник туркестанский может использоваться в качестве седативного, гипотензивного и антибактериального средства [77]. Алкалоид стахидрин, выделенный из травы пустырника туркестанского, в эксперименте показал протекторное действие при ишемическом повреждении миокарда [78, 79].

### **1.3 Ботаническая характеристика, распространение, химический состав, биологическая активность и применение в медицине видов рода Валериана**

Семейство *Valerianaceae* Batsch включает 13 родов, охватывающих свыше 400 видов, распространенных в умеренных и холодных районах Евразии, Северной Америки и Южной Африки [80].

#### ***Исторические аспекты и этнофармакологические особенности применения валерианы***

Упоминания об использовании Phu (фу) валерианы были описаны в трудах Диоскрида и Плиния Старшего в I веке н.э. Изображения валерианы присутствуют во всех травниках с начала XVI века. Большой вклад в изучении рода валерианы внес Турнефор с установленным родом *Valerianella*. К. Линней дает описание *Valeriana* в 1753 году с описанием 16 видов и отнесением валерианы к семейству *Valerianaceae*. Монография Ф. Хека, рода *Valeriana* L., опубликованная в 1882 году, семейства *Valerianaceae* не потеряла актуальности и в наши дни. В монографии выделены 8 родов валериановых, 164 вида валерианы, которые группируются в 7 секций, идентифицируемых по числу тычинок, структуре чашечек, трубок венчика. Линеевский таксон *Valeriana officinalis* L.s.l. является сборным и подвергался сильному дроблению. Основой для последующих работ по изучению произрастающей в Западной Европе лекарственной валерианы является работа Э. Вальтера (Walter, 1049), которая внесла ясность в запутанную номенклатуру и таксономию среднеевропейских видов. Для территории бывшего Советского Союза имеет значение монография В.Н. Ворошилова (1975), где приведены 9 видов из цикла лекарственной валерианы. Для очерчивания границ групп видов валерианы лекарственной Ворошиловым В.Н. использовался целый комплекс диагностических признаков, морфологические признаки, стебель, листья, прицветники [81].

Валериану применяли при заболеваниях сердца, судорогах, истерии, при головных и желудочных болях [82]. В древней Греции врачи уже знали об успокаивающем действии валерианы, Диоскорид рекомендовал растение, как средство управляющее мыслями, Плиний Старший считал, что валериана возбуждает мысль, Авиценна, что укрепляет мозг. Также использовали валериану как антигельминтное средство и против чумы [83]. В Европе Chamisso (1781-1831) описывает валериану как спазмолитическое и антигельминтное средство (Vietz, 1800) рекомендовал корень валерианы при всех спастических состояниях, эпилепсии, судорогах, нервной дрожи; Nager (1873) назначал валериану при коликах и истерических состояниях [84].

В народной медицине валериану используют при острых состояниях нервного возбуждения, при спазмах пищевода, для лечения заболеваний желудка, печени, желчных путей, пищевода. Также препараты валерианы и сборы применяют при нервных расстройствах, бессоннице, судорогах нервного происхождения, мигрени, невралгии и нейродермитах, используют в комплексной терапии при эндокринологических заболеваниях, климактерическом периоде [79].

Традиционно корневище с корнями валерианы входит в сборы, применяемые при заболеваниях нервной и сердечно-сосудистой системы: кардионеврозе, сердечной недостаточности, гипертонической болезни, атеросклерозе [85].

Виды сем. *Valerianaceae* с древних времен использовались для приготовления ароматических смесей. Некоторые виды - валерианелла огородная *V. locusta*, в. венценосная *V. coronate*, валерианелла огородная *V. locusta* - используются для приготовления салатов. Некоторые виды валериановых используют как декоративные растения: «красная валериана» *Centranthus ruber*, в. лекарственная *V. officinalis* L., «африканская валериана» *Fedia eriocarpa* и т.д. [80, с. 378-382].

### **Филогенетическая и ботаническая характеристика растений рода Валериана**

Род *Valeriana* L., насчитывает около 200 видов, распространенных в умеренных и холодных районах Евразии, Северной Америки [80, с. 378-382].

*Valeriana* L. является полиморфным видом и приспосабливается к условиям местообитания [12, с. 233].

Это «однолетние и многолетние травы высотой от 5 до 200 см с супротивными листьями и мелкими цветками, собранными в щитковидные или метельчатые соцветия. Цветки неправильные, обоеполые или раздельнополые. Плод – семянка, иногда с летучкой. Размножаются семенами и вегетативным способом» [86, с. 78-88].

Наиболее известным представителем р. *Valeriana* L. является валериана лекарственная (*V. officinalis* L.), широко используемая во всех странах мира преимущественно как культивируемое растение [86, с. 78-88].

*Valeriana officinalis* L., семейства валериановые – *Valerianaceae* представляет собой «многолетнее травянистое растение, высота стебля до 1.5 м, корневище вертикальное, несущее шнуровидные корни. Листья супротивные, непарноперисторассеченные, черешковые, верхние – сидячие. Цветки мелкие, цвет бледно-розовый или лиловый, собранные в крупные щитковидные соцветия. Плод – мелкая семянка, увенчанная десятилучевым перистым хохолком. Цветение с июня до августа» [12, с. 233].

Наиболее известными ботаническими формами валерианы лекарственной являются: *Valeriana palaustris* Kreyer – валериана болотная, *Valeriana nitida* Kreyer – валериана блестящая, *Valeriana wolgnesis* Kzky - валериана волжская, *Valeriana dubia* Bunge – валериана сомнительная, *Valeriana rossica* Sm. – валериана русская, *Valeriana stolonifera* Czern – валериана побегоносная [12, с. 233].

Так как валериана встречается в разных ареалах с разными климатическими условиями и образует разные формы, то по морфологическим свойствам валериану подразделяют по типу подземных органов, корневище со столонами, и кустовые формы без столонов [12, с. 233].

### **Ареал и фитоценологические особенности произрастания**

*Valeriana officinalis* L. полиморфный вид произрастает рассеянно повсеместно, кроме Крайнего Севера и пустынь Средней Азии [87]. Этот вид

широко распространен в Евразии от Атлантического до Тихого океана [12, с. 233]. Растет валериана на влажных почвах, лугах, встречается среди кустарников [88, 89]. Кавказские и Азиатские виды произрастают на склонах гор и вдоль речек.

Родина семейства *Valerianaceae* до сих пор не выяснена. Встречается упоминание о происхождении валерианы из Армении, Азии, некоторые роды имеют средиземноморское происхождение [81, с. 3-57, 83, 207].

Следует отметить, что валериана лекарственная используется большей частью как культивируемое растение [79].

#### ***Биологически активные вещества рода Валериана***

Действующие вещества рода *Valeriana L.* зависят большей частью от места произрастания растения и таксономической принадлежности. В изучении химического состава большую роль отводили эфирному маслу, состав которого сложный и насчитывает около 70 соединений в европейских видах валерианы лекарственной [81, с. 3-57; 83; 207].

Содержание эфирного масла в корнях и корневищах в зависимости от вида может колебаться от 0.3 до 2% [12, с. 233]. Основными компонентами эфирного масла являются валерианово-борнеоловый эфир, изовалериановая кислота, сескватерпеновая, валереновая, валериановая кислоты, алкалоиды (актинидин, валерин), гликозиды тритерпенового ряда – валерозид, вальтрат, ацетоксивальтрат, монотерпеноиды (борнеол, линалоол, миртенол, 4-терпинеол,  $\alpha$ -терпинеол, миртенлацетат) [81; 90-97]. В 1966 году Thies, Thies и Funke (1966), Manenctater (1975) выделили и идентифицировали в корнях и корневищах валерианы иридоиды (валепотриаты), и установили их биологическую активность [88].

#### ***Фармакологические свойства валерианы и направления применения в медицине***

В настоящее время валериану применяют в медицинской практике как седативное и анксиолитическое средство [84]. Данные подтверждают, что препараты валерианы можно считать безопасным и эффективным средством для лечения нарушений сна. Препараты валерианы можно использовать как взрослым, так и детям. Установлено, что они не вызывают привыкания и зависимости [98-100].

Отчет оценки Комитета по лекарственной продукции растительного происхождения (The Committee on Herbal Medicinal Products/НМРС) Европейского агентства *Valeriana Officinalis* подтвердил седативный и анксиолитический эффекты препаратов валерианы. В отчете представлены исследования по эффективности корней валерианы и включены данные по проводимым рандомизированным исследованиям водных и водно-спиртовых экстрактов корня валерианы, острой, подострой, репродуктивной токсичности, мутагенности, фармакокинетики и биодоступности, приведены данные о клиническом опыте применения у детей, по клинической фармакологии и переносимости препаратов валерианы. Полученные данные подтверждают безопасность препаратов валерианы (водные и водно спиртовые экстракты) и усиление лечебного эффекта при применении препаратов валерианы в течение



нескольких недель. Корневища с корнями валерианы относятся к лекарственному растительному сырью с признанным медицинским применением [84].

Препараты экстрактов валерианы в галеновой форме обладают коронарорасширяющим, гипотензивным, противоишемическим, антиоксидантным, иммуномодулирующим действием [86, с. 78-88; 101]. Экстракт и эфирное масло проявляют антибактериальную, антифунгальную активность. Водный экстракт – антимуtagenную, валепотриаты – цитотоксическую активность [86, с. 78-88; 102, 103].

В официальной медицине препараты валерианы применяют в качестве успокаивающего средства при нервном возбуждении, бессоннице, неврозах сердечно-сосудистой системы, спазмах желудочно-кишечного тракта и т.д. Широко применяют их и в ветеринарной практике. Валериана лекарственная входит в состав препаратов: «Валокормид», «Корвалол», «Кардиовален», капель Зеленина, камфорно-валериановых, ландышево-валериановых капель, импортных препаратов: «Вальман», «Балдриседон», «Седовал», применяемых при неврозах, климаксе. Корневища с корнями валерианы входят в 80 прописей утвержденных сборов [86, с. 78-88; 102].

#### **Виды рода *Valeriana L.* (сем. *Valerianaceae*) флоры Казахстана**

Во флоре Казахстана сем. *Valerianaceae* представлено 19 (18) видами из 3 родов [69, р. 56-63; 67; 88], среди которых 7 видов характеризуются лекарственными свойствами [71, с. 146-147]. В официальной медицине применяется *Valeriana officinalis L.* Лекарственные виды семейства *Valerianaceae* Batsch флоры Казахстана представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Лекарственные виды семейства *Valerianaceae* Batsch флоры Казахстана

Род	Количество видов	Количество видов, применяемых в медицине			Наличие сведений о сырьевой базе
		официальной	народной	экспериментальной	
<i>Valeriana L.</i>	9 (8)	3 (как заменитель <i>Valeriana officinalis L.</i> )	5	1	+
<i>Valerianella P. Miller</i>	8	–	–	–	–
<i>Patrinia A.L. Juss.</i>	2	1	2	1	+
Итого видов	19 (18)	1	7	2	–

Больше всего лекарственных видов, перспективных для всестороннего изучения, отмечено у представителей рода *Valeriana L.* (5 видов), некоторые из них имеют сырьевые запасы, опыт применения в народной медицине и испытывались в культуре [86, с. 78-88].

На территории Казахстана в дикорастущем состоянии встречаются близкородственные виды со сходным химическим составом и действием [86, с. 78-88].

В соответствии с современной ботанической номенклатурой [86, с. 78-88; 104] валериана туркестанская *Valeriana Turkestanica* Sumn. является синонимом валерианы сомнительной *V. dubia* Bunge [86, с. 78-88;105].

Место обитания пяти казахстанских видов р. *Valeriana* L. приурочены к альпийскому и субальпийскому склонам гор, где растения произрастают на каменистых россыпях и скалах, глинисто-щебнистых склонах (*V. capitata*, *V. dubia*, *V. fedtschenkoi*, *V. ficariifolia*, *V. martjanovii*). Лишь три вида этого рода произрастают на степных склонах, западинах, лесных полянах (*V. tuberosa*, *V. rossica*) и даже в пустыне (*V. chionophila*) [86, с. 78-88].

Сравнительная характеристика изученности казахстанских видов валерианы показала, что из 8 видов только половина видов применяется в народной медицине, в том числе три вида (*V. capitata*, *V. dubia*, *V. rossica*) применяются аналогично *V. officinalis* L. в качестве седативного и тонизирующего средства [86, с. 78-88].

Валериана туркестанская – «многолетнее травянистое растение с прямым или внизу коротко восходящим стеблем высотой 30–80 (100) см и укороченным корневищем с многочисленными темно-бурыми шнуровидными мочками 1–2 мм толщиной. Прикорневые листья лировидно-перисто-рассеченные, с 3–5 парами боковых, цельнокрайних, яйцевидно-ланцетных сегментов, 25–30 мм длины и 4–11 мм ширины, конечная доля несколько крупнее боковых сегментов, округлая или продолговато-яйцевидная, 30-40 мм длины и 10-20 мм ширины. Соцветие вначале головчатое, цветки сиреневые, до 7 мм длины, плоды 4 мм длины и 1,5 мм ширины, удлинённые, бурые. Цветет в июне, плоды созревают в июле-августе» [106]. Валериана туркестанская характеризуется среднеазиатским типом ареала. В Казахстане встречается в Джунгарском Алатау, Заилийском, Кунгей Алатау, Кетмень, Терской Алатау, Чу-Илийских горах, Киргизском Алатау, Каратау [106, с. 247-252].

Виды рода *Valeriana* L. не обеспечены функционирующей отечественной сырьевой базой. Культивирование валерианы туркестанской *Valeriana turkestanica* Sumn. позволит вести целенаправленный отбор селекционного материала с заданным содержанием биологически активных веществ и представляет практический интерес как возобновляемый источник растительного сырья для получения отечественных фитопрепаратов седативного и анксиолитического действия [86, с. 78-88].

#### **1.4 Принципы надлежащей практики культивирования и заготовки лекарственных растений**

Надлежащая практика культивирования и сбора сырья растительного происхождения, (eng. Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin, or GACP) является одной из составляющих GxP. Внедрение принципов GACP необходимо для обеспечения общего технического руководства в процессе получения лекарственного сырья надлежащего качества в целях стабильного производства продукции растительного происхождения, классифицируемой как лекарственные средства [107].

Внедрение растений в культуру способствует улучшению качества лекарственного сырья и получению максимального количества биологически активных веществ [108].

Необходимо принимать во внимание, что лекарственные растения, выведенные от одних и тех же видов, могут значительно отличаться друг от друга по качеству при их выращивании в разных местах из-за влияния условий окружающей среды: почвы, климата и других факторов [107, р. 9-21].

Для производства лекарственных препаратов из растительного сырья внедрение стандартов GACP является обязательным условием для выпуска безопасных, качественных, эффективных и стабильных продуктов.

### **1.5 Современное состояние и развитие казахстанской фармацевтической промышленности**

В Республике Казахстан разработана нормативная база и осуществляется государственное регулирование лекарственного обеспечения безопасными, качественными и эффективными препаратами: Кодекс о здоровье народа и системе здравоохранения, Государственная фармакопея Республики Казахстан, Государственная регистрация лекарственных средств и изделий медицинского назначения, внедрение стандартов GxP, Национальная политика лекарственного обеспечения, внедрение Казахского национального лекарственного формуляра. Меры государственной поддержки фармацевтической отрасли Казахстана направлены на ежегодный прирост и как номенклатуры лекарственных средств, так и на наращивание объемов производства. Объем фармацевтического рынка за 10 лет увеличился в 7,2 раза [109]. Государством был принят ряд эффективных мер, в частности, увеличение сроков долгосрочных договоров с 7 до 10 лет на поставку лекарственных средств в рамках государственного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП), которые позволили сохранить константность фармацевтического производства в период мирового экономического кризиса. В рамках ГОБМП на закуп лекарственных средств в 2016 году было выделено из бюджета 164.8 миллиардов тенге [109].

По состоянию на май 2017 г. из 51 отечественных производителей лекарственных препаратов 12 внедрили стандарты GMP [109], и только 61 % зарегистрированных в Республике Казахстан лекарственных средств подтверждены сертификатами GMP («Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «"Денсаулық" на 2016 - 2019 гг.»).

С 01 января 2018 г. внедрение стандартов GxP в Республике Казахстан является обязательным для всех участников фармацевтического рынка в рамках реализации национальной политики лекарственного обеспечения, повышения качества, доступности лекарственной помощи и обеспечения лекарственной безопасности страны.

### Выводы по первому разделу

По данным Государственного реестра количество лекарственных препаратов растительного происхождения составляет всего 4 % от числа всех зарегистрированных лекарственных средств (294 наименования), из которых основную долю составляют лекарственные средства - 77,71 %, гомеопатические препараты - 16,29 %, лекарственное растительное сырье – 6 %. Увеличение потребления препаратов на основе лекарственного растительного сырья характерно для фармацевтического рынка Казахстана и мирового рынка в целом. Представляется целесообразным дальнейшее развитие рынка фитопрепаратов путем поддержки отечественного производства и развития собственной ресурсной базы, что позволит сократить издержки производства и обеспечить рынок доступными и конкурентоспособными фитопрепаратами.

Анализ литературных данных и изучение нормативно-технической документации флоры Казахстана показал, что фармакопейные виды пустырника сердечного *Leonurus cardiaca* L. и пустырника пятилопастного *Leonurus quinquelobatus* Gilib. не произрастают в республике и являются импортным сырьем. Виды рода *Valeriana* L. не обеспечены функционирующей отечественной сырьевой базой. Культивирование валерианы туркестанской *Valeriana turkestanica* Sumn. и пустырника туркестанского *Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian позволит вести целенаправленный отбор селекционного материала с заданным содержанием биологически активных веществ. Современная оценка перспектив изучения казахстанских видов рода *Valeriana* L. из семейства Валериановые *Valerianaceae* Batsch и видов рода Пустырник (*Leonurus* L.) показала, что валериана туркестанская (*Valeriana turkestanica* Sumn) и пустырник туркестанский (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian) представляют научный и практический интерес как возобновляемые источники растительного сырья для получения отечественных фитопрепаратов седативного, анксиолитического и стресс-протекторного действия для расширения номенклатуры отечественных фитопрепаратов и осуществления импортозамещения.

Внедрение принципов GACP необходимо для обеспечения общего технического руководства в процессе получения лекарственного сырья надлежащего качества в целях стабильного производства продукции растительного происхождения, классифицируемой как категория - лекарственные.

В Республике Казахстан разработана нормативная база и осуществляется государственное регулирование лекарственного обеспечения безопасными, качественными и эффективными препаратами. Обзор современного состояния и развития фармацевтической промышленности Республики Казахстан показал, что фармацевтический рынок за последние 10 лет увеличил объем в 7,2 раза, однако доля импорта превысила долю экспорта в 43 раза. В связи с этим, дальнейшее развитие отечественной фармацевтической промышленности является приоритетным направлением.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментальных исследованиях использовали материалы, вспомогательные вещества, методы и методики, соответствующие требованиям Государственной Фармакопеи Республики Казахстан, Европейской Фармакопеи, Фармакопеи США, АНД, ГОСТ, ТУ и других нормативных документов, принятых на территории Республики Казахстан.

### 2.1 Объекты исследования

Объектами исследования являлись

- надземная часть растения пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian) дикорастущего (рисунок 3 а), собранная в фазе цветения в июне 2015 года в горах Зайлийского Алатау на высоте 1250 метров над уровнем моря (растение идентифицировано специалистами РГП «Института ботаники и фитониринга» Республики Казахстан справка № 01-04/214, Приложение Н);

- корневища и корни валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.) дикорастущей (рисунок 3 б), собранные в августе 2015 года на высоте 2150 метров над уровнем моря в горах Зайлийского Алатау (растение идентифицировано в РГП «Институт ботаники и фитониринга» Республики Казахстан справка № 01-04/315-1 Приложение П);

- надземная часть растения пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian) культивируемого (рисунок 4 а);

- корни и корневища валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.) культивируемые (рисунок 4 б);

- пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian) культивируемого фаза бутонизации (рисунок 5 а);

- валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.) культивируемой фаза цветения (рисунок 5 б);



а)



б)

Рисунок 3 - Внешний вид пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian) дикорастущего (а), валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.) дикорастущей (б)



а)



б)

Рисунок 4 - Культивируемые пустырник туркестанский (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian) (а), валериана туркестанская (*Valeriana turkestanica* Sumn.) (б)



а)



б)

Рисунок 5 – Культивируемые пустырник туркестанский в фазе цветения (а), валериана туркестанская в фазе цветения (б)

- экстракт жидкий пустырника туркестанского - жидкость от темно зеленого до зеленовато-коричневого цвета, со специфическим запахом;
- экстракт валерианы туркестанской густой – вязкая масса коричневого цвета со свойственным валериане запахом;
- экстракт густой пустырника туркестанского - вязкая масса от темно зеленого до зеленовато-коричневого цвета, со специфическим запахом;
- экстракт зизифоры Бунге – вязкая масса от темно-зеленого до зеленовато-коричневого цвета со специфическим запахом.

**Лактозы моногидрат** (ГФ РК I, т. 3). Белые кристаллы или белый кристаллический порошок. Легко, но медленно растворим в воде, практически не растворим в 96 % этаноле. В технологии приготовления твердых дозированных форм используется в качестве наполнителя [110].

**Целлюлоза микрокристаллическая** (ГФ РК I, т. 3). Белый или почти белый тонкодисперсный или гранулированный порошок. Практически не растворима в воде, ацетоне, безводном этаноле, толуоле, разбавленных кислотах и растворе 50 г/л натрия гидроксида. В технологии приготовления твердых дозированных форм используется в качестве наполнителя [110, с. 613-619].

**Спирт этиловый 96 %** (ГФ РК I, т. 2). Бесцветная, прозрачная, летучая, легковоспламеняемая жидкость. Смешивается с водой и метиленхлоридом. Горит голубым пламенем. Применяется в качестве экстрагента при приготовлении экстракционных препаратов [5, с. 581-583].

**Вода очищенная** (ГФ РК I, т. 3). Прозрачная бесцветная жидкость. Применяется для приготовления лекарственных средств, кроме стерильных и апиrogenных, при отсутствии других указаний [5, с. 168-171].

**Каолин микронизированный** (ЕФ). Очищенный, природный, гидратированный алюмосиликат, содержит подходящий диспергирующий агент. Мелкодисперсный белый или почти белый порошок, маслянистый на ощупь. Практически не растворим в воде и в минеральных кислотах [4, р. 2213].

**Магния стеарат** (ГФ РК I, т. 2). Очень тонкий легкий порошок белого цвета, жирный на ощупь. Практически не растворим в воде и этаноле [5, с. 319-321].

## 2.2 Методы исследования

2.2.1 Методы исследования лекарственного растительного сырья пустырника туркестанского, корневищ и корней валерианы туркестанской

**Определение лекарственного растительного сырья.** По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, Общая статья «Травы» [111].

**Идентификация пустырника туркестанского** [АНД РК 42-6121-15, 111].

**Идентификация корней и корневищ валерианы туркестанской.** Тонкослойная хроматоргафия (ГФ РК I, т. 2, 2.2.27.) [5, с. 695].

**Потеря в массе при высушивании ЛРС** (ГФ РК I, т. 1, 2.2.32.) [111, с. 91].

**Общая зола ЛРС** (ГФ РК I, т. 1, 2.4.16.) [111, с. 129].

**Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной ЛРС** (ГФ РК I, т. 1, 2.8.1.) [111, с. 226].

**Микробиологическая чистота ЛРС.** Испытание проводят в соответствии с требованиями (ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 4 А, 2.6.12, 2.6.13) [111, с. 479].

**Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин в траве пустырника туркестанского** (ГФ РК I, т. 1, 2.2.25) [АНД РК 42-6121-15, 111, с. 66].

$$X = \frac{D \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{248 \cdot m \cdot (100 - W)} \quad (1)$$

где  $D$  – оптическая плотность исследуемого раствора;

248 – удельный показатель поглощения ( $E^{1\%}_{1\text{ см}}$ ) комплекса рутина с

алюминия хлоридом при длине волны 415 нм;

$m$  – масса навески лекарственного растительного сырья, г;

$W$  – потеря в массе при высушивании, %.

**Количественное определение эфирного масла в корнях и корневищах валерианы туркестанской** (ГФ РК I, т. 2, 2.8.12.) [5, с. 695].

**Количественное определение сесквитерпеновых кислот в корнях и корневищах валерианы туркестанской** (ГФ РК I, т. 2, 2.8.12.) [5, с. 695].

$$X = \frac{(S_1+S_2)*m_2*p*5}{S_3*m_1} \quad (2)$$

где  $S_1$  – площадь пика кислоты ацетоксивалереновой на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_2$  – площадь пика кислоты валереновой на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_3$  – площадь пика кислоты валереновой на хроматограмме раствора сравнения;

$m_1$  – масса навески сырья, г;

$m_2$  – масса навески *СО ГФ РК стандартизированного сухого экстракта валерианы*, использованного для приготовления раствора сравнения, г;

$\rho$  – содержание кислоты валереновой в *СО ГФ РК стандартизированного сухого экстракта валерианы*, %.

**Радионуклиды в ЛРС.** Должно соответствовать требованиям «Гигиенические нормативы «Санитарно-эпидемиологические требования к обеспечению радиационной безопасности»» в соответствии с Санитарными правилами от 27.02.2015 г. № 155 утверждены приказом Министра национальной экономики Республики Казахстан.

**Упаковка в ЛРС.** Сырье по 10 кг и 15 кг упаковывают в мешки из крафт – бумаги, трехслойные в соответствии с ГОСТ 2228-81.

**Тяжелые металлы в ЛРС.** В соответствии с требованиями ГФ РК I, т. 1, 2.4.8.

**Маркировка ЛРС.** В соответствии с приказом № 227.

**Транспортирование ЛРС** по ГОСТ 17768-90Е.

**Хранение ЛРС.** В соответствии с данными по стабильности.

**Срок хранения ЛРС.** В соответствии с данными по стабильности.

**Определение удельной массы** [112, 113]. 5,0 г сырья (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, заливали *водой P* на 2/3 объема и выдерживали на кипящей водяной бане в течение 1,5 – 2 ч., периодически перемешивая с целью удаления воздуха. Далее колбу охлаждали до 20 °С и доводили объем до метки *водой P*. Взвешивали колбу и определяли ее массу с сырьем и водой. Предварительно определяли вес колбы с водой. Удельную массу рассчитывали по формуле:

$$d_y = \frac{Pd}{P+G-F} \quad (3)$$

где  $P$  – масса абсолютно сухого сырья, г;

$G$  – масса колбы с водой, г;

$F$  – масса колбы с водой и сырьем, г;

$d$  – плотность воды, г/см<sup>3</sup>



**Определение объемной массы** [112, 113]. В мерный цилиндр на 100 мл наливали 50 мл *воды P*. 10,0 г недробленого сырья помещали в мерный цилиндр с *водой P* и определяли объем, который занимает сырье.

Объемную массу рассчитывали по формуле:

$$d_o = \frac{P_o}{V_o} \quad (4)$$

где  $P_o$  – масса недробленого сырья при определенной влажности, г;

$V_o$  – объем, который занимает сырье (разница объемов), см<sup>3</sup>.

**Определение насыпной массы, г/см<sup>3</sup>** [112; 113]. В мерный цилиндр помещают измельченное сырье, слегка встряхивают для выравнивания сырья и определяют полный объем, затем сырье взвешивают. Насыпную массу рассчитывают по формуле:

$$d_H = \frac{P_H}{V_H} \quad (5)$$

где  $P_H$  – масса неизмельченного сырья при определенной влажности, г;

$V_H$  – объем, который занимает сырье, см<sup>3</sup>.

**Определение пористости сырья, г/см<sup>3</sup>** [112; 113]. Пористость ( $P_c$ ) определяется как отношение разницы между удельной массой (плотностью) и объемной массой к удельной массе. Пористость сырья рассчитывают по формуле:

$$P_c = \frac{d_y - d_o}{d_y} \quad (6)$$

где  $d_y$  – удельная масса сырья, г/см<sup>3</sup>;

$d_o$  – объемная масса сырья, г/см<sup>3</sup>.

**Определение порозности сырья, г/см<sup>3</sup>** [112; 113]. Порозность ( $P_{ж}$ ) характеризует величину пустот между частицами растительного материала, определяется как отношение разницы между объемной и насыпной массами к объемной массе. Порозность сырья рассчитывают по формуле:

$$P_{ж} = \frac{d_o - d_H}{d_o} \quad (7)$$

где  $d_o$  – объемная масса сырья, г/см<sup>3</sup>;

$d_H$  – насыпная масса сырья, г/см<sup>3</sup>.

**Определение свободного объема слоя сырья, г/см<sup>3</sup>** [112; 113]. Определяется как отношение разницы между удельной массой и насыпной массой к удельной массе.

Свободный объем слоя рассчитывали по формуле:

$$V = \frac{d_y - d_H}{d_y} \quad (8)$$

где  $d_y$  – удельная масса сырья, г/см<sup>3</sup>;

$d_H$  – насыпная масса сырья, г/см<sup>3</sup>.

**Определение коэффициента поглощения экстрагента** [112; 113]. По 5,0 г измельченного сырья (точная навеска) помещали в мерные цилиндры и заливали экстрагентом (*вода P* и *спирт P* в различных концентрациях 30 %, 50 %, 70 %, 96 %) таким образом, чтобы сырье было покрыто полностью, и оставляли на час; извлечение фильтровали через бумажный фильтр в другой мерный цилиндр и определяли количество полученного экстрагента.

Расчет коэффициента поглощения экстрагента проводили по формуле:

$$X = \frac{V - V_1}{P} \quad (9)$$

где  $V$  – объем экстрагента, которым заполняли сырье, см<sup>3</sup>;

$V_1$  – объем экстрагента после поглощения сырья, мл;

$P$  – масса сухого сырья.

**Методы и методики, используемые при анатомо-морфологических исследованиях сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской** Консервация растений была проведена по методике Страсбургер-Флемминга. Консервирующей жидкостью являлась смесь: спирт-глицерин-вода (1:1:1). Фиксацию проводили в 96 % этиловом спирте. Были зафиксированы надземные и подземные вегетативные органы исследуемых видов. Анатомические препараты были изготовлены при использовании микротомы с замораживающим устройством ТОС-2, микротомы с замораживающим устройством ОЛ-ЗСО, и делались вручную. Анатомические срезы заключали в глицерин и бальзам. Толщина анатомических срезов составляла 10-15 мкм.

Для количественного анализа проведено измерение морфометрических показателей с помощью окуляр-микрометра МОВ-1-15. Микрофотографии анатомических срезов были сделаны на микроскопе МС 300 (увеличение 10x4, 10x10, 10x40). с видеокамерой САМ V400/1.3М.

Анатомо-морфологические исследования были проведены в соответствии с общепринятыми методиками [114-118].

2.2.2 Методы стандартизации экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской

**Содержание сухого остатка  $A_n$  в отдельных порциях экстрактов  $V_n$** , полученных определенным экстрагентом при определенном соотношении сырье : экстракт, рассчитывали по формуле, г [112; 113]:

$$A_n = \frac{\omega_n \times V_n}{100} \quad (10)$$

где  $V_n$  – объем отдельно собранной порции жидкого экстракта, полученного определенным экстрагентом с шагом соотношения сырье : экстракт (1:1), мл;

$\omega_n$  – сухой остаток в отдельно собранной порции экстракта  $n$ , %.

**Содержание сухого остатка  $B_n$  в суммарных экстрактах  $V_{n+1}$** , полученных определенным экстрагентом при определенном соотношении сырье : экстракт, рассчитывали по формуле, г [112;113]:

$$B_n = \sum_{n=1}^n A_n \quad (11)$$

где:  $A_n$  – сухой остаток в отдельно собранной порции экстракта  $V_n$ , г.

**Содержание сухого остатка  $C_n$  в суммарных экстрактах  $V_{n+1}$** , полученных определенным экстрагентом при определенном соотношении сырье : экстракт на стадии, рассчитывали по формуле, % [112; 113]:

$$C_n = \frac{B_n}{V_{n+1}} * 100\% \quad (12)$$

где:  $V_{n+1}$  – объем суммарного экстракта на стадии, мл;

$B_n$  – содержание сухого остатка в суммарных экстрактах  $V_{n+1}$ , г.

**Выход экстрактивных веществ (абсолютно сухого экстракта)  $D_n$**  каждой фракции определенным экстрагентом при определенном соотношении сырье : экстракт, рассчитывали по формуле, % [112; 113]:

$$D_n = \frac{B_n}{m_c} * 100\% \quad (13)$$

где:  $m_c$  – масса загруженной в экстрактор сырья, г;

$B_n$  – содержание сухого остатка в суммарных экстрактах  $V_{n+1}$ , г.

**Описание экстрактов (жидкий, густой, сухой) пустырника туркестанского и валерианы туркестанской** (ГФ РК I, т. 2). По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, Общая статья «Экстракты» [5, с. 77].

**Идентификация экстрактов (жидкий, густой, сухой) пустырника туркестанского и валерианы туркестанской** (ГФ РК I, т. 3) [110, с. 741, 777].

**Сухой остаток экстрактов (жидкий, густой, сухой) пустырника туркестанского и валерианы туркестанской** (ГФ РК I, т. 1, 2.8.16) [111, с. 235].

**Потеря в массе при высушивании экстрактов (густой, сухой) пустырника туркестанского и валерианы туркестанской** (ГФ РК I, т. 1, 2.2.32) [111, с. 91].

**Относительная плотность экстрактов жидких пустырника туркестанского и валерианы туркестанской** (ГФ РК I, т. 1, 2.2.5) [111, с. 44].

**Этанол в экстрактах жидких пустырника туркестанского и валерианы туркестанской** (ГФ РК I, т. 1, 2.9.10) [111, с. 249].

**Тяжелые металлы в экстрактах (жидкий, густой, сухой) пустырника туркестанского и валерианы туркестанской** (ГФ РК I, т. 1, 2.4.8, метод А) [111, с. 123].

**Объем содержимого упаковки экстрактов (жидкий, густой, сухой) пустырника туркестанского и валерианы туркестанской** (ГФ РК I, т. 3). В соответствии с АНД [110, с. 258].

**Микробиологическая чистота экстрактов (жидкий, густой, сухой) пустырника туркестанского и валерианы туркестанской** (ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В, 2.6.12, 2.6.13) [111, с. 479].

**Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин в экстрактах пустырника туркестанского** (ГФ РК I, т. 3) [110, с. 777].

$$X = \frac{D * m_0}{D_0 * 100} \quad (14)$$

где  $D$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора сравнения;

$m_0$  – масса навески *СО ГФ РК рутин*, г.

**Количественное определение кислоты изовалериановой (ГФ РК I, т. 3) [110, с. 741].**

$$X = \frac{V * K * 0.0102 * 100}{10} \quad (15)$$

где  $V$  – объем  $0.1 M$  раствора натрия гидроксида, израсходованный на титрование испытуемого раствора в мл;

$K$  – поправочный коэффициент к титру  $0.1 M$  раствора натрия гидроксида

**Маркировка экстрактов (жидкий, густой, сухой) пустырника туркестанского и валерианы туркестанской.** В соответствии с приказом № 227.

**Транспортирование экстрактов (жидкий, густой, сухой) пустырника туркестанского и валерианы туркестанской.** В соответствии с ГОСТ 17768-90 [5, с. 77].

**Хранение экстрактов (жидкий, густой, сухой) пустырника туркестанского и валерианы туркестанской.** В соответствии с данными по стабильности [119-122].

**Срок хранения экстрактов (жидкий, густой, сухой) пустырника туркестанского и валерианы туркестанской.** В соответствии с данными по стабильности [119-122].

2.2.3 Методы и методики стандартизации капсул «СЕДОКАПС»

**Фракционный состав, % (ГФ РК I, т. 1, 2.9.12).**

100,0 г исследуемых гранул просеяли через набор сит, диаметр отверстий которых составлял (2,0, 1,0, 0,5, 0,25, 0,1) мм. Навеску материала поместили на самое крупное (верхнее) сито и весь комплект сит встряхивали вручную в течение 5 мин, а затем рассчитали массу каждой фракции и ее процентное содержание [111, с. 249].

**Насыпной объем, г/см<sup>3</sup> (ГФ РК I, т. 1, 2.9.15) [111, с. 250].**

**Текучность, г/с (ГФ РК I, т. 1, 2.9.16) [111, с. 251].**

**Угол естественного откоса, °.**

Угол естественного откоса гранул определяли на вибрационном устройстве ВП-12А при условиях, применяемых для определения сыпучести гранул.

Определяли угол между образующей и основанием конуса сыпучего материала с помощью угломера (транспортира) [112; 113].

**Потеря в массе при высушивании, % (ГФ РК I, т. 1, 2.2.32) [111, с. 91].**

**Распадаемость, мин (ГФ РК I, т. 1, 2.9.2) [111, с. 237].**

**Растворение Q, % (ГФ РК I, т. 2, 2.9.3) [5, с. 52].**

**Однородность дозированных единиц (ГФ РК I, т. 1, 2.9.40) [5, с. 71].**

**Показатель Карра. Показатель сжатия, %** рассчитывали по формуле [112; 113]

$$C = \frac{V_0 - V_{1250}}{V_0 * 100} \quad (16)$$

**Показатель Гауснера** рассчитывали по формуле [112; 113]:

$$C = \frac{V_0}{V_{1250}} \quad (17)$$

где  $V_0$  – объем насыпного материала до усадки, мл;

$V_{1250}$  – объем уплотненного материала после усадки 1250 соскоков.

**Влагопоглощение капсульной массы.** Влагомером MA 150 Sartorius замерыли остаточную влажность капсульной массы.

1. В эксикатор заливают воду (100 % влажность), устанавливают сетку, на сетку в фарфоровой чашке устанавливают 50 г исследуемой капсульной массы, влагомером измеряют остаточную влажность через каждые 2 часа (4 раза) и через 24 часа.

2. В эксикатор заливают насыщенный раствор *NaCl* (75 % влажность), устанавливают сетку, на сетку в фарфоровой чашке устанавливают 50 г исследуемой капсульной массы, влагомером измеряют остаточную влажность через каждые 2 часа (4 раза) и через 24 часа [112; 113].

**Микроскопия гранул.** На поверхность предметного стекла помещают гранулы, поворотом на 180 °. Встряхивают и легко постукивают по стеклу. Определяют кристаллы по длине и ширине [112; 113].

#### 2.2.4 Методы доклинических исследований

**Методы доклинических исследований экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской.**

Изучение острой и подострой токсичности исследуемых экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской основывалось на правилах проведения доклинических исследований, требованиям к доклиническим базам, Приказ МЗ СР РК от 29 мая 2015 года № 415, на базе НИИ ФПМ им. Б. Атчабарова и было выполнено в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Хабриев Р.У.) на белых мышах [123].

**Методы доклинических исследований капсул «СЕДОКАПС».** Исследование было выполнено в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Хабриев Р.У.) и опытом проведения подобных исследований вновь синтезированных психотропных препаратов методом «открытое поле» Прагина Л.Л., Иноземцем А.Н. и Тушмалова Н.А. на белых крысах [123; 124] на базе Национального Фармацевтического Университета, г. Харьков, Украина.

2.2.5 Статистическая обработка результатов проводилась в соответствии с требованиями ГФ РК [5; 110; 111], European Pharmacopoeia [4], The United States Pharmacopoeia [9]. Для расчета использовали электронные программы Microcal Origin, Excel, Statistica 10 и Minitab17.

### **3 АСПЕКТЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ И СБОРА СЫРЬЯ ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО И ВАЛЕРИАНЫ ТУРКЕСТАНСКОЙ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ GACP**

#### **3.1 Основные аспекты системы обеспечения качества растительного сырья в рамках GACP**

Стандарт «Надлежащая практика культивирования и сбора исходного сырья растительного происхождения EMEA/HMPC/246816/2005: Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin (GACP), регламентирует аспекты обеспечения качества растительного сырья.

Отличительной особенностью растительных препаратов от обычных фармацевтических продуктов, производимых из синтетических материалов по воссоздаваемой технологии производства, является то, что растительные лекарственные средства изготавливают из материалов растительного происхождения, которые получают из разнообразных географических и коммерческих источников. В итоге не всегда можно определить условия выращивания и заготовки растительного сырья, проведенной обработки в процессе сушки и хранения. Растительное сырье одного вида может существенно отличаться по химическому составу и другим свойствам [125].

Объем требований к производству фитопрепаратов значительно зависит от сложного и переменчивого характера растительных субстанций, основные требования к которым изложены в стандартах надлежащих практик и руководствах EMEA [107, p. 9-21]. Внедрение стандарта GACP позволит контролировать процесс культивирования, сбора, обработки, сушки и хранения, и обеспечивать постоянство состава БАВ [125, с. 78-83].

В соответствии с требованиями GACP разработаны общие подходы и методология внедрения стандарта «Надлежащей практики культивирования и сбора исходного сырья растительного происхождения» на отечественных фармацевтических предприятиях, которая представлена на рисунке 6.

#### **3.2 Идентификация культивируемых лекарственных растений**

Для культивирования отобраны дикорастущие виды пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian), представляющего собой многолетнее травянистое растение семейства Яснотковых (*Lamiaceae*), и валерианы туркестанской (*Valeriana Turkestanica* Sumn.) из рода многолетних травянистых растений подсемейства Валериановые (*Valerianoideae*) семейства Жимолостные (*Caprifoliaceae*) [125, с. 78-83].

Методология проведения идентификации сотрудниками «Института ботаники и фитоинтродукции» г. Алматы включала определение ботанической видовой принадлежности, составление отчета (время и место сбора). В ходе полевых исследований указанный вид растения был собран в гербарий. В лабораторных условиях с целью изучения особенностей анатомической структуры растения растительный материал для сохранения прижизненного состояния был зафиксирован (каждый экземпляр был: разрезан на кусочки, величина которых составляла примерно до 40 мм;

помещен в емкость с хорошо притертой пробкой и залит фиксирующим составом) [125, с. 78-83].

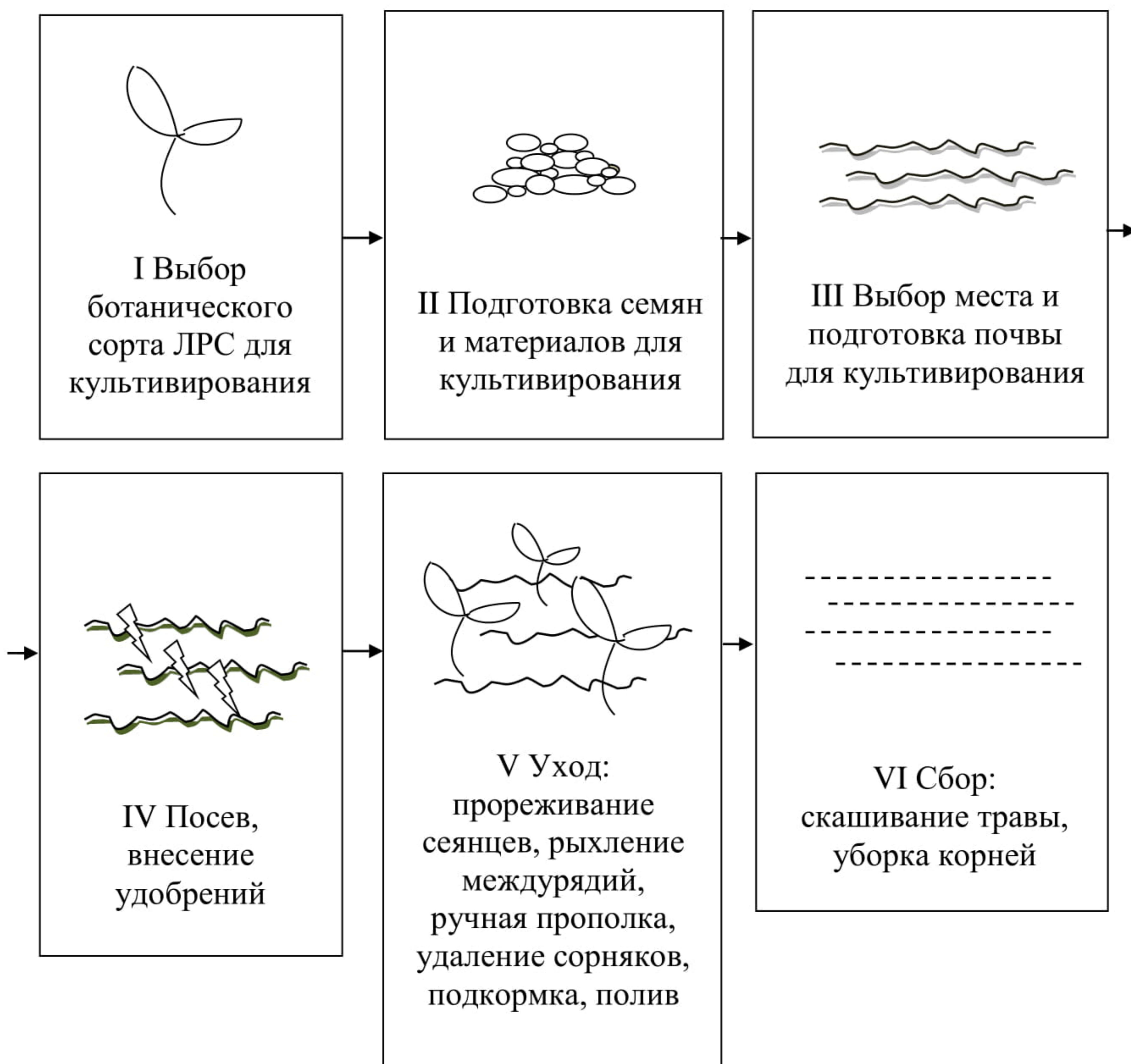


Рисунок 6 - Методология культивирования и сбора лекарственного растительного сырья в соответствии с принципами GACP

На рисунке 7 представлен разработанный алгоритм проведения идентификации культивируемых лекарственных растений.

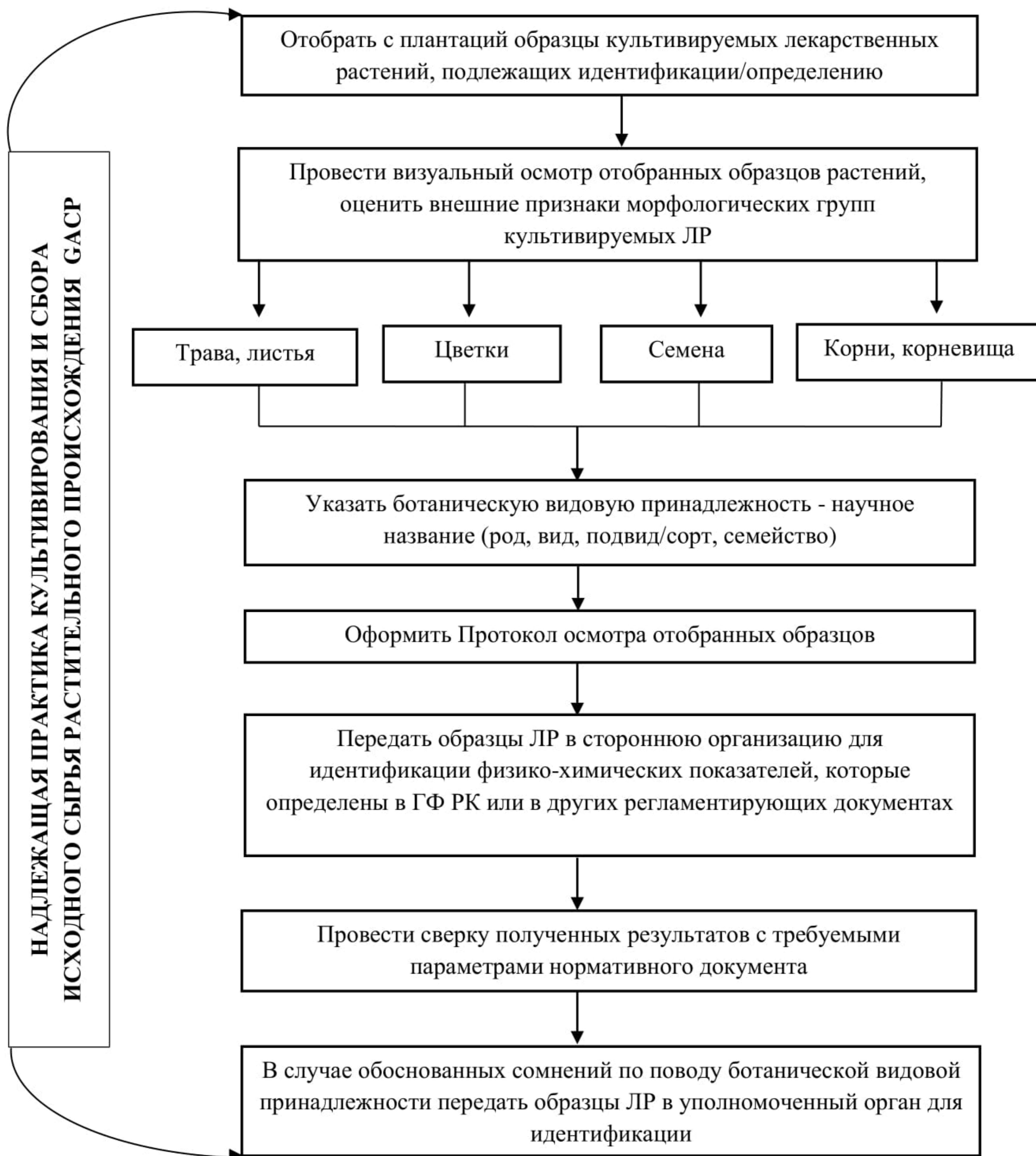


Рисунок 7 - Алгоритм проведения идентификации культивируемых лекарственных растений

### 3.3 Подбор семян и материалов для интродукции

Семена и корневища, используемые для культивирования, собраны надлежащим образом в предгорьях Заилийского Алатау. Семена пустыrnика туркестанского собраны в конце июня – начале июля 2015 года, корневища с корнями валерианы туркестанской в конце сентября – начале октября 2015 года. Разработан алгоритм проведения подбора семян и материалов для интродукции рисунок 8.





Рисунок 8 - Алгоритм подбора семян и материалов для интродукции

### **3.4 Разработка технологии культивирования и сбора лекарственных растений**

Для надлежащего культивирования принимали во внимание агротехнические приемы: почва (рН), влагоудержание почвы, дренаж и т.д. Условия окружающей среды непосредственно влияют на качество культивируемых лекарственных растений [107, р. 9-21; 125, с. 78-83].

Пустырник является неприхотливым растением, не требователен к почве и поливу, является засухоустойчивым. Культивировать пустырник на участке можно три-четыре года [108, с. 82-86, 144-147; 125, с. 78-83].

Валериана лучше произрастает на легких черноземах или суглинках. Почва должна быть хорошо удобрена и содержать достаточное количество питательных веществ. Валериану высаживают двумя способами: посевом семян или вегетативно [108, с. 82-86, 144-147].

Культивирование пустырника туркестанского и валерианы туркестанской проводили на опытно-промышленном участке в Алматинской области на прилегающей территории фармацевтического предприятия ТОО «ФитОлеум» в соответствии с требованиями GACP, разработанной методологией и стандартными операционными процедурами.

Посев и внесение удобрений: использовались сертифицированные органические и минеральные удобрения, соответствующие требованиям, предъявляемым в сельском хозяйстве [107, р. 9-21]. Проводился расчет количества вносимых удобрений, составлялся протокол о количестве внесенных удобрений [107, р. 9-21]. Для валерианы учитывали повышенную потребность в фосфоре и вносили одновременно с высевом семян рассчитанное количество гранулированного суперфосфата. Для пустырника вносили азотно-фосфорные удобрения. Исходя из литературных данных и накопленного опыта, установили оптимальное время посева семян пустырника туркестанского – вторая декада ноября [108, с. 82-86, 144-147], валериану туркестанскую высаживали вегетативно в первую декаду ноября.

Уход: сеянцы прореживали, удаляли сорняки, проводили борьбу с вредителями и болезнями [107, р. 9-21]. Для зимовки валериану окучивали, для увеличения массы корня удаляли цветоносы.

Сбор: скашивание травы, уборка корней: траву валерианы скашивали в период бутонизации и цветения, уборку корней проводили в сентябре, выкопанные корни мыли, провяливали и затем сушили [108, с. 82-86, 144-147]. Траву пустырника скашивали в фазе начала цветения, раскладывали тонким слоем и высушивали (естественная теневая сушка), траву переворачивали два-три раза в день [125, с. 78-83].

Методология проведения культивирования, технология сбора и первичной обработки лекарственных растений представлена на рисунке 9.

Сравнительный анализ культивируемых видов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской с их дикорастущими видами установил, что качественный состав БАВ за исследуемый период, сопоставим в сравниваемых видах растений, количественное содержание БАВ культивируемых пустырника

туркестанского и валерианы туркестанской не уступают дикорастущим видам и находятся в пределах регламентируемых норм, раздел 4.5.

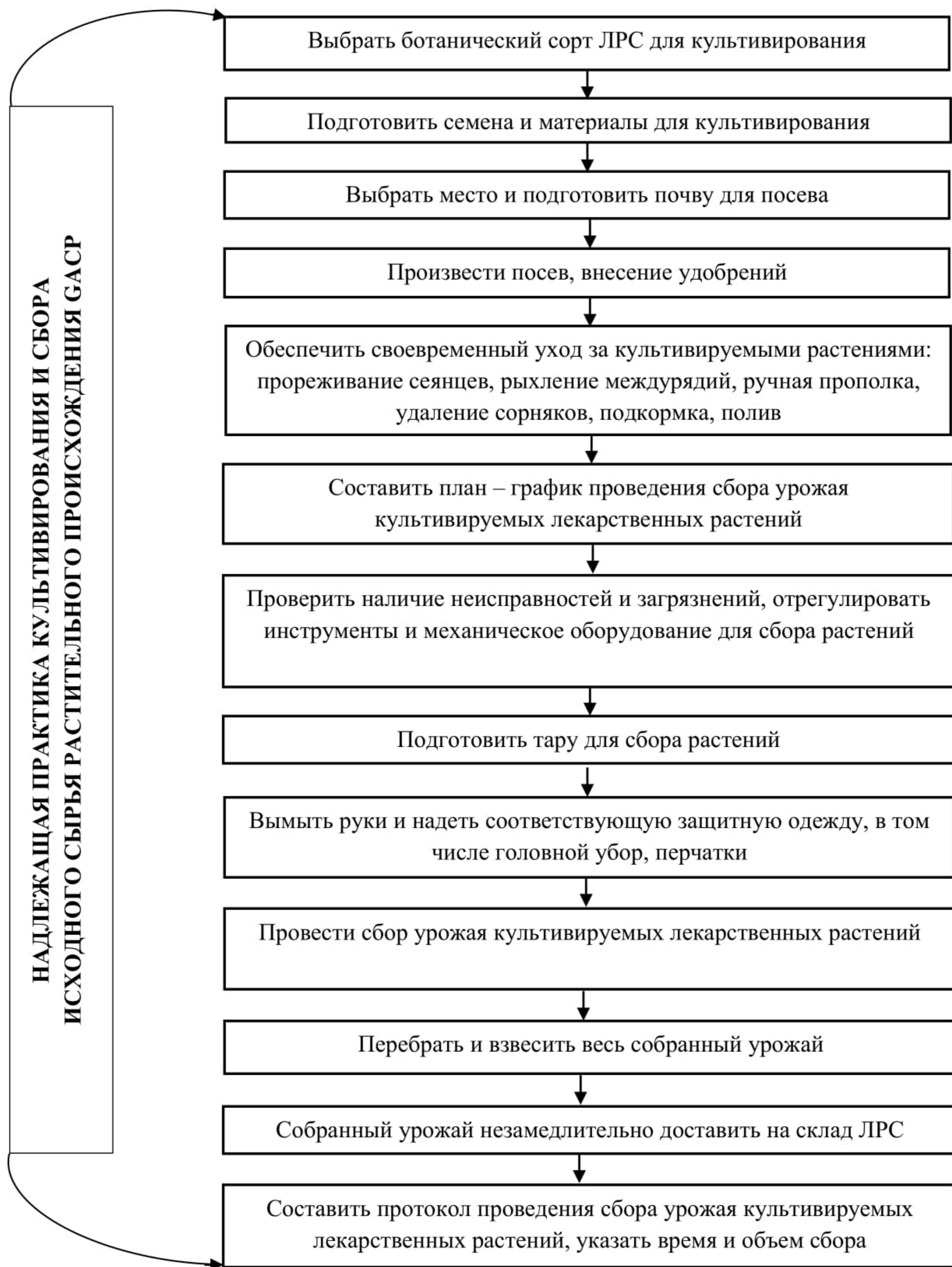


Рисунок 9 – Культивирование, технология сбора и первичной обработки лекарственных растений

### 3.5 Упаковка и хранение лекарственного растительного сырья

Разработан алгоритм процесса упаковки и хранения лекарственного сырья, рисунок 10. Для травы пустырника туркестанского установлено хранение при температуре не выше 25 °С, для корневищ с корнями валерианы туркестанской - не выше 18 °С, и относительной влажности не выше 50 %. Склады хранения лекарственного растительного сырья обеспечены приточно-вытяжной системой вентиляции и защитой от грызунов и насекомых. В помещениях установлены постоянно работающие ловушки. В соответствии с нормативными требованиями корневища с корнями валерианы лекарственной хранятся в изолированном помещении.

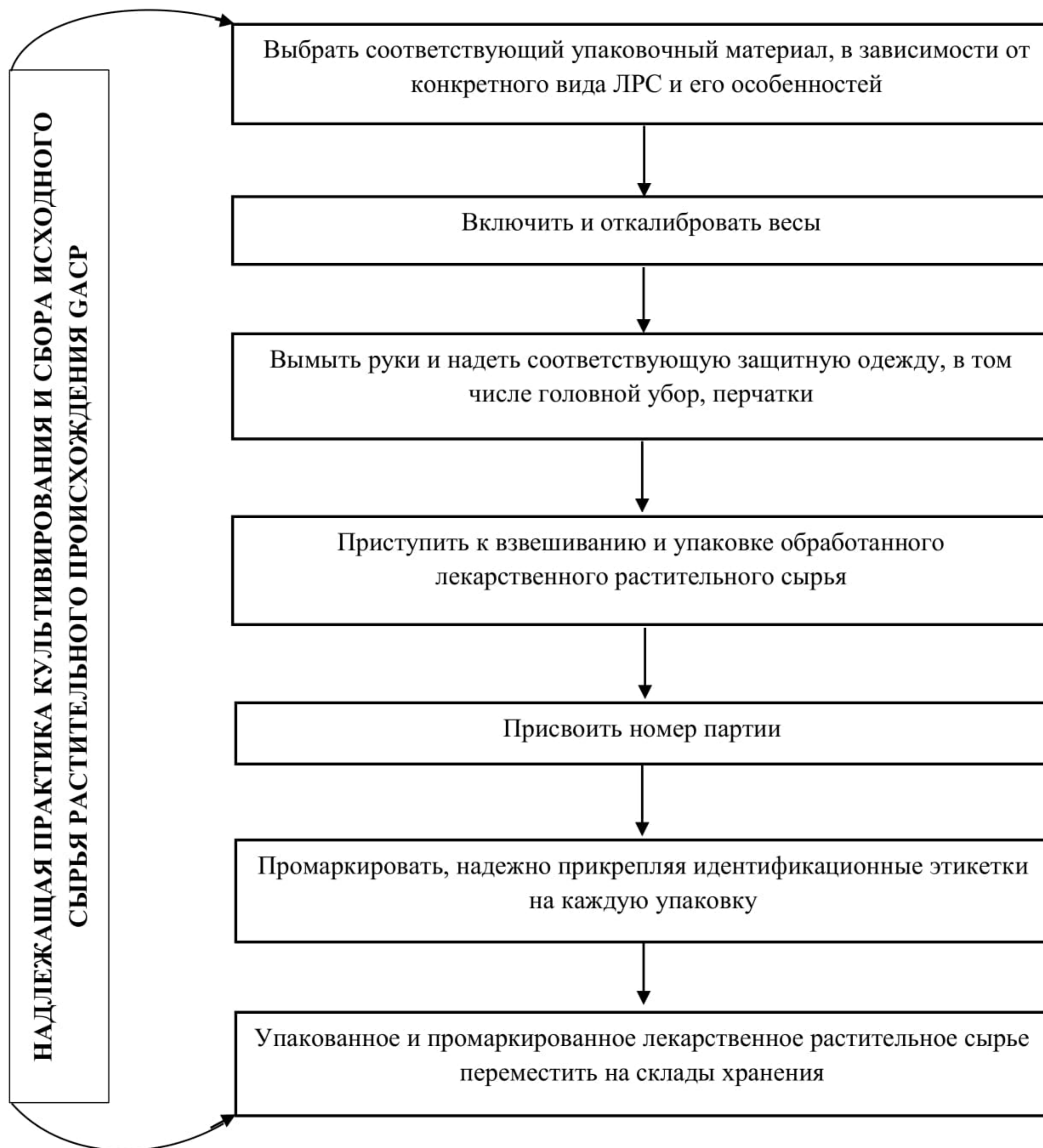


Рисунок 10 - Упаковка и хранение лекарственного растительного сырья

### **Выводы по третьему разделу**

Для обеспечения надлежащего качества растительного сырья разработаны общие подходы и методология внедрения практики культивирования и сбора исходного сырья растительного происхождения на отечественных фармацевтических предприятиях.

Проведена идентификация и установлена видовая принадлежность пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian) и валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.).

Разработан алгоритм проведения подбора семян и материалов для интродукции в рамках требований GACP.

Разработана надлежащая технология культивирования и сбора пустырника туркестанского и валерианы туркестанской. Экспериментально установлено, что пустырник туркестанский и валериана туркестанская устойчивы в культуре, размножаются вегетативно и семенами. Оптимальным периодом для заготовки надземной части пустырника туркестанского является начало фазы бутонизации и цветения (нижние цветки распущены, верхние в фазе бутонизации) май – июнь, для подземной части валерианы туркестанской - август - сентябрь. Проведен сравнительный анализ культивируемых видов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской с их дикорастущими видами. Установлено, что качественный состав БАВ сопоставим в сравниваемых видах растений, количественное содержание БАВ культивируемых пустырника туркестанского и валерианы туркестанской за исследуемый период не уступает дикорастущим видам и находится в пределах регламентируемых норм.

В результате внедрения принципов GACP получен селекционный материал (семена пустырника туркестанского и валерианы туркестанской), позволяющий воспроизвести растения с заданным содержанием БАВ.

В соответствии с требованиями нормативных документов и свойств сырья выбрана упаковка и условия хранения, которые обеспечивают сохранность биологически активных веществ. Для травы пустырника туркестанского хранение при температуре не выше 25 °С, для корневищ с корнями валерианы туркестанской не выше 18 °С, и относительной влажности не выше 50 %.

По результатам внедрения разработанной методологии культивирования и сбора согласованы и утверждены стандартные операционные процедуры по культивированию и сбору пустырника туркестанского и валерианы туркестанской в соответствии с требованиями GACP на производственной базе ТОО «ФитОлеум», по адресу: г. Есик, ул. Маметовой 25, Акт внедрения № 1 от 17.05.2015 г., Приложение Г.

## 4 РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ СТАНДАРТИЗАЦИИ И ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЫРЬЯ ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО И ВАЛЕРИАНЫ ТУРКЕСТАНСКОЙ

### 4.1 Фармакогностический анализ травы пустырника туркестанского и разработка критериев стандартизации

Собранное и высушенное цельное сырье травы пустырника туркестанского представляет собой верхушечные части растения длиной до 40 см с соцветиями и листьями, измельченное сырье - кусочки стеблей, цветков, листьев, зеленого цвета с бледно-розовыми вкраплениями, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 8 мм.

Приемка сырья включала входной контроль и проведение товароведческого анализа на подлинность, чистоту и доброкачественность: аутентификация с гербарием, запах и вкус, пораженность вредителями, испытания на посторонние примеси, содержание влаги, золы [12, с. 556].

Анатомо-морфологические исследования были проведены в соответствии с общепринятыми методиками [114-117; 118, с. 8-14].

Анатомические препараты были изготовлены с помощью микротомы с замораживающим устройством ТОС-2, а также делались вручную.

Анатомические срезы (10-15 мкм) заключали в глицерин и бальзам. В общей сложности было подготовлено более 30 временных препаратов для микрофотографирования и проведения морфометрического анализа.

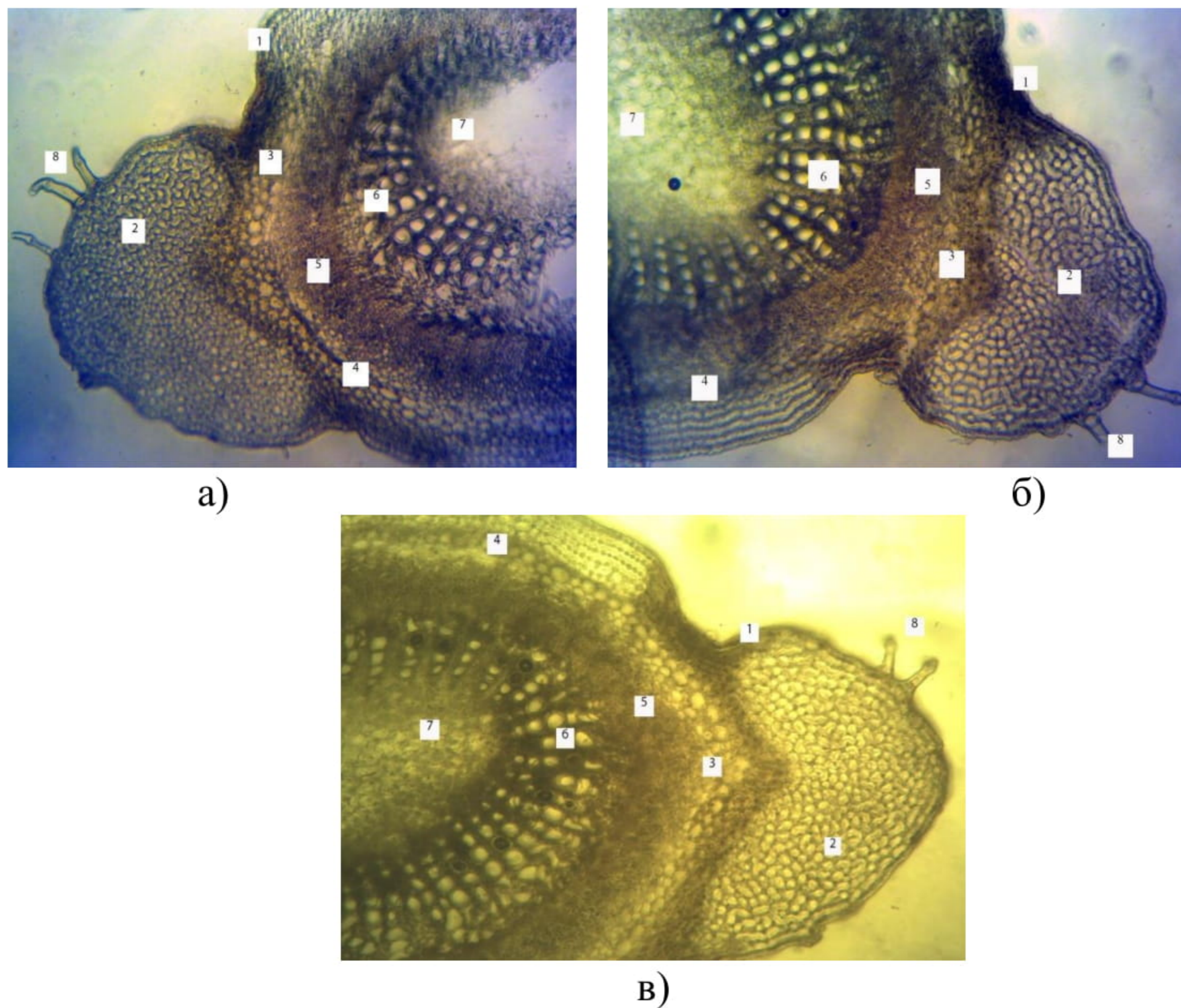
Для количественного анализа проведено измерение морфометрических показателей с помощью окуляр-микрометра МОВ-1-15. Микрофотографии анатомических срезов были сделаны на микроскопе МС 300 (увеличение 10x4, 10x10, 10x40). с видеокамерой САМ V400/1.3М.

#### **Анатомо-морфологические исследования**

*Поперечный срез стебля.* Первичная кора снаружи покрыта эпидермой (1), толщина которой составляет в среднем  $14,85 \pm 0,67 - 16,7 \pm 0,75$  мкм. По граням стебля под клетками эпидермиса следует 16-18 рядов уголковой колленхимы (2). Паренхима первичной коры состоит из 2-3 рядов округлых, разной величины плотно расположенных клеток, толщина которых (3) колеблется от  $27,52 \pm 3,12$  до  $35,22 \pm 2,43$  мкм (генеративное возрастное состояние, рисунок 11).

*Особенности анатомического строения колленхимы стебля.* Сердцевина расположена в центре стебля и состоит преимущественно из паренхимы. Между первичной корой и центральным цилиндром проходит ярко выраженный слой клеток эндодермы (4). Проводящие пучки (5, 6) расположены: четыре крупных пучка под ребрами, и четыре более мелких – под гранями, что четко выражено элементами флоэмы (5) и ксилемы (6). Пучковый и межпучковый камбий заметен очень слабо, рисунок 12.

Площадь проводящих пучков в генеративном состоянии – от  $785 \pm 2,13$  мм<sup>2</sup> до  $12258,26 \pm 8,19$  мм<sup>2</sup>, а площадь ксилемных сосудов от  $1,82 \pm 0,04$  до  $4,75 \pm 0,42$  мм<sup>2</sup>, диаметр сердцевинной паренхимы  $-109,23 \pm 3,08$  мкм. Длина головчатых трихом (8) стебля колеблется в пределах от 0,84 до 2,59 мкм.



1 – эпидерма; 2 – колленхима; 3 – первичная кора; 4 – эндодерма; 5,6 – проводящий пучок; 7 – паренхима сердцевины; 8 – головчатые трихомы

Рисунок 11 – Препарат поперечного среза пустырника туркестанского

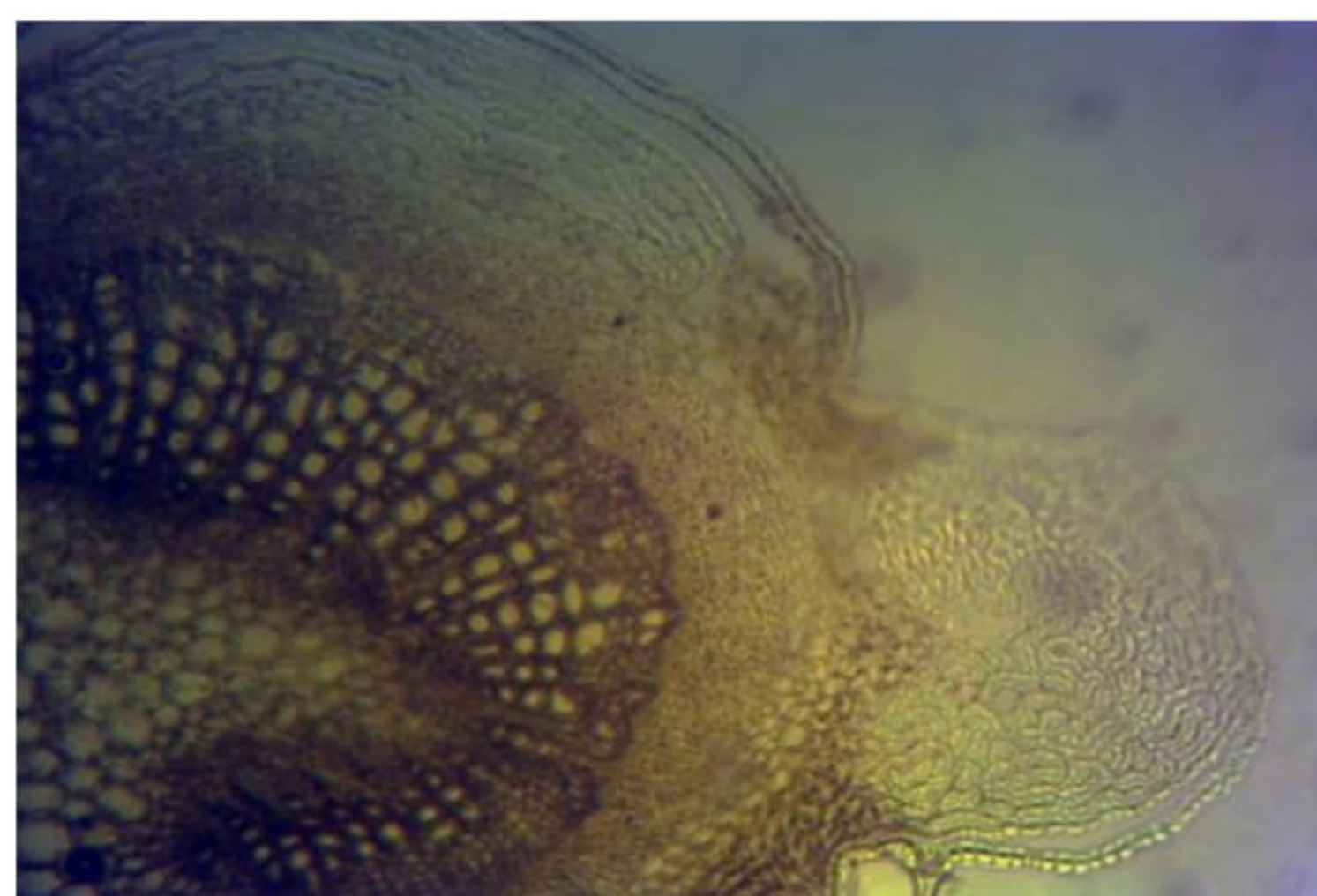
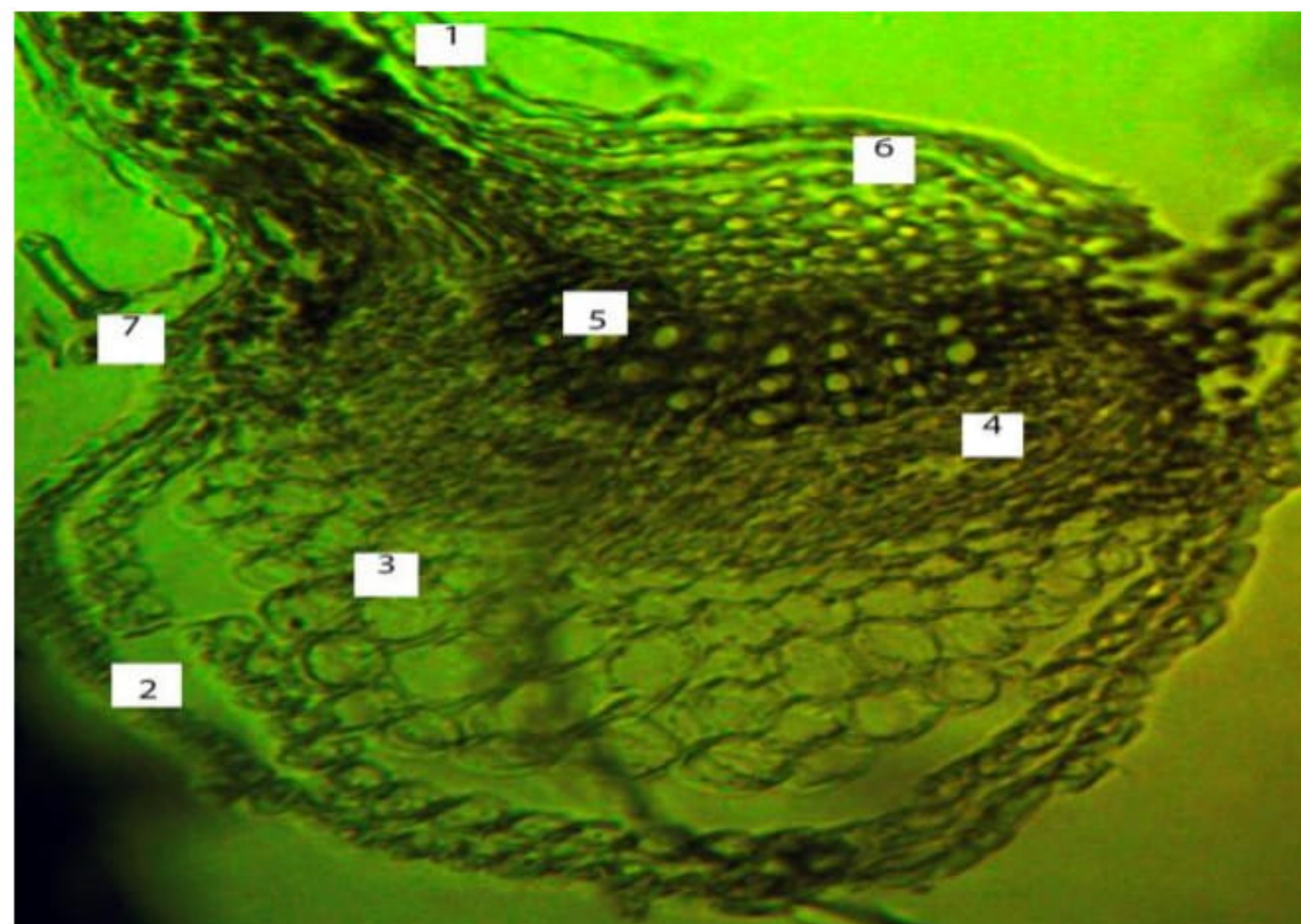


Рисунок 12 – Колленхима стебля пустырника туркестанского

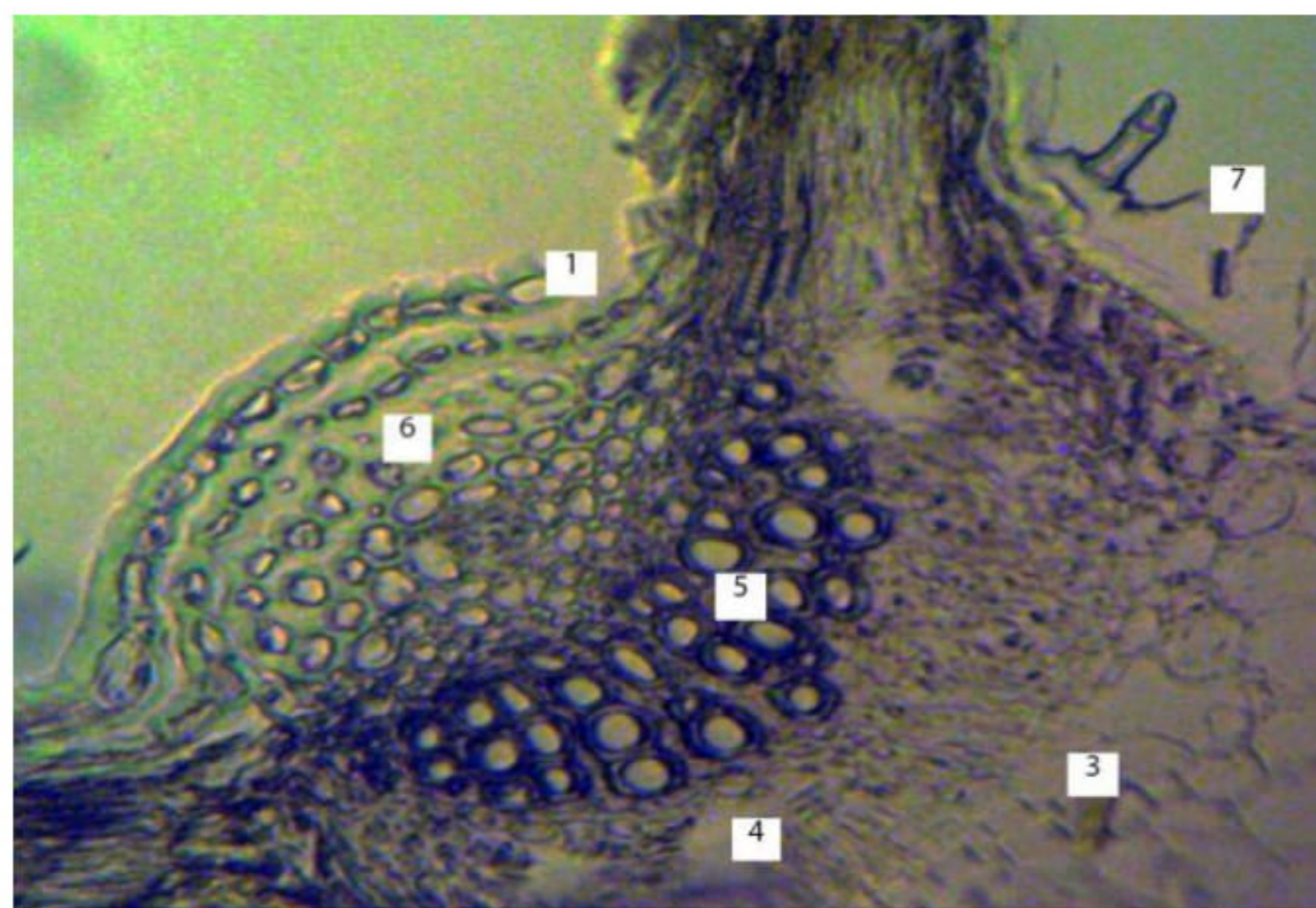
**Анатомическое строение листа с поверхности у *Leonurus turkestanicus*** утолщенные наружные стенки эпидермальных клеток (1,2) с кутикулой и простыми, железистыми волосками. Клетки эпидермы крупные, продолговатые. Толщина верхнего эпидермиса (1) -  $21,15 \pm 1,03$  мкм, а толщина нижнего эпидермиса (2) -  $14,16 \pm 0,62$  мкм. Клетки верхнего и нижнего эпидермиса покрыты 2-3 и многоклеточными железистыми волосками, которые представляют собой трихомы, т.е. производные эпидермы. Устьичный комплекс

расположен на уровне эпидермиса, воздушные щели под устьицами хорошо видны. Мезофилл (3) занимает все пространство между верхней (1) и нижней эпидермой (2). Клетки мезофилла довольно однородны по форме, округлые (губчатый мезофилл) или слегка вытянутые (столбчатый мезофилл). Мезофилл дифференцирован на столбчатую и губчатую ткани. Столбчатая паренхима мезофилла состоит из двух рядов продолговатых клеток, в составе много хлоропластов, переход к губчатой паренхиме четкий. Губчатая паренхима из 4-5 рядов клеток. С незначительными межклетниками. Такая структура мезофилла сохраняется. Толщина губчатого мезофилла от  $30,65 \pm 0,98$  до  $35,48 \pm 1,8$  мкм. В процессе роста столбчатый мезофилл утолщается от  $34,51 \pm 1,2$  до  $56,73 \pm 1,04$  мкм (генеративное возрастное состояние) (рисунок 13, 14, 15).



1- верхний эпидермис; 2 – нижний эпидермис; 3 – губчатый мезофилл; 4 – флоэма, 5- ксилема, 4,5 – проводящий пучок; 6 - склеренхима, 7– трихома

Рисунок 13 – Препарат с поверхности листа пустырника туркестанского

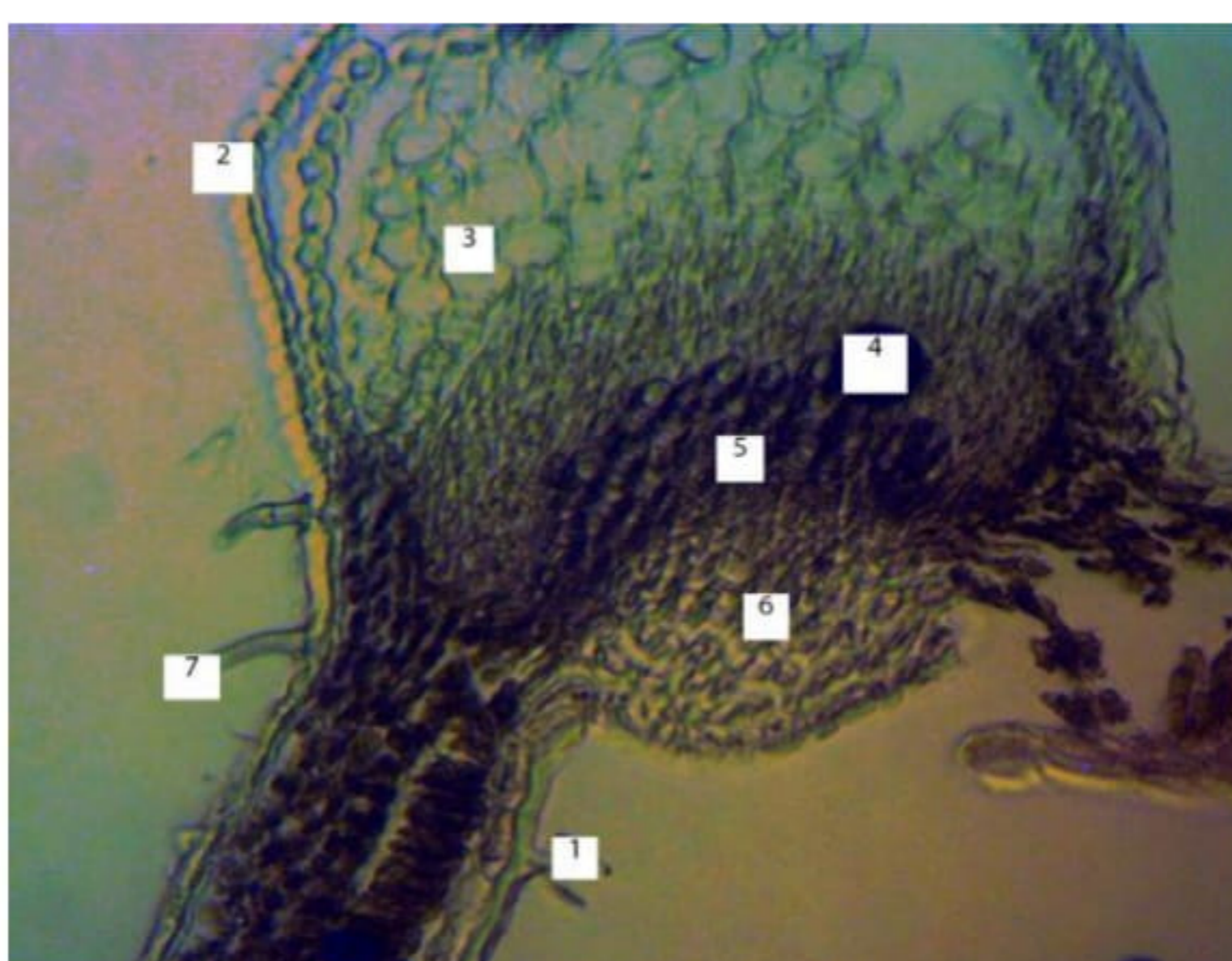


1- верхний эпидермис; 3 – губчатый мезофилл; 4 – флоэма, 5- ксилема, 4,5 – проводящий пучок; 6 - склеренхима, 7– трихома

Рисунок 14 – Препарат с поверхности листа пустырника туркестанского  
Проводящие пучки, располагающиеся непосредственно в мезофилле, окружены паренхимной обкладкой, тонкостенные клетки которой вытянуты



вдоль пучка. Вся система проводящих пучков предохраняет листовую пластинку от разрывов под действием ветра, дождя, града.



1- верхний эпидермис; 3 – губчатый мезофилл; 4 – флоэма, 5- ксилема, 4,5 – проводящий пучок; 6- склеренхима, 7– трихома

Рисунок 15 – Препарат с поверхности листа пустырника туркестанского

Проводящие пучки (4,5) листа в числе 4-8 коллатерально закрытые, вокруг них прослеживаются склеренхимные обкладки пучка (6). Пучки представлены ситовидными трубками флоэмы (4) и сосудами ксилемы (5).

На поверхности листа располагаются одно- и двухклеточные железистые волоски (7). Дополнительные фотографии по анатомии листа представлены на рисунках 16.

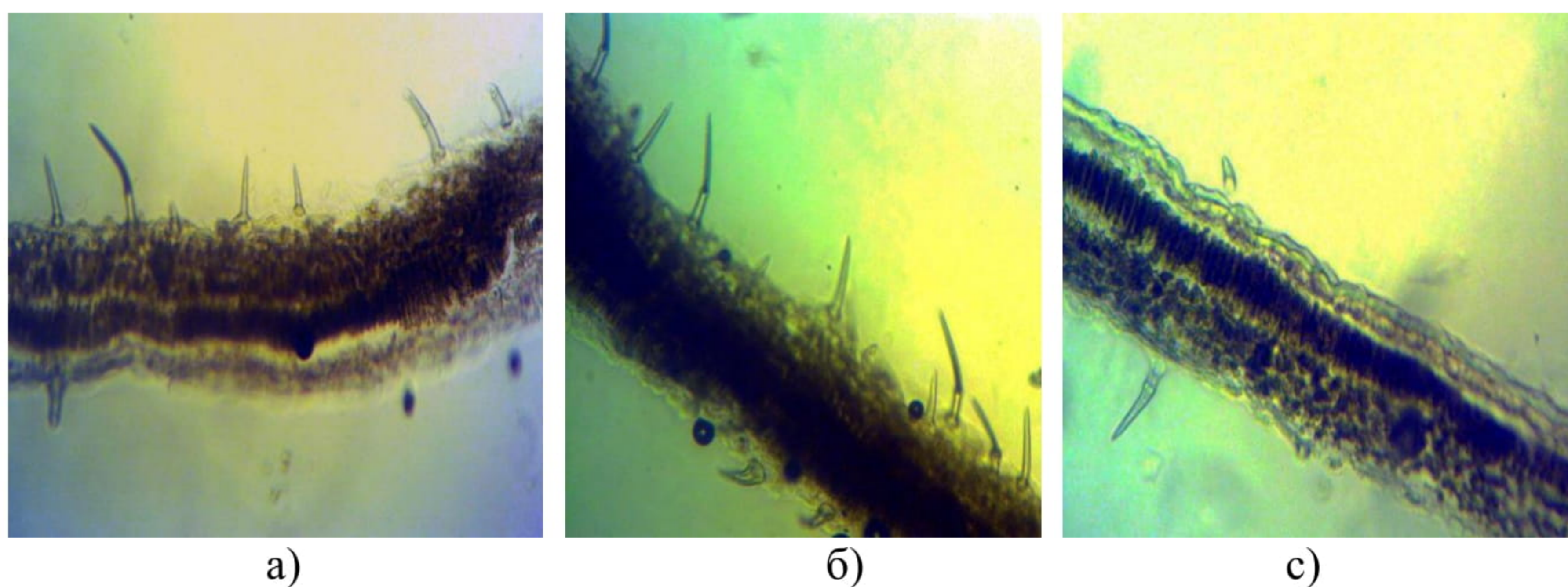


Рисунок 16 – Препарат поверхности листа пустырника туркестанского (а), Одноклеточные и двухклеточные простые волоски с жидкостным содержимым (эфирные масла) эпидермиса листа (б, с)

В таблице 2 представлен сравнительный анализ макроскопических и микроскопических признаков пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus*) и пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatum*). Отличительные признаки указаны в таблице курсивом.

Таблица 2 – Сравнительный анализ отличительных макроскопических и микроскопических признаков пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus*) и пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatum*)

Трава пустырника ( <i>Leonurus turkestanicus</i> )	Трава пустырника ( <i>Leonurus quinquelobatum</i> )
<p>Внешние признаки (<b>макроскопия</b>). <b>Стебель</b> красно-лиловый, голый или коротко, прижато опушенный, четырехгранный и продольно изборождённый, <i>полый, толщиной до 0,75 см.</i> <b>Листья</b> голые или коротко опушенные, супротивные, на коротких черешках. Причём, нижние листья в очертании округлые или яйцевидные с прямым или слабосердцевидным основанием, <i>пальчато-пятираздельные</i>, верхние листья овально-ланцетные с тремя заостренными, ланцетной формы долями. Длина листьев до 17 см, ширина до 11-12 см. <b>Цветки</b> расположены мутовками по несколько (10-15) штук в пазухах верхних листьев, образуя длинное редкое соцветие. <b>Чашечка</b> изогнутая, коротко и прижато-волосистая, воронковидная с 5 твердыми, у основания треугольными, шиловидно заостренными, отогнутыми кнаружи зубчиками. <b>Венчик</b> бледно-розовый, трубчатый, длиной до 0,10 см, двугубый, длиннее чашечки, верхняя губа яйцевидно-продолговатая, цельная, к основанию суженная, беловоюлочно-опушенная, нижняя 3-лопастная, причем средняя лопасть более широкая, чем две другие, коротко опушенная. <b>Цвет</b> стеблей зеленый, чашелистиков - зеленый, венчиков – бледно-розовый. <b>Запах</b> слабый; вкус горьковатый [70].</p> <p>Микроскопия. При анатомическом исследовании стебля и листа отмечено, что на поверхности вегетативных органов располагаются одно-, дву-трёхклеточные простые и головчатые волоски. В мезофилле листа прослеживаются включения (гликозиды). <i>Отличительным является: утолщенные наружные стенки эпидермальных клеток с кутикулой и простыми, железистыми волосками.</i></p> <p>Клетки эпидермы крупные, продолговатые. Толщина верхнего эпидермиса <math>21,15 \pm 1,03</math> мкм, а толщина нижнего эпидермиса <math>14,16 \pm 0,62</math> мкм. Клетки верхнего и нижнего эпидермиса покрыты 2-3 и многоклеточными железистыми волосками, которые представляют собой трихомы, т.е. производные эпидермы. <i>В структуре корня, стебля и листа сильнее развита механическая ткань проводящих пучков (склеренхимная обкладка пучка).</i></p>	<p>Внешние признаки (<b>макроскопия</b>). Цветущие верхушки – прерванные облиственные колосовидные соцветия длиной до 40 см. <b>Стебель</b> четырехгранный, <i>полый, толщиной до 0,5 см.</i> <b>Листья</b> супротивные, нижние – 3,5 – лопастные или ланцетовидные, зубчатые или цельнокрайние с клиновидным основанием, длиной до 14 см, шириной до 10 см. <b>Цветки</b> и бутоны собраны по 12-18 (20) в пазухах листьев. <b>Чашечка</b> трубчато-колокольчатая с 5 шиловидно заостренными зубцами, коническая, колючая. <b>Венчик</b> длиной до 0,12 см, двугубый, длиннее чашечки, верхняя губа цельнокрайняя, нижняя 3-лопастная. Стебли, листья, чашечки цветков опушены волосками. <b>Цвет</b> стеблей бледно-зеленый, чашелистиков - зеленый, венчиков – грязно-розовый или розовато-фиолетовый. <b>Запах</b> слабый; <b>вкус</b> горьковатый.</p> <p><b>Микроскопия.</b> При рассмотрении препарата листа пустырника (x280) на эпидермисе верхней и нижней стороны листа отмечены головчатые волоски, железки, простые волоски и места прикрепления простых волосков. По краю листа также выступают волоски [126].</p>

## Фитохимические исследования травы пустырника туркестанского

Фитохимические исследования травы пустырника туркестанского проводились на кафедре фармакогнозии Медицинского университета г. Люблин, Польша. Для идентификации веществ вторичного метаболизма использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с квадрупольным методом время пролетной масс-спектрометрии (HPLC–QTOF-MS). Высушенную надземную часть пустырника туркестанского измельчали до размера частиц не более 5 мм. 1,0 г навески экстрагировали последовательно трижды по 20 мл хлороформом, метанолом, этанолом и водой в ультразвуковой ванне при кипячении с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем экстракты фильтровали, объединяли, концентрировали и количественно переносили в мерные колбы вместимостью 25 мл. Экстракты подвергали анализу с применением ВЭЖХ после прохождения шприцевых фильтров. Анализ проводили как в положительном, так и в отрицательном режимах [127].

Идентифицировано 16 соединений: изомеры (1), 6-дезоксид-8-ацетилгарпагид (2) и стахидрин (13, 15) вместе с изотопом лавандулифолизида (3), вербаскозидом (4), рутином (5), 3-О-кемпферол рутинозид (6), неизвестный ацетат дитерпена (8) Рисунок 17, 18, Таблица 3. Соединения 3, 4, 6 были впервые обнаружены в траве пустырника туркестанского [127, р. 1700-1705].

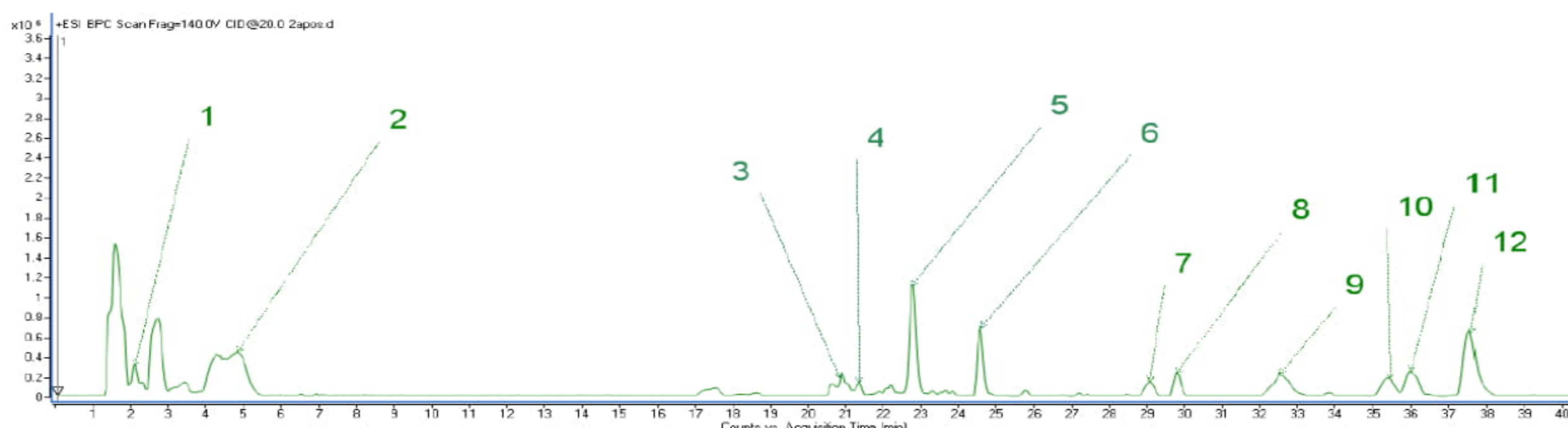


Рисунок 17 - Общая ионная хроматограмма LC-Q-TOF-MS этанольного экстракта пустырника туркестанского, режим положительного иона [127, р. 1700-1705]

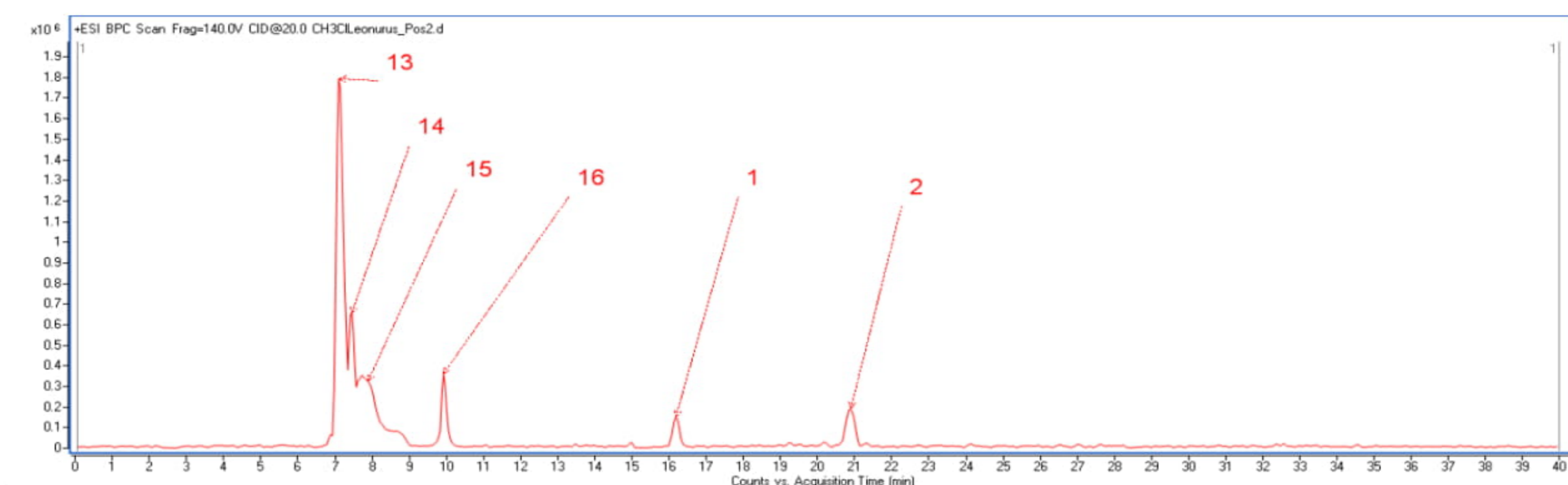


Рисунок 18 - Общая ионная хроматограмма LC-Q-TOF-MS хлороформного экстракта пустырника туркестанского режим положительных ионов [127, р. 1700-1705]

Таблица 3 - Характеристика соединений в этанольном и хлороформном экстрактах пустырника туркестанского HPLC-QTOF-MS

№	Компоненты	[M-H] <sup>-</sup>	[M+H] <sup>+</sup>	[M+Na] <sup>+</sup>	Характерные фрагменты ионов MS <sup>2</sup>	Примечание
Этанольный экстракт пустырника туркестанского						
1	Аукубин			369.1159	207.0633; 203.0499	(11) + standard
2	6-Деокси-8-ацетилхарпагида			413.1428	353.1192; 203.0498; 191.0649	(9)
3	Изомер лавандулифолизид			779.2379	647.1920; 501.1364	(12)
		755.2416			593.2095; 461.1708; 315.1113; 179.0350; 161.0240	
4	Вербаскозид (Актеозид)			647.1943	501.1367	(13) + standard
		623.2016			461.1652; 315.1095; 179.0356; 161.0240	
5	Рутин			633.1465	331.1003; 324.0221	(14)
		609.1467			300.2085; 271.0254; 255.0308; 151.0029	
6	3-О-Кампферол рутинозида			617.1477	331.1001; 308.0221	(14)
		593.1527			285.0411; 284.0339; 255.0311; 151.0028	
7	Неизвестный ацетат дитерпена C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>8</sub>			445.1843	401.1921; 341.1760	
8	Неизвестный C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub>		403.1636		245.0825; 201.0903	
9	Неизвестный C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> NO		212.1985		-	
10	Неизвестные изомеры			606.2578	460.2198	
11				606.2583	460.2188	
12				606.2578	460.2110	
Хлороформный экстракт пустырника туркестанского						
13	Изомер стахидрина		144.1006		84.0815; 72.0810	(16)
14	Изомер хомостахидрина		158.1175		98.0972; 84.0799; 68.0494	(17)
15	Изомер стахидрина		144.1004		84.0814; 72.0815	(16)
16	Изомер хомостахидрина		158.1179		98.0965; 84.0821; 68.0501	(17)
1	Аукубин			369.1156	207.0624; 203.0556	(11)
2	6-Деокси-8-ацетилхарпагида			413.1427	353.1172; 203.0501; 191.0680	(9)

### Стандартизация травы пустырника туркестанского

Стандартизацию и государственную регистрацию травы пустырника туркестанского проводили в соответствии с требованиями ГФ РК и Приказом МЗРК от 19 ноября 2009 года № 754 Об утверждении Правил составления,

согласования и экспертизы нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств.

Спецификация качества на лекарственное растительное сырье Пустырника туркестанского трава (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kurgian), семейства Яснотковых (*Lamiaceae*) включает: определение, идентификацию цельного и измельченного сырья (макроскопию, микроскопию) [128, 129], идентификация: флавоноиды (качественные реакции, абсорбционная спектрофотометрия в УФ и видимой областях), тонкослойная хроматография на рутин, посторонние примеси, потеря массы при высушивании, общая зола, зола, нерастворимая в 10% кислоте хлороводородной, микробиологическая чистота, количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин, радионуклиды, тяжелые металлы, упаковка, маркировка, транспортирование. Проведена государственная регистрация лекарственного растительного сырья «Пустырника туркестанского трава», Регистрационное удостоверение МЗСР РК № N003209 от 29.07.2016 года, утвержденное Приказом Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности (приложение Д).

#### **4.2 Фармакогностический анализ корневищ с корнями валерианы туркестанской и разработка критериев стандартизации**

Собранное и высушенное цельное сырье валерианы туркестанской представляет собой корневище длиной 2-5 см, толщиной 1-2 см, с корнями желтовато цвета длиной около 10-17 см и более, размер в поперечнике 1-2 мм, излом корневища и корней светло-бурого цвета; у основания удлинённые либо уплощенные, обычно с многочисленными придаточными корнями.

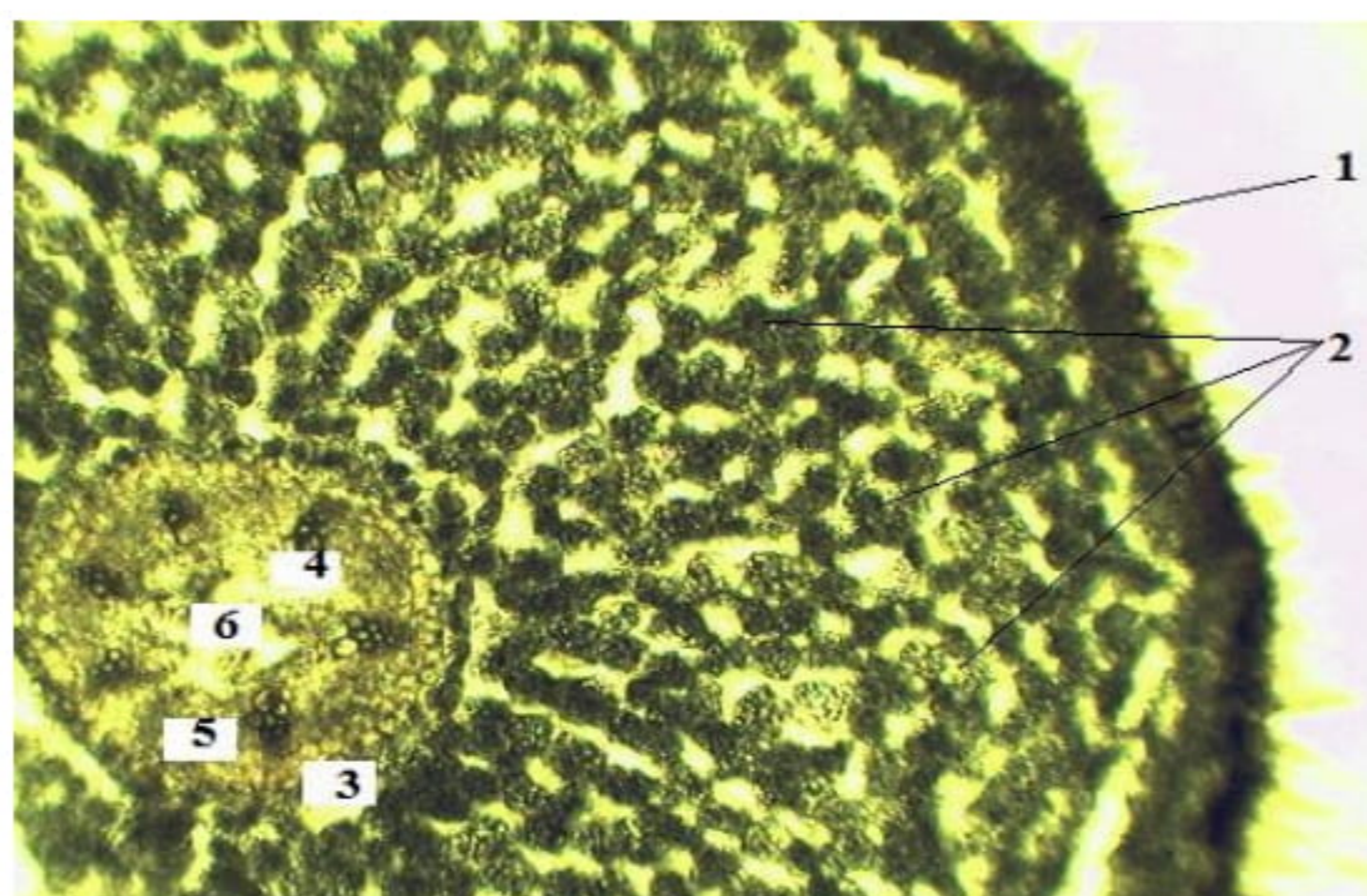
Приемка сырья включала входной контроль и проведение товароведческого анализа на подлинность, чистоту и доброкачественность: аутентификация с гербарием, запах и вкус, пораженность вредителями, испытания на посторонние примеси, содержание влаги, золы [12, с. 233].

Анатомо-морфологические исследования были проведены в соответствии с общепринятыми методиками [114-117; 118, с. 8-14].

##### **Анатомо-морфологическое описание корня валерианы туркестанской**

На поперечном срезе (рисунок 19) при малом увеличении ( $10^{\times}$ ) на поверхности корня прослеживается двухслойный эпидермис (1) (темно-коричневый слой клеток), образующий несколько рядов (2-3) периферических клеток. Мелкие, многоугольные клетки плотно соединены и сильно вытянуты в радиальном направлении. Далее располагаются более или менее концентрическими слоями запасующая паренхима первичной коры с зёрнами крахмала (2). Клетки округлые со слабо утолщенными стенками с межклетниками. В клетках встречаются множественные включения, что характеризует данную стадию развития, когда все питательные вещества до наступления нового вегетационного периода сохраняются. Внутренний слой представлен плотно сомкнутыми клетками эндодермы (3), который граничит с центральным цилиндром. Перицикл представлен одним слоем клеток. Флоэма (5) располагается небольшими участками между сосудами ксилемы. Первичная ксилема (4) представлена 5-6 радиальными цепочками узкопросветных мелких

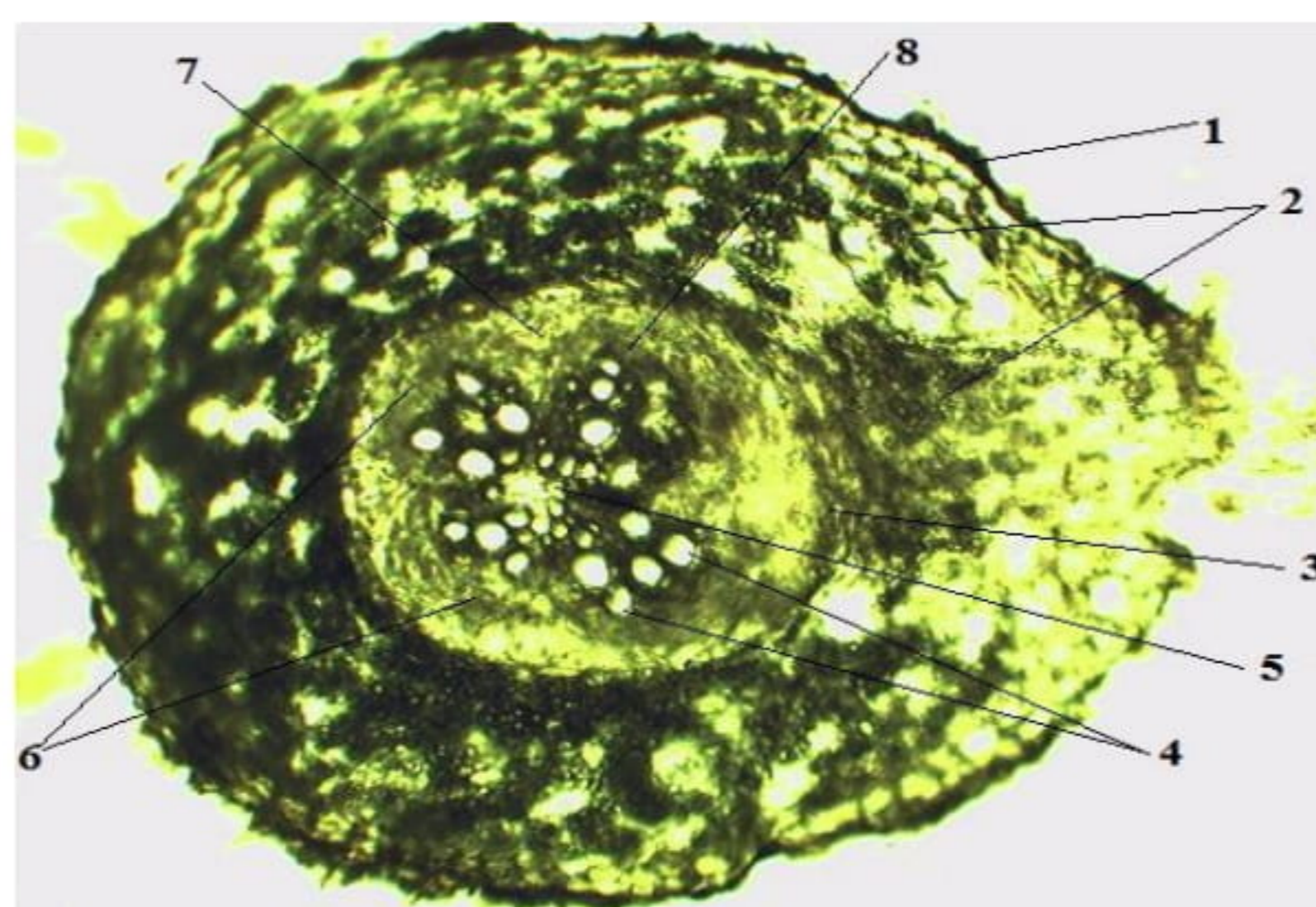
сосудов, сходящихся к одному более широкому сосуду метаксилемы. Диаметр ксилемных сосудов в среднем составил  $130,2 \pm 0,56$  мкм. В центре локализуются клетки механической ткани (6).



1-двухслойный эпидермис, 2- запасающая паренхима первичной коры с зёрнами крахмала, 3 – эндодерма, 4- первичная ксилема, 5- первичная флоэма, 6-механическая ткань

Рисунок 19 – Препарат поперечного среза корня валерианы туркестанской

В процессе роста проходит вторичное утолщение корня (рисунок 20). Снаружи корень покрыт слоем пробки (1). Первичная кора (2) представлена двумя- тремя слоями крупных паренхимных клеток с многочисленными крахмальными зёрнами. Толщина первичной коры составляет  $271,01 \pm 1,85$  мкм. Между корой и центральным цилиндром располагается четко отграниченный слой эндодермы (3). Под эндодермой располагаются клетки центрального цилиндра. Центральный цилиндр представлен вторичной (4) и первичной ксилемой (5). Вторичная флоэма (6) располагается наружу от камбия в зоне вторичной коры.



1 - пробка, 2 - запасающая паренхима первичной коры с зёрнами крахмала, 3 – эндодерма, 4 - вторичная ксилема, 5 - первичная ксилема, 6 - вторичная флоэма, 7 - первичная флоэма, 8 – камбий

Рисунок 20 - Анатомо-морфологическое строение вторичного утолщения корня валерианы туркестанской

Корневище на поперечном срезе не имеет четко выраженного слоя пробки и первичной коры. Большую массу корневища составляют ксилемные тяжи, с нечеткой дифференцировкой на годовичные кольца. Центральная часть корневища представлена крупными, рыхло расположенными паренхимными клетками. Во вторичной коре и ксилеме располагаются отдельные железистые клетки и вместилища включений.

#### **Анатомо-морфологическое описание листа валерианы туркестанской**

Лист дорзовентрального типа. На поперечном срезе листовой пластинки (рисунки 21) виден эпидермис (1,2), который в ряде случаев покрыт одноклеточными волосками и кутином. Внешняя стенка клеток верхнего эпидермиса утолщена, стенки клеток эпидермиса слегка выпуклые, расположены вдоль оси, продолговатые. Размер клеток эпидермиса от  $11,24 \pm 0,11$  до  $17,10 \pm 0,42$  мкм. Столбчатая хлорофиллоносная паренхима (3) мезофилла 2-х рядная, губчатая паренхима (4) 2-3-х рядная (фаза цветения). Клетки столбчатого мезофилла имеют размеры от  $17,34 \pm 0,87$  до  $19,65 \pm 0,22$  мкм, а губчатого -  $23,51 \pm 0,21$  мкм. Клетки столбчатой паренхимы значительно вытянуты, в них много хлорофилла, они не плотно прилегают к верхнему эпидермису и друг к другу, при этом образуют крупные межклетники (6). Четко различим переход столбчатой паренхимы к губчатой. Форма и размеры клеток губчатой паренхимы различны. Клетки нижнего эпидермиса по сравнению с клетками верхнего эпидермиса немного меньше, внешняя оболочка немного утолщена, округлой формы, с устьицами. Устьичный комплекс расположен на уровне эпидермиса, воздушные щели под устьицами хорошо видны. В области центральной жилки располагается один закрытый коллатеральный проводящий пучок. Всего в листовой пластинке насчитывается от 4 до 7 коллатерально закрытых проводящих пучков (5,7), вокруг которых имеются единичные клетки склеренхимы, элементы проводящей ткани мезофилла состоят только из отдельных трахеид. В мезофилле встречаются вместилища включений и отдельные железистые клетки.

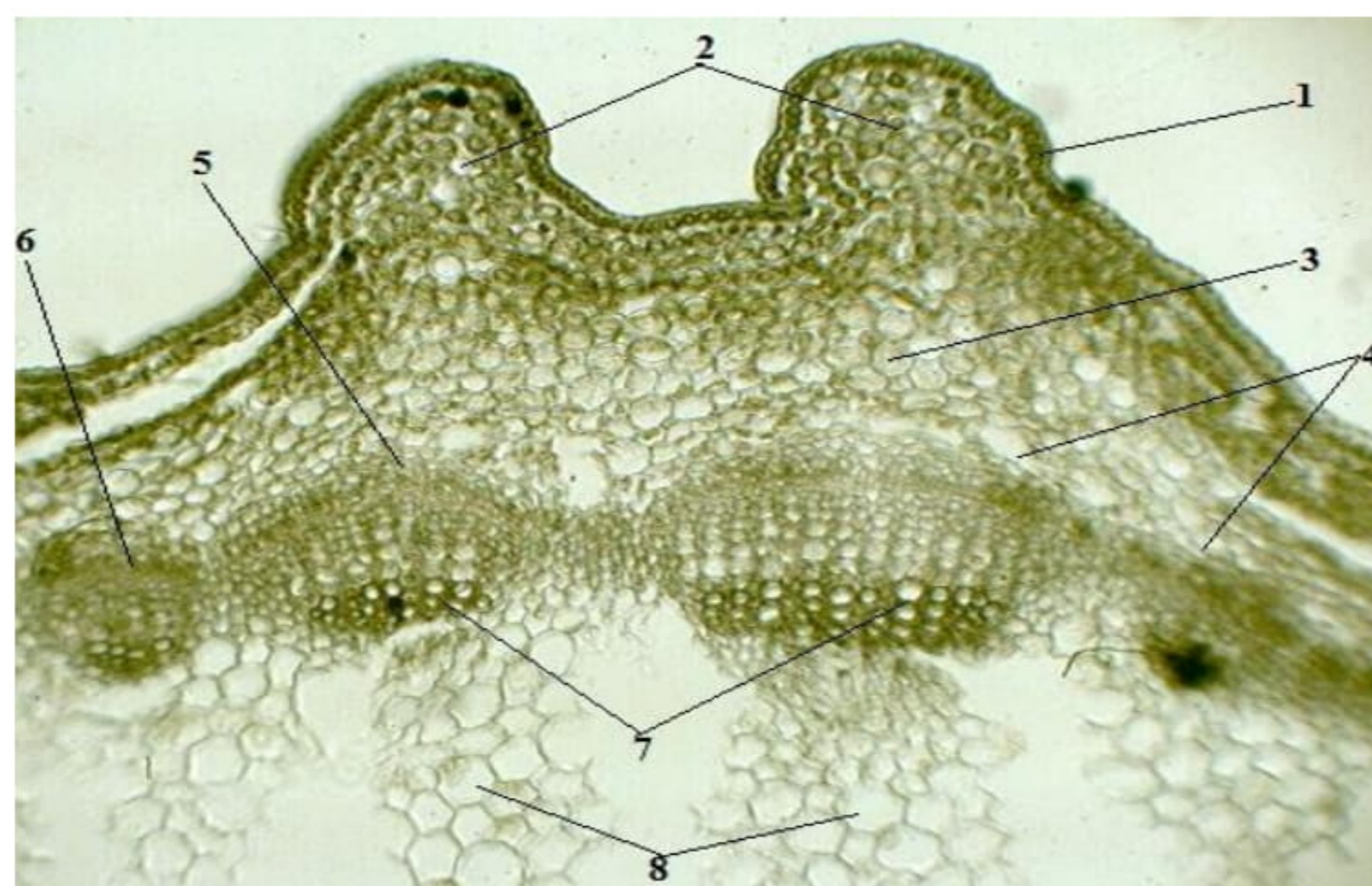


1 - верхний эпидермис, 2 - нижний эпидермис, 3 – столбчатая паренхима, 4 - губчатая паренхима, 5 - центральный проводящий пучок, 6 - межклетники, 7 - проводящие пучки

Рисунок 21 - Анатомо-морфологическое строение листа валерианы туркестанской

### Анатомо-морфологическое описание стебля валерианы туркестанской

Стебель валерианы туркестанской (рисунок 22) на поперечном срезе (ув. x10) имеет округлые грани, в числе 5-7. Внутри стебель - полый. С поверхности эпидермис покрыт тонким слоем кутикулы. За слоем кутикулы следует однослойный эпидермис (1), с клетками округлой и округло-продолговатой формы. На эпидермисе редко встречается небольшое количество волосков и железок. На эпидермисе рассматриваются немногочисленные устьица. По граням стебля под эпидермисом расположена в несколько рядов (4-5) рыхлая уголковая колленхима (2), представленная округлыми, достаточно мелкими, плотно упакованными клетками. Ниже колленхимы (по граням стебля) и под эпидермисом (между гранями) в несколько слоев располагаются паренхимные клетки (3), составляющие коровую зону с многочисленными крахмальными зёрнами. Самый внутренний слой коровой зоны, облекающий центральный цилиндр и разделяющий эти зоны, представлен одним слоем клеток эндодермы (4). Центральный цилиндр состоит из 8-10 открытых коллатеральных пучков, попарно расположенных по граням (причем один из пучков большего размера) и достаточно мелких пучков, расположенных по одному между гранями. Между пучками видна четкая линия камбия (6). Пучковый камбий представлен слоем клеток таблитчатой формы. Флоэма (5) состоит из тонкостенных ситовидных элементов и сопровождающих клеток. На препарате прослеживаются волокна первичной флоэмы. Ксилема (7) занимает внутреннюю часть пучка, представлена 6-15 средне- и широкопросветными сосудами. Ксилема в некоторых местах окружена плотно сомкнутыми клетками склеренхимы. Площадь первичной ксилемы - составила  $36,58 \pm 0,87$  мкм. Снаружи пучок окружен слоем уголковой колленхимы. Внутренняя часть стебля представлена крупными, рыхло расположенными паренхимными сердцевидными клетками (8).



1 - эпидермис, 2 - колленхима, 3 – паренхима первичной коры с зёрнами крахмала, 4 - эндодерма, 5 - флоэма, 6 - пучковый камбий, 7 - сосуды ксилемы, 8 - клетки сердцевины

Рисунок 22 - Анатомо-морфологическое строение стебля валерианы туркестанской



В таблице 4 представлен сравнительный анализ макроскопических и микроскопических признаков валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica*) и валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis*).

Таблица 4 - Сравнительный анализ макроскопических и микроскопических признаков валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica*) и валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis*)

Корневище и трава валерианы ( <i>Valeriana turkestanica</i> )	Корневище валерианы ( <i>Valeriana officinalis</i> )
<p>Внешние признаки (<b>макроскопия</b>). Травянистое растение с коротким, толстым <b>корневищем</b>, длиной 2-5 см, толщиной 1-2 см. <b>Корни</b> обычно длиной 10-17 см и более, размер в поперечнике 1-2 мм. Снаружи корни желтоватого цвета, гладкие, ломкие, излом корневища и корней светло-бурого цвета. <b>Запах</b> сильный, своеобразный; <b>вкус</b> пряный, сладковато-горький.</p> <p><b>Стебель</b> внизу коротко восходящий или прямой, до 2 м высотой, слабо, реже <i>густо опушен</i>. Прикорневые <b>листья</b> <i>лировидно-перисто-рассеченные</i>, с 3-5 парами боковых, цельно крайних, яйцевидно-ланцетных сегментов, 25-30 мм длиной и 4-11 мм шириной, конечная доля несколько крупнее боковых сегментов, округлая или продолговато-яйцевидная, 30-45 мм длиной и 10-20 мм шириной. <b>Соцветие</b> <i>вначале головчатое, цветки сиреневые</i>, до 7 мм длиной, плоды 4 мм длиной и 1,5 мм шириной, удлинённые, бурые [106, 130].</p> <p><b>Микроскопия</b>. При рассмотрении препарата <b>корня</b> валерианы; <i>поперечный срез (x280) отмечен: двухслойный эпидермис, запасающая паренхима первичной коры с зёрнами крахмала, эндодерма, первичная ксилема, первичная флоэма, механическая ткань.</i></p> <p><i>При рассмотрении препарата <b>листа</b> валерианы; поперечный срез (x280) отмечен: верхний и нижний эпидермис, столбчатая и губчатая паренхима, центральный проводящий пучок, межклетники и ряд более мелких проводящих пучков с включениями.</i></p> <p><i>При рассмотрении препарата <b>стебля</b> валерианы; поперечный срез (x280) отмечен: эпидермис, колленхима, паренхима первичной коры с зёрнами крахмала, эндодерма, флоэма, пучковый камбий, сосуды ксилемы, клетки сердцевинны.</i></p>	<p>Внешние признаки (<b>макроскопия</b>). В связи с тем, что официально признанным вегетативным органом валерианы лекарственной является корневище, приводим из фармакогнозии его описание. <b>Корневище</b> короткое, толстое, вертикальное, длиной 2-4 см, толщиной 1-3 см, с рыхлой сердцевинной, часто полое с несколькими поперечными перегородками; крупные корневища могут быть разрезаны на 2 или 4 части. От корневища отходят во все стороны многочисленные тонкие придаточные корни, иногда также подземные стебли – столоны. Надземные стебли отрезаны у основания. <b>Корни</b> обычно длиной 6-15 см и более, размер в поперечнике 1-3 мм. Снаружи корни желтовато-бурого цвета, гладкие, ломкие, излом корневища и корней светло-бурого цвета. <b>Запах</b> сильный, своеобразный; <b>вкус</b> пряный, сладковато-горький.</p> <p><b>Микроскопия</b>. При рассмотрении препарата <b>корня</b> валерианы; поперечный срез (x280) прослеживается эпидермис, гиподерма с эфирным маслом, клетки коры с крахмалом, эндодерма, перицикл, флоэма и ксилема [126].</p>

### Фитохимические исследования корневищ с корнями валерианы туркестанской

Впервые были проведены полномасштабные фитохимические исследования валерианы туркестанской в сравнении с валерианой лекарственной.

Исследования проводились на кафедре фармакогнозии Медицинского университета г. Люблин, Польша.

Корневища с корнями измельчали до размера частиц не более 3 мм. Навеску 1.0 г каждого растительного материала три раза экстрагировали н-гексаном в ультразвуковой ванне в течение 30 мин. Объединенные экстракты концентрировали в вакууме и растворяли в 5.0 мл н-гексана [131, р. 75-81].

Идентификацию компонентов проводили с помощью газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС). ГХ-анализ проводили на хроматографе Шимадзу GC-2010 Plus в сочетании с ультра масс-спектрометром Shimadzu QP2010. Была использована слитая-кварцевая капиллярная колонка ZB-5 MS (Phenomenex) (30 м × 0,25 мм). Начальная температура колонки была 50 °С в течение 3 минут выдержки и запрограммирована на повышение температуры на 5 °С / мин до 250 °С, выдерживали в течение 15 мин при 250 °С. Температура инжектора была установлена на уровне 280 °С. Разделительное впрыскивание проводили при соотношении деления 1:20. Гелий использовали в качестве газа-носителя со скоростью потока 1 мл / мин. Масс-спектры регистрировали при 70 эВ. Масс-диапазон был от 40-500 m/z. Температуру источника ионов поддерживали на уровне 230 °С.

Составляющие были определены на основании их индексов удерживания, определяемых относительно гомологического ряда C8-C24 н-алканов. Соединения были идентифицированы с использованием компьютерно поддерживаемой спектральной библиотеки [132, 133] масс-спектров эталонных соединений, а также MS данных из литературы [134-139].

В таблице 5 приведены данные биологически активных веществ четырех видов подземных частей (корневищ с корнями) валерианы: валерианы лекарственной, культивируемой в Ботаническом саду Научно-исследовательского инновационного центра (г. Вола, Польша); валерианы лекарственной культивируемой в Ботаническом саду университета Марии Кюри (г. Люблин, Польша); валерианы лекарственной коммерчески доступного образца (производитель Флос Лек, Польша); валерианы туркестанской собранной в горах Зайлийского Алатау, (Алматинская область, РК) [131, р. 75-81].

Анализ приведенных данных установил, что наиболее характерными компонентами, присутствующими во всех анализируемых образцах, являются сесквитерпеноиды. В валериане лекарственной обнаружены: валеренал (9,6-9,96 %), валереновая кислота (11,15-15,00 %), ацетоксивалереновая кислота (7,33-9,39 %). В валериане туркестанской обнаружены: валеренал (11,93 %), валереновая кислота (15,05 %), валеренол (3,31 %), валеранон (1,87 %), ацетоксивалереновая кислота (33,94 %).

Результаты исследования показали, что содержание биологически активных веществ (валереновой кислоты и ее производных) в валериане туркестанской соответствует фармакопейным требованиям, а содержание ацетоксивалереновой кислоты в валериане туркестанской превышает в три раза показатели валерианы лекарственной.

Таблица 5 - Составляющие (%), идентифицированные в неполярных экстрактах подземных частей образцов валерианы, проанализированных с помощью ГХ / МС (полужирный шрифт обозначает основные компоненты)

Компоненты <sup>a</sup>	RI <sub>ex</sub> <sup>b</sup>	RI <sub>Re</sub> <sup>c f</sup>	VO RSIC	VO UMCS	VO FLOS	VT	Литература
1	2	3	4	5	6	7	8
Bornyl acetate	1285	1270	1,07				1, 2
UI 166[M] <sup>+</sup> , 81(100), 109(65), 123(55)	1299		1,42	0,12	tr		
UI 166[M] <sup>+</sup> , 81(100), 109(90)	1309	1230	0,74		tr		
Myrtenyl acetate	1324	1313	0,46				1, 2
Bicycloelemene	1333	1338	0,14				1, 2
δ-Elemene	1337	1340	1,33		tr		1, 2
β-Elemene	1392	1389	0,15				1, 2
Valeric anhydride	1405		0,27		0,46		
Pacifigorgia-1,10-diene	1410	1400	0,31				1, 2
2,6-Dimethoxycumene	1414	1402	0,30				1, 2
(E)-β-Caryophyllene	1423	1421	0,33				1, 2
Valerena-4,7(11)-diene	1454	1456	1,55		tr	0,48	1, 2
Aromandendrene	1464	1462	0,60				1, 2
(E)-β-Ionone	1480	1468	0,33			tr	1, 2
Germacrene D	1484	1479	0,69				1, 2
Bicyclogermacrene	1499	1494	2,66	0,22		tr	1, 2
UI 222[M] <sup>+</sup> , 110(100), 147( 62)	1504		tr	tr	0,72	<b>2,69</b>	
(Z)-α-Bisabolene	1507					0,33	1
(Z)-β-Caryophyllene	1509		0,41	tr			1, 2
Kessane	1533	1533	0,53		tr		1, 2
(E)-α-Bisabolene	1542					0,30	1, 2
Pacifigorgiol	1547	1539	0,82	0,40	0,84	1,23	1, 2
Elemol	1553	1541	<b>6,20</b>	<b>10,73</b>	0,77	<b>3,19</b>	1, 2
Myrtenyl isovalerate	1559	1550	0,44	0,76	0,74		1, 2
Germacrene B	1563	1552	0,29		0,32		1, 2
Guaia-6,9-dien-4α-ol	1583	1565	1,37	0,90	2,48	1,85	1, 2
Caryophyllene oxide	1578			0,11	0,26		1, 2
Ledol	1611	1600	0,33	0,17	0,24	0,46	1, 2
Guaia-6,10(14)-dien-4β-ol	1634	1610	1,91	1,40	<b>3,98</b>		1, 2
γ-Eudesmol	1638		tr	1,16	0,61		1, 2
α-Eudesmol	1663	1653	0,35	1,78	1,07	1,02	1, 2
Eudesm-11-en-4α-ol	1672	1649	1,08	0,22	0,49		1, 2
Valeranone	1680	1661			0,37	1,87	1, 2
Valerenal	1718	1706	<b>9,60</b>	<b>9,73</b>	<b>9,96</b>	<b>11,93</b>	1, 2, [134]
Valerenol	1727					<b>3,31</b>	1, [134]
(E)-Valerenyl acetate	1799		1,38	tr	tr	0,15	1, [134]
α-Kessyl acetate	1806	1806	1,82		1,05		1, 2, [135]
(Z)-Valerenyl acetate	1824		1,74	6,15	1,12	2,05	1, [134]

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8
UI 220[M] <sup>+</sup> , 85(100), 167(50), 57(50)	1837		0,39	2,18	tr		
Valerenic acid	1866	1843	<b>15,00</b>	<b>11,15</b>	<b>14,76</b>	<b>15,05</b>	1, 2, [134]
Kessyl glycol	1902		<b>9,11</b>	0,76	3,00	tr	[136]
Valeric acid, tridec-2-ynyl ester	1926		0,49	1,57			1
Palmitic acid	1966	1951	<b>2,49</b>	<b>2,98</b>	<b>8,72</b>	0,49	1, 2
Valeric acid, 2,6-dimethylnon-1-en-3-yn-5-yl ester	1985		1,70	1,87		<b>5,24</b>	1
UI 280[M] <sup>+</sup> , 207(100), 43(95), 149(58)	2031						
(E)-Valerenyl isovalerate	2050	2052	<b>2,71</b>	<b>3,00</b>	<b>2,37</b>	<b>2,53</b>	1, 2, [134]
Valeric acid, 2,7-dimethyloct-7-en-5-yn-4-yl ester	2099		0,70	0,78			1
Acetoxyvalerenic acid	2128		<b>7,33</b>	<b>6,69</b>	<b>9,39</b>	<b>33,94</b>	1, [134]
Linoleic acid	2137	2183	<b>4,09</b>	<b>2,59</b>	<b>12,03</b>		1
α-Linolenic acid	2146	2191	<b>3,02</b>	<b>2,39</b>	<b>4,11</b>		1
UI 290[M] <sup>+</sup> , 164(100), 206(85)	2161		0,99	0,55			
UI 260[M] <sup>+</sup> , 85(100), 148(58), 166(23)	2205		0,49	1,33			
UI 280[M] <sup>+</sup> , 43(100), 124(85), 25(80)/kessane deriv.	2220		0,72	0,13	tr		
Итого (%)			<b>89,85</b>	<b>71,82</b>	<b>78,8</b>	<b>88,11</b>	
<p>a UI показывает неопознанный метаболит  b RIex –рассчитанный индекс относительного удержания (столбец ZB-5 MS)  c RIRef - относительный индекс удержания в соответствии с MassFinder (колонка DB-1)</p> <p>VO RSIC валериана лекарственная, культивируемая в саду Научно-исследовательского инновационного центра (г.Вола, Польша)  VO UMCS валериана лекарственная культивируемая в Ботаническом саду университета Марии Кюри (г.Люблин, Польша)  VO FLOS коммерчески доступный образец (производитель Флос Лек, Польша)  VT - валериана туркестанская (ВТ)  Идентификация: 1) в соответствии с НИСТ 2) в соответствии с MassFinder</p>							

Стандартизацию корневищ с корнями валерианы туркестанской проводили в соответствии с требованиями ГФ Республики Казахстан. Разработанная спецификация качества на корневища с корнями валерианы туркестанской представлена в Приложении Р [140, 141].

### 4.3 Изучение фармако-технологических параметров сырья травы пустырника туркестанского и корневищ с корнями валерианы туркестанской

Для разработки эффективных методов экстрагирования и максимального извлечения нами были изучены фармако-технологические параметры сырья травы пустырника туркестанского и корневищ с корнями валерианы туркестанской. Исследования проводили в соответствии с методами, описанными в главе 2 [140, р. 31; 142]. Результаты исследования технологических параметров травы пустырника туркестанского представлены в таблице 6 [143].

Таблица 6 - Технологические параметры травы пустырника туркестанского

Технологический параметр	Степень измельчения сырья, мм		
	1-3	3-5	5-7
Удельная масса ( $d_y$ ), г/см <sup>3</sup>	5,24±0,12	4,91±0,03	4,91±0,11
Насыпная масса ( $d_n$ ), г/см <sup>3</sup>	0,20±0,01	0,19±0,01	0,14±0,01
Объемная масса ( $d_0$ ), г/см <sup>3</sup>	0,21±0,01	0,20±0,01	0,18±0,04
Пористость ( $P_c$ )	0,96±0,01	0,95±0,01	0,96±0,01
Порозность ( $P_{ж}$ )	0,05±0,34	0,05±0,26	0,22±0,01
Свободный объем слоя сырья (V)	0,96±0,01	0,96±0,01	0,97±0,01
Коэффициенты поглощения экстрагента			
Вода очищенная	6,02±0,25	6,79±0,32	6,93±0,41
20 % этанол	4,14±0,22	4,75±0,26	5,02±0,29
50 % этанол	3,89±0,14	4,37±0,12	4,68±0,27
70 % этанол	3,23±0,16	3,96±0,09	4,12±0,17
96 % этанол	2,12±0,15	3,58±0,09	3,98±0,10

Результаты исследования технологических параметров корневищ с корнями валерианы туркестанской представлены в таблице 7 [143, с. 97-102].

Таблица 7 - Технологические параметры корневищ с корнями валерианы туркестанской

Технологический параметр	Степень измельчения сырья, мм		
	1-3	3-5	5-7
Удельная масса ( $d_y$ ), г/см <sup>3</sup>	1,37±0,16	±0,17	1,09±0,12
Насыпная масса ( $d_n$ ), г/см <sup>3</sup>	0,47±0,07	±0,03	0,35±0,02
Объемная масса ( $d_0$ ), г/см <sup>3</sup>	1,12±0,23	±0,14	1,04±0,11
Пористость ( $P_c$ )	0,18±0,11	±0,01	0,05±0,01
Порозность ( $P_{ж}$ )	0,58±0,04	±0,04	0,66±0,02
Свободный объем слоя сырья (V)	0,66±0,02	0,64±0,02	0,68±0,01
Коэффициенты поглощения экстрагента			
Вода очищенная	2,14±0,18	2,59±0,12	3,05±0,24
20 % этанол	2,13±0,10	2,22±0,11	2,54±0,14
50 % этанол	2,10±0,03	2,16±0,07	2,25±0,02
70 % этанол	2,02±0,01	2,12±0,07	2,20±0,01
96 % этанол	1,58±0,01	1,64±0,01	1,93±0,02

Результаты по определению содержания экстрактивных веществ объектов исследования приведены в таблице 8.

Таблица 8 - Содержание экстрактивных веществ в объектах исследования

Наименование экстрагента	Объект исследования / степень измельчения сырья, мм					
	Трава пустырника туркестанского			Корневища с корнями валерианы туркестанской		
	1-3	3-5	5-7	1-3	3-5	5-7
	Содержание экстрактивных веществ, %					
Вода очищенная	30,93	30,55	30,05	31,25	29,27	28,15
Этанол 20%	30,15	29,57	28,31	30,89	28,48	28,29
Этанол 50%	29,24	28,97	28,28	24,12	21,62	20,14
Этанол 70%	29,02	28,95	28,24	22,67	20,59	19,19
Этанол 96%	21,35	20,92	20,65	19,43	18,85	18,08

Как видно из таблицы, при измельчении сырья до 1-3 мм выход экстрактивных веществ увеличивается, однако качество целевого продукта снижается из-за загрязнения вытяжки механическими элементами сырья и увеличения выхода соэкстрактивных веществ. Степень измельчения 5-7 мм не позволяет в полной мере извлечь БАВ за регламентируемое время, что влияет на рентабельность технологического процесса [143, с. 97-102].

Таким образом, при степени измельчения сырья 3-5 мм наблюдается оптимальный выход экстрактивных веществ и полное смачивание сырья без его принудительного перемешивания. Эти параметры послужили для разработки оптимальной технологии получения экстрактов валерианы туркестанской и пустырника туркестанского [143, с. 97-102].

#### **4.4 Валидационная оценка методик контроля качества сырья пустырника туркестанского и корневищ с корнями валерианы туркестанской**

Валидационная оценка является обязательным этапом для надлежащей разработки нормативных документов. На основании результатов валидации установлен фармакопейный уровень требований к качеству и безопасности травы пустырника туркестанского по показателям идентификация и количественное определение. В эксперименте использовали траву Пустырника туркестанского, собранную в предгорьях Заилийского Алатау в фазе цветения в июне 2015 года.

Место проведения анализа: ТОО «ФитОлеум», Научно - практическая контрольно-аналитическая лаборатория, Республика Казахстан, г. Есик, ул. Маметовой, 25.

##### **4.4.1 Валидация аналитических методик идентификации и количественного определения сырья пустырника туркестанского**

**Методика идентификации.** Испытание проводят методом тонкослойной хроматографии (ГФ РК I, т. 1, 2.2.27). Используют ТСХ пластинки со слоем

*силикагеля Р.*

*Испытуемый раствор.* 5 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) и 40 мл 70 % спирта Р помещают в круглодонную колбу, нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 мин, охлаждают и фильтруют. Фильтрат помещают в делительную воронку и экстрагируют сначала 10 мл хлороформа Р, отбрасывая органический слой, затем – 10 мл бутанола Р. Бутанольное извлечение упаривают досуха и остаток растворяют в 2 мл 96 % спирта Р.

На линию старта хроматографической пластинки со слоем *силикагеля Р* наносят 20 мкл испытуемого раствора. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *кислота уксусная ледяная Р – вода Р – этилацетат Р* (1:1:3). Когда фронт растворителей пройдет 7-8 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают *раствором диметиламинобензальдегида Р*, используя 1-1,5 мл на пластинку площадью 100 мм<sup>2</sup>, нагревают при температуре 100-105 °С в течение 10 мин до проявления пятен и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются не менее 3 зон (полос) адсорбции от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета с  $R_f$  от 0,55 до 0,65 (флавоноиды). Ниже зон флавоноидов идентифицируются 2 зоны серовато-синего или синего цвета с  $R_f$  от 0,2 до 0,55 (иридоиды). Также могут присутствовать дополнительные зоны синего, серого, розоватого или зеленого цвета выше или ниже зон флавоноидов и иридоидов, различной степени интенсивности.

Валидационную оценку методики идентификации проводили по валидационной характеристике специфичность. На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются не менее 3 зон (полос) адсорбции от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета с  $R_f$  от 0,55 до 0,65 (флавоноиды) [128, 129]. Ниже зон флавоноидов идентифицируются 2 зоны серовато-синего или синего цвета с  $R_f$  от 0,2 до 0,55 (иридоиды). Также могут присутствовать дополнительные зоны синего, серого, розоватого или зеленого цвета выше или ниже зон флавоноидов и иридоидов, различной степени интенсивности.

Вывод: результаты валидации аналитической методики показали её специфичность, что подтверждено полным совпадением  $R_f$  испытуемого образца и СО ГФ РК рутина на 3-х образцах в трех повторностях, при этом относительное стандартное отклонение равняется 0.

**Методика количественного определения.** Испытание проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в видимой области (ГФ РК I, т.1, 2.2.25).

5,00 г (точная навеска) сырья, измельченного до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм (2.9.12), заливают 80 мл 70 % этанолом Р и нагревают в колбе с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 30 минут. Вытяжку охлаждают, фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл, и после доводят объем извлечения 70 % этанолом Р до метки (раствор А).

*Испытуемый раствор.* 2 мл полученного раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 0,5 мл 33 % кислоты уксусной Р, 1,5 мл алюминия хлорида Р и доводят 96 % этанолом Р до метки.

*Компенсационный раствор.* 2 мл раствора А, 0,5 мл 33 % уксусной кислоты Р и доведенный 96 % этанолом Р до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

*Раствор сравнения.* 50.0 мг СО ГФ РК рутина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 25 мл 70 % этанолом Р и доводят до метки тем же растворителем. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 0,5 мл 33 % кислоты уксусной Р, 1,5 мл алюминия хлорида Р и доводят 96 % этанолом Р до метки.

Через 40 минут измеряют оптическую плотность (2.2.5) испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 415 ( $\pm$  5) нм в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм.

Валидацию исследуемой методики проводили по следующим валидационным характеристикам: специфичность, правильность, сходимость, внутрилабораторная точность, линейность, диапазон применения, прогноз полной неопределенности методики.

**Специфичность.** Спектры, подтверждающие специфичность методики представлены на рисунке 23, на которых видно совпадение максимумов и минимумов испытуемого раствора и раствора сравнения.

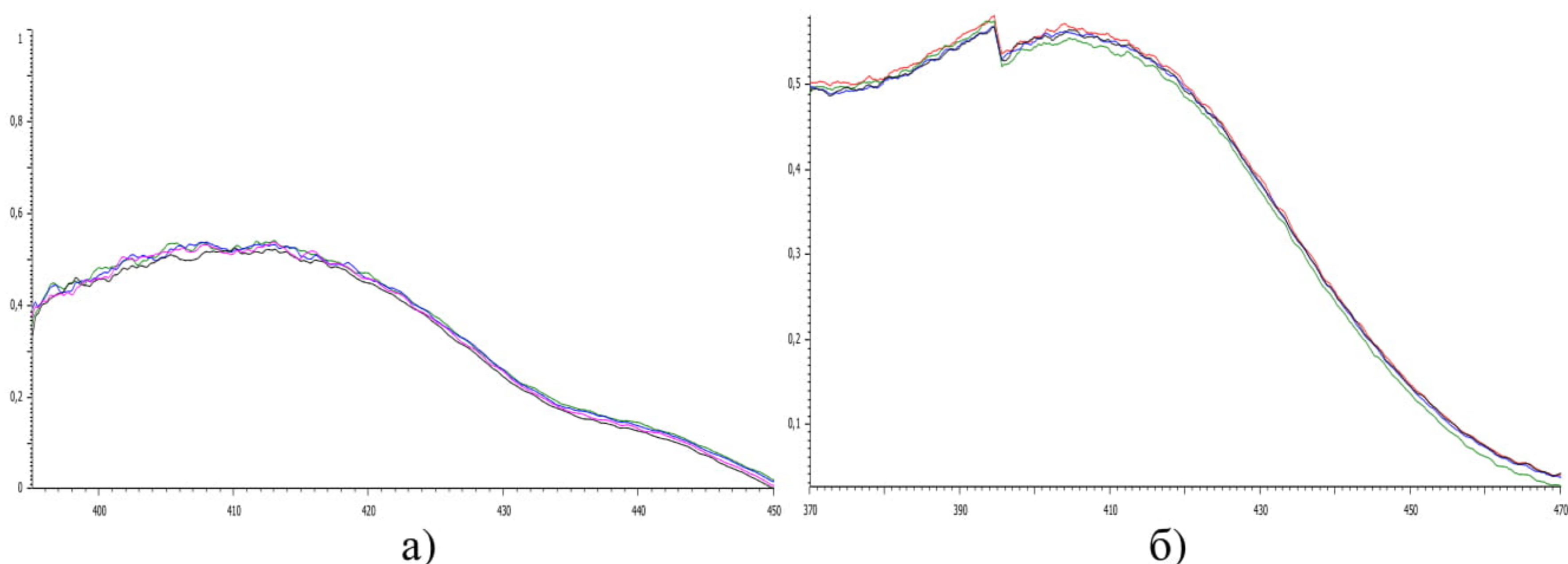


Рисунок 23 – Спектры испытуемого раствора (а), раствора сравнения (б)

**Правильность** характеризует степень соответствия между известным истинным значением или справочной величиной и значением, полученным по данной методике, при этом сходимость характеризует точность методики [144].

Методика характеризуется достаточной правильностью и сходимостью, является корректной во всем диапазоне концентраций 80-120 % и не имеет значимой систематической погрешности, относительное стандартное отклонение (RSD) составляет 1,25 % [144, р. 163-170].

**Линейность** исследовали в пределах диапазона применения аналитической методики по девяти независимым концентрациям в интервале 80-120 % от номинального содержания суммы флавоноидов в исследуемом сырье [144, р.



163-170]. Метрологические характеристики линейной зависимости методики представлены в таблице 9. Линейная зависимость характеризуется уравнением регрессии  $y = bx + a$ , которое регламентируется тангенсом угла наклона прямой (b), точкой пересечения с осью ординат (a), стандартным отклонением свободного члена ( $s_a$ ), коэффициентом корреляции (R) и стандартным отклонением (SD).

Таблица 9 – Метрологические характеристики линейной зависимости методики

Параметры	Требования	Значения	Комментарий
Уравнение регрессии		$y=1,0385 \cdot x-3,38444$	
B	-	1,0385	Соответствует
$S_b$	-	0,03231	
A	$\leq 6,16$ $\leq 1,89 \cdot s_a$	-3,38444	Соответствует
$S_a$	-	3,25739	
SD	2,0	1,2512	Соответствует
P	$\leq 0$	$7,2907 \cdot 10^{-9}$	Соответствует
R	$\geq 0,97$	0,99663	Соответствует

На основании полученных данных можно утверждать, что линейная зависимость выполняется по всем критериям соответствия в указанном диапазоне применения аналитической методики. Графическое изображение линейной зависимости методики представлено на рисунке 24 в нормализованных координатах [144, р. 163-170]. Коэффициент регрессии в указанном диапазоне составляет 0,99663, SD – 1,2512 %, критическое практически незначимое значение степени надежности  $\alpha$  – 3,38 %, независимая переменная  $b$  – 1,0385. Расчеты параметров линейной зависимости проведены методом наименьших квадратов с помощью компьютерной программы Microsoft Origin.

**Диапазон применения аналитической методики.** Исследован интервал между минимальной и максимальной концентрацией анализируемого вещества в сырье, для которого аналитическая методика имеет требуемую точность, правильность и линейность. Диапазон применения методики составляет от 80 % до 120 %, относительное стандартное отклонение не превышает 2,0 % [144, р. 163-170].

**Внутрилабораторная точность.** В соответствии с результатами исследования данного теста установлено, что влияние внутрилабораторных вариаций (смена аналитика и дней проведения исследования) не влияют на результаты эксперимента. Рассчитано RSD для каждого аналитика в разные дни, результаты не превышают 2,0 %, как и общее его значение. Методика характеризуется приемлемой точностью [144, р. 163-170].

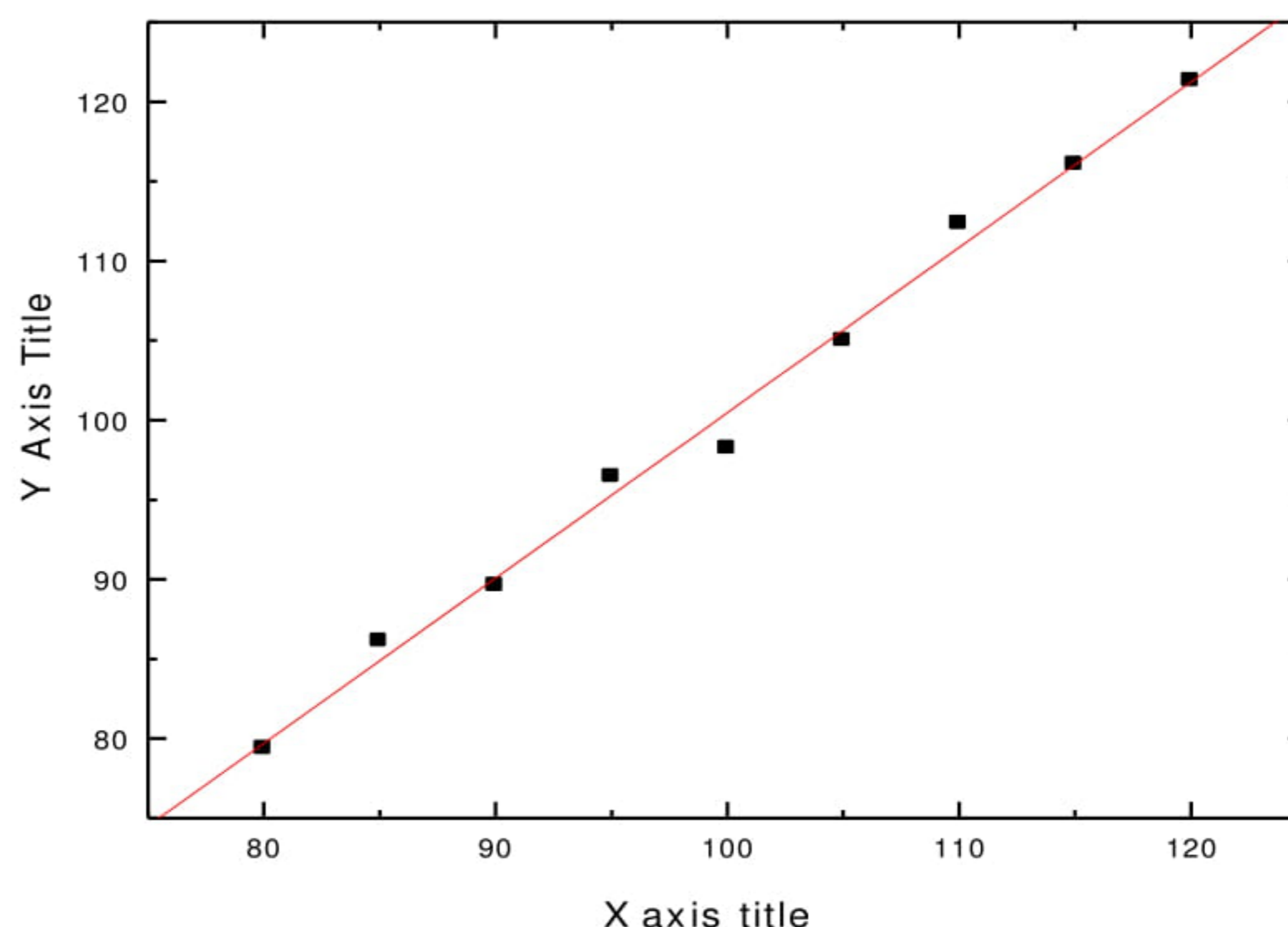


Рисунок 24 – Диаграмма линейной зависимости (ось X – содержание суммы флавоноидов в в пробе СО ГФРК в %, ось Y – содержание суммы флавоноидов в пробе с сырьем в %)

**Прогноз полной неопределенности методик.** Валидация аналитических методик предполагает определение не только реальной полной погрешности анализа, но и их неопределенности. В соответствии с Европейской фармакопеей методика считается корректной в случае когда  $\Delta_{As} \leq V_{upper}$ . При этом необходимо отметить, что верхний предел определяемого вещества в исследуемом лекарственном растительном сырье не регламентирован, поэтому величина  $V_{upper}$  условно приравнена к норме относительного стандартного отклонения (RSD), которая должна не превышать 2,0 % [144, p. 163-170].

На основании полученных данных наибольший вклад в полную неопределенность методики вносят относительная неопределенность погрешности пробоподготовки ( $\Delta_{v,r}$ , 0,563 %) и относительная неопределенность суммарной спектрофотометрической погрешности ( $\Delta_{sp,r}$ , 0,447 %), которая включает результаты относительного стандартного отклонения сходимости оптической плотности ( $S_{A,r}$ , 0,2 %) и кюветной погрешности ( $S_{cell,r}$ , 0,1 %) на спектрофотометре. Вклад относительной неопределенности правильности оптической плотности на спектрофотометре практически в 2 раза меньше ( $\Delta_{E,r}$ , 0,217). При этом полная неопределенность методики не превышает 1 %, что свидетельствует о ее корректности при воспроизведении в других лабораториях [144, p. 163-170].

Вывод: результаты валидации показали, что рассматриваемая аналитическая методика количественного определения удовлетворяет условиям тестов на специфичность, правильность, характеризуется линейной зависимостью в исследуемом диапазоне применения аналитической методики, корректной точностью и сходимостью полученных результатов. На основании расчета полной неопределенности методики можно судить о корректном её воспроизведении в других аналитических лабораториях. Установлена

регламентируемая норма аналитической методики, содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в сухом сырье должно быть не менее 0.2 %.

4.4.2 Верификация аналитических методик идентификация и количественное определение корневищ с корнями валерианы туркестанской

При разработке спецификации качества корней и корневищ валерианы туркестанской были использованы фармакопейные методики для идентификации ацетоксивалереновой и валереновой кислот (метод тонкослойной хроматографии) и количественного определения сесквитерпеновых кислот (метод высокоэффективной жидкостной хроматографии) [5, с. 695-697].

Верификация [145] методики идентификации была подтверждена специфичность относительно ацетоксивалереновой и валереновой кислот (последовательность зон на хроматограммах раствора сравнения и испытуемого раствора сопоставимы; наличие других фиолетовых зон, допускаемых методикой).

Методика количественного определения характеризуется достаточной правильностью с высокой степенью соответствия времен удерживания кислот ацетоксивалереновой и валереновой в стандартном и испытуемом образцах, высокой точностью (RSD не превышает 1,0 %) и высокой специфичностью.

Таким образом, верификация методик была проведена в полном объеме, что подтверждает пригодность методик, их правильность и достоверность полученных результатов. Используемое при выполнении методик оборудование квалифицировано, а применяемые реактивы имеют марки «чда» или «хч».

#### **4.5 Изучение стабильности и установление сроков хранения травы пустырника туркестанского и корневищ с корнями валерианы туркестанской**

Изучение стабильности травы пустырника туркестанского дикорастущего и культивируемого, валерианы дикорастущей и культивируемой, установление сроков хранения проводили в соответствии с Приказом МЗ СР РК «Об утверждении Правил производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств, изделий мед назначения и мед техники» от 25 августа 2015 г. № 680.

Программа исследований стабильности включала 24 месяца долгосрочных испытаний в условиях: для травы пустырника туркестанского, температура  $25 \pm 2$  °С, относительная влажность  $50 \pm 5$  %; для корневищ с корнями валерианы туркестанской, температура  $18 \pm 2$  °С, относительная влажность  $50 \pm 5$  %.

Сведения об исследуемых сериях травы пустырника туркестанского, корневищ с корнями туркестанской, представлены в таблице 10. Для упаковки сырья применяют – мешки из крафт-бумаги, трехслойные в соответствии с ГОСТ 2228-81.

В Приложениях С, Т, У, Ф, Х, Ц, Ш, Щ, Э, Ю, Я, D представлены результаты стабильности, охватывающие комплекс характеристик, полученных при физико-

химических и микробиологических испытаниях, согласно спецификации. Периодичность контроля образцов составляет: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяцев, что позволит подтвердить устойчивость активных компонентов во времени.

На протяжении 24 месяцев хранения при температуре  $25 \pm 2$  °С, трава пустырника туркестанского, корневища с корнями валерианы туркестанской при температуре  $18 \pm 2$  °С, относительной влажности -  $50 \pm 5$  %, помещенные в первичную упаковку, характеризуются постоянством состава во времени, их качественные и количественные характеристики находятся в пределах регламентируемых норм. Испытания сырья травы пустырника туркестанского и корневищ с корнями валерианы туркестанской (культивируемых) продолжаются.

Таблица 10 – Программа исследований стабильности

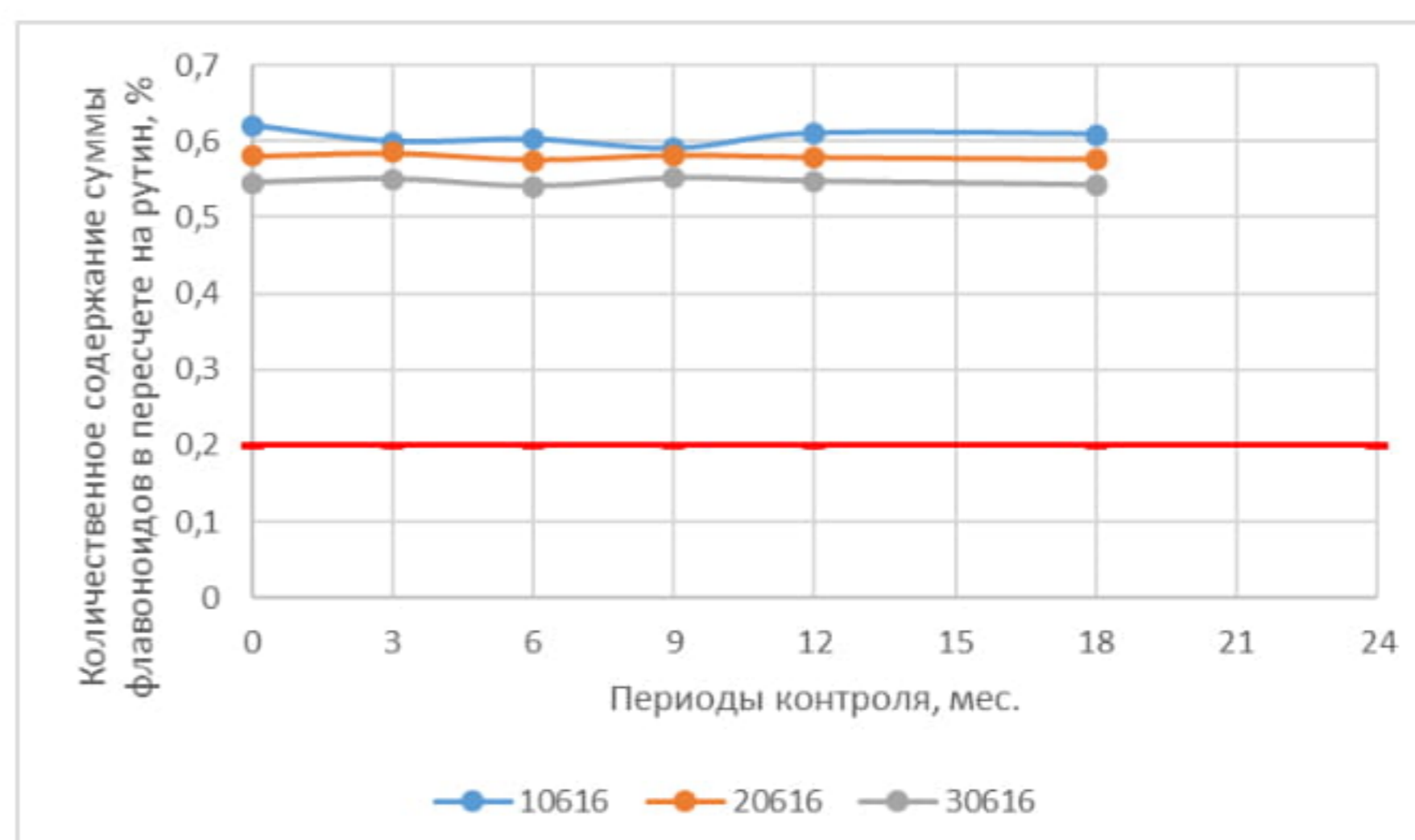
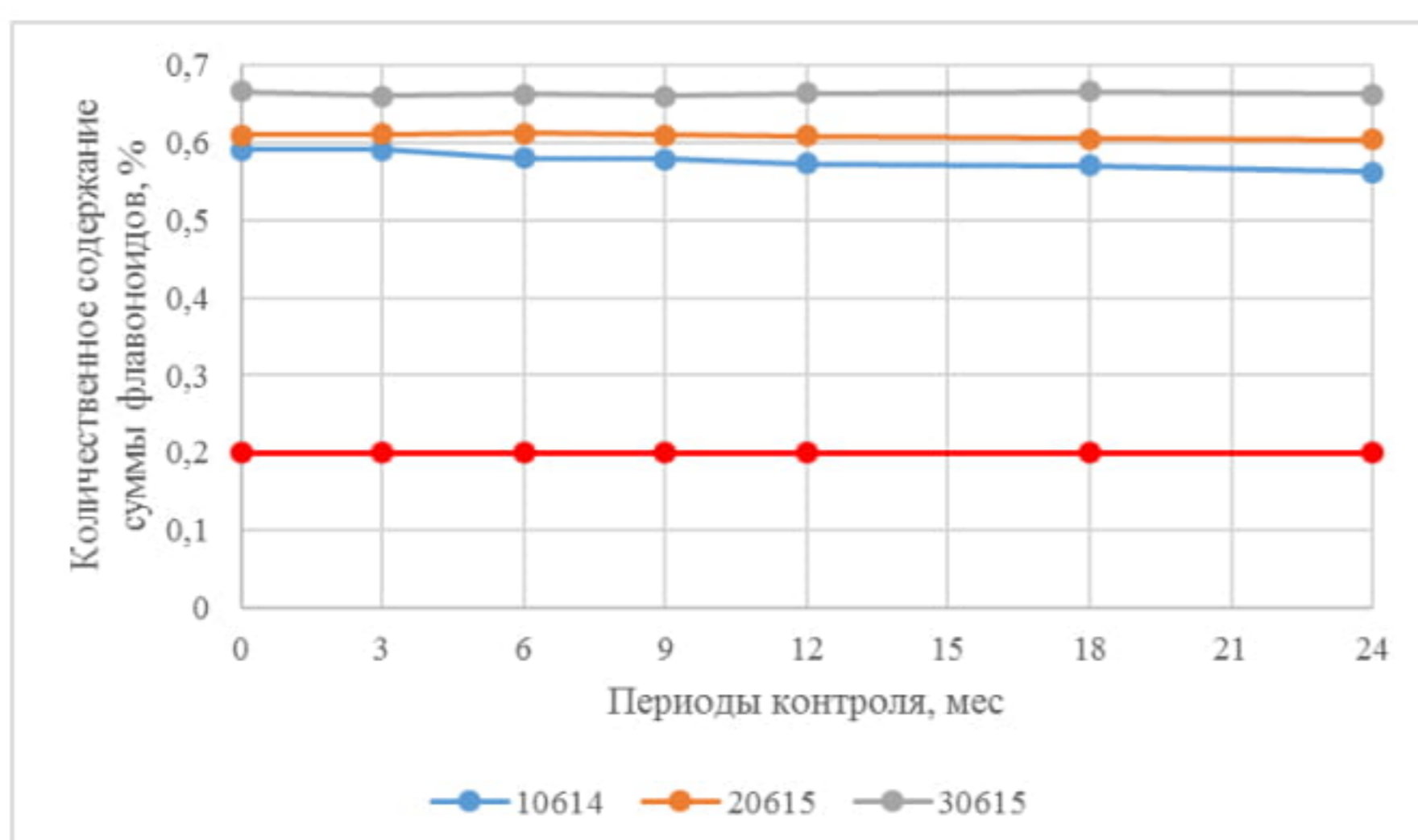
Наименование лекарственного растительного сырья	Номер партии	Время сбора	Периодичность исследования, мес.
Трава пустырника туркестанского ( <i>Leonurus Turkestanicus</i> ) дикорастущий	10614	Июнь 2014	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	20615	Июнь 2015	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	30615	Июнь 2015	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
Трава пустырника туркестанского ( <i>Leonurus Turkestanicus</i> ) культивируемый	10616	Июнь 2016	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	20616	Июнь 2016	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	30616	Июнь 2016	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
Корни и корневища валерианы туркестанской <i>Valeriana turkestanica</i> Sumn дикорастущие	10815	Август 2015	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	20915	Сентябрь 2015	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	30915	Сентябрь 2015	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
Корни и корневища валерианы туркестанской <i>Valeriana turkestanica</i> Sumn культивируемые	10916	Сентябрь 2016	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	20916	Сентябрь 2016	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	30916	Сентябрь 2016	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24

Оценка стабильности лекарственного растительного сырья Пустырника туркестанского трава (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian) дикорастущего, представлена на рисунке 25 а, а культивируемого, представлена на рисунке 25 б.

Оценка стабильности дикорастущего лекарственного растительного сырья корневищ с корнями валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.), представлена на рисунке 26.

Оценка стабильности культивируемого лекарственного растительного сырья корневищ с корнями валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.) представлена на рисунке 27.

Результаты долгосрочных испытаний стабильности травы пустырника туркестанского и корневищ с корнями валерианы туркестанской, культивируемых и дикорастущих, показали, что за исследуемый период качественный состав БАВ сопоставим в обоих видах и находится в пределах регламентируемых норм; по количественному содержанию БАВ культивируемые пустырник туркестанский и валериана туркестанская не уступают дикорастущим видам.

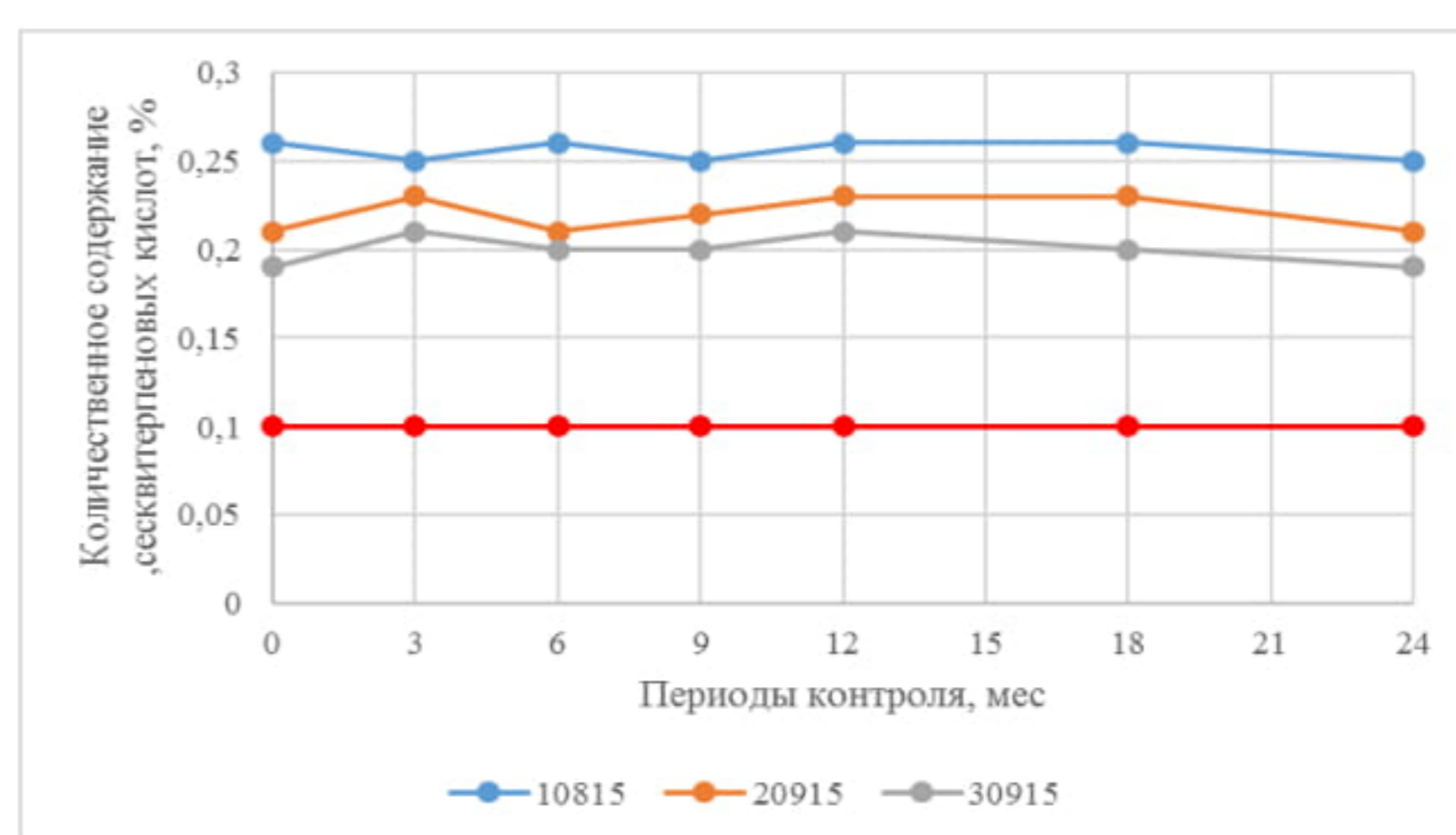
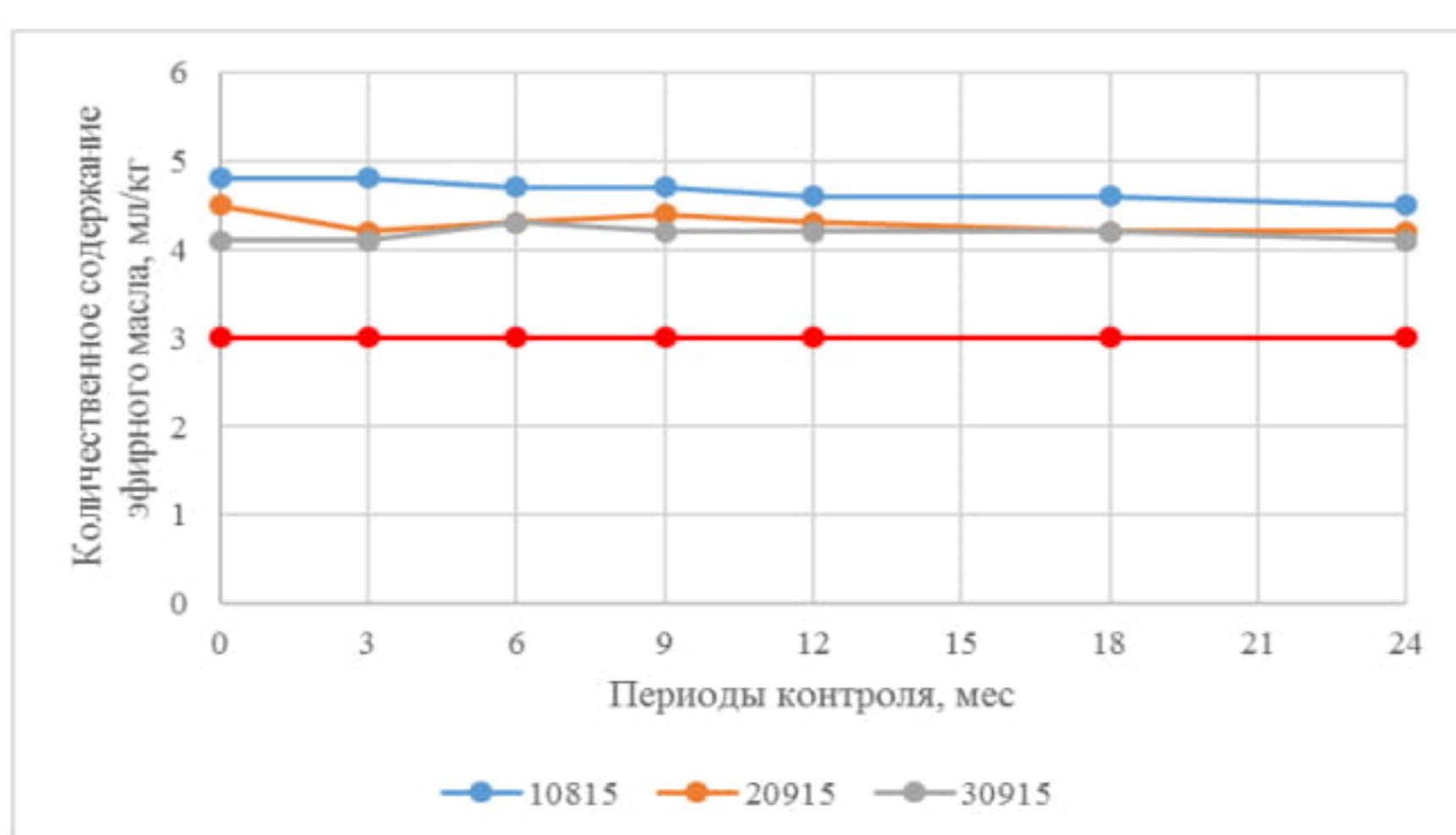


а)

б)

а – дикорастущий, б - культивируемый

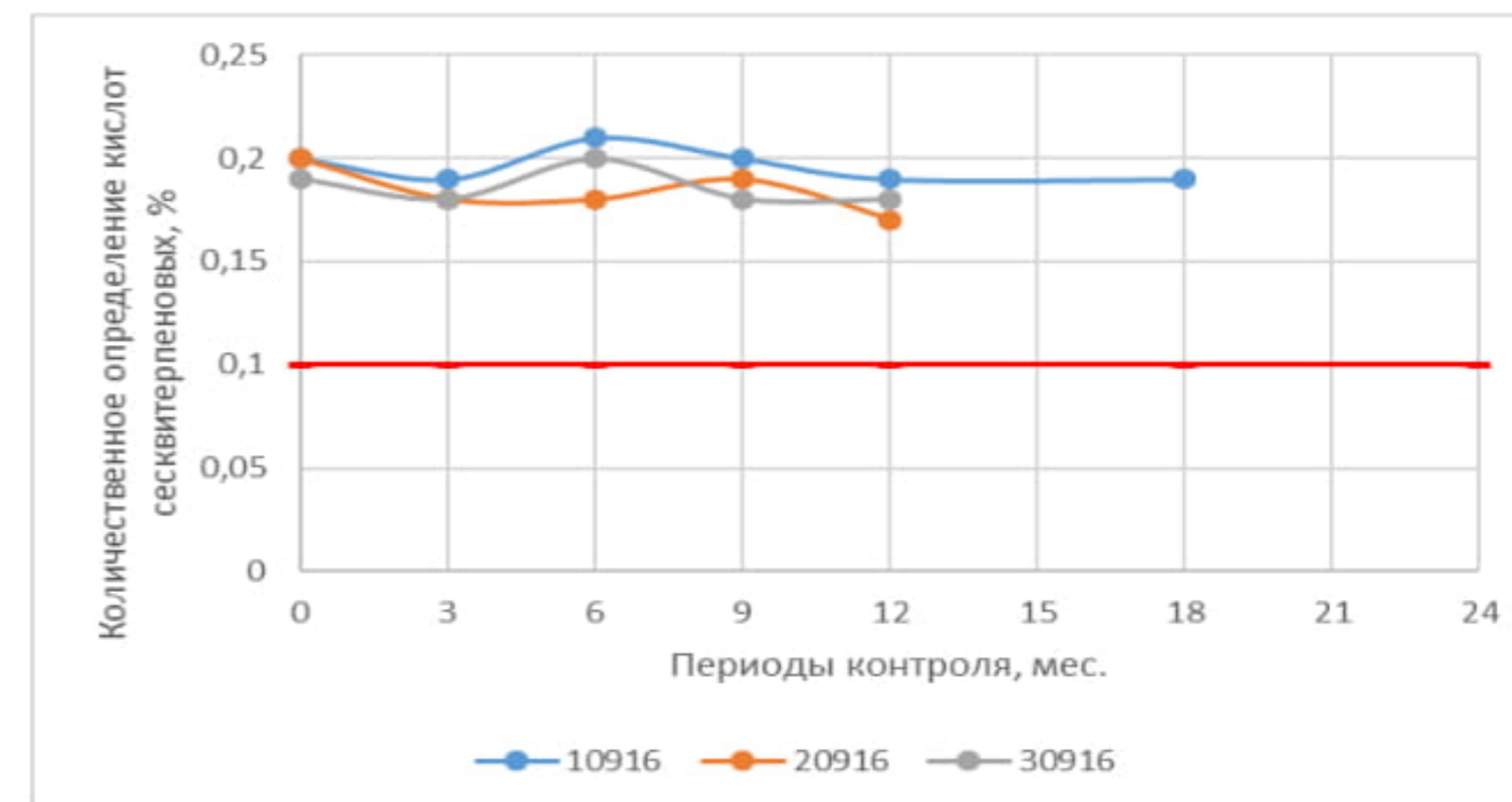
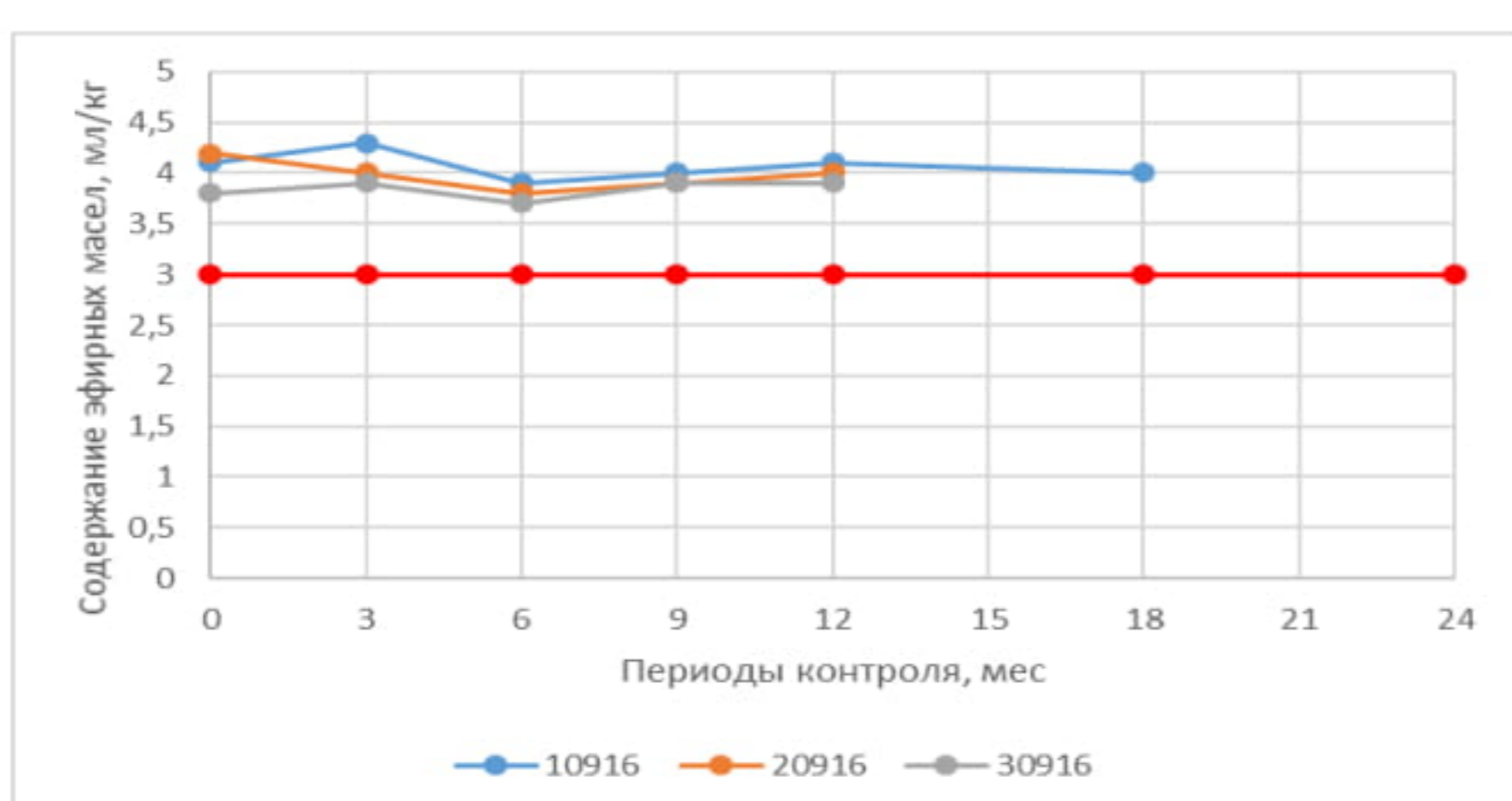
Рисунок 25 - Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian)



а)

б)

Рисунок 26 – Содержание эфирного масла (а), количественное содержание (б), кислот сесквитерпеновых в сырье корневищ с корнями валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.) дикорастущем



а)

б)

Рисунок 27 – Содержание эфирного масла (а), количественное содержание (б), кислот сесквитерпеновых в сырье корневищ с корнями валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.) культивируемом

### **Выводы по четвертому разделу**

Фармакогностический анализ травы пустырника туркестанского установил отличительные макроскопические и микроскопические признаки. Макроскопия: стебель красно-лиловый, полый толщиной до 0,75 см, листья пальчато-пятираздельные, цветки расположены мутовками по несколько 10-15 штук в пазухах верхних листьев, образуя длинное редкое соцветие, чашечка изогнутая с 5 твердыми, у основания треугольными зубчиками, венчик бледно-розовый. Микроскопия: утолщенные наружные стенки эпидермальных клеток с кутикулой и пористыми, железистыми волосками. В структуре корня, стебля и листа сильнее развита механическая ткань проводящих пучков (склеринхимная обкладка пучка).

Фитохимические исследования сырья травы пустырника туркестанского выявили и идентифицировали 16 соединений. Впервые обнаружены лавандулифолизид, вербаскозид, 3-О-кемпферол рутинозид.

Проведена стандартизация травы пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian), семейства Яснотковых (*Lamiaceae*), разработана спецификация качества на сырье «Пустырника туркестанского трава», определены критерии качества: определение, идентификация цельного и измельченного сырья (макроскопия, микроскопия) [128, с. 36-40; 129, с. 410-412], идентификация флавоноидов (качественные реакции, абсорбционная спектрофотометрия в УФ и видимой областях), тонкослойная хроматография на рутин, посторонние примеси, потеря массы при высушивании, общая зола, зола, нерастворимая в 10% кислоте хлороводородной, микробиологическая чистота, количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин, радионуклиды, тяжелые металлы, упаковка, маркировка, транспортирование.

Проведена государственная регистрация лекарственного растительного сырья «Пустырника туркестанского трава», Регистрационное удостоверение МЗСР РК № N003209 от 29.07.2016 года, утвержденное Приказом Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности (Приложение Д).

Фармакогностический анализ корневищ с корнями валерианы туркестанской установил отличительные макроскопические и микроскопические признаки. Макроскопия: корни длиной 10-17 см, размер в поперечнике 1-2 мм. Стебель густо опушен, прикорневые листья лировидно-перисторассеченные, соцветие вначале головчатое, цветки сиреневые. Микроскопия: в поперечном срезе корня двухслойный эпидермис, запасующая паренхима первичной коры с зёрнами крахмала, механическая ткань, в поперечном срезе листа отмечены верхний и нижний эпидермис, столбчатая и губчатая паренхима, центральный проводящий пучок, межклетники и ряд более мелких проводящих пучков с включениями, при рассмотрении поперечного среза стебля отмечены эпидермис, колленхима, паренхима первичной коры с зёрнами крахмала, эндодерма, флоэма, пучковый камбий, сосуды ксилемы, клетки сердцевинны.

В результате фитохимического анализа подземных частей валерианы туркестанской в сравнительном аспекте с валерианой лекарственной, установлено, что в валериане лекарственной содержание валеренала составляет

(9,6-9,96 %), валереновой кислоты - (11,15-15,00 %), ацетоксивалереновой кислоты - (7,33-9,39 %). В валериане туркестанской содержание валеренала составляет - (11,93 %), валереновой кислоты - (15,05 %), валеренола - (3,31 %), валеранона - (1,87 %), ацетоксивалереновой кислоты - (33,94 %). Содержание биологически активных веществ (валереновой кислоты и ее производных) в валериане туркестанской соответствует фармакопейным требованиям, а содержание ацетоксивалереновой кислоты в валериане туркестанской превышает в три раза показатели валерианы лекарственной.

Проведена стандартизация корневищ с корнями валерианы туркестанской в соответствии с требованиями ГФ РК.

Для эффективного управления технологическим процессом экстрагирования установлены фармако-технологические параметры сырья травы пустырника туркестанского и корневищ с корнями валерианы туркестанской: удельная масса, насыпная масса, объемная масса, пористость, порозность, свободный объем слоя сырья, коэффициент поглощения экстрагента, содержание экстрактивных веществ. Сравнительный анализ зависимости выхода экстрактивных веществ от степени измельчения сырья показал, что приемлемым является размер частиц 3-5 мм, при котором наблюдается полное смачивание сырья и оптимальный выход экстрактивных веществ.

Валидационная оценка методик контроля качества сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской, проведенная в полном объеме, подтвердила пригодность и правильность методик и достоверность полученных результатов.

Результаты сравнительного анализа культивируемых видов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской с их дикорастущими видами в рамках исследований стабильности показали, что за исследуемый период, качественный состав БАВ сопоставим в сравниваемых видах растений, количественное содержание БАВ культивируемых пустырника туркестанского и валерианы туркестанской не уступают дикорастущим видам и находятся в пределах регламентируемых норм.

Установлены условия хранения и подтвержден заявляемый срок хранения для травы пустырника туркестанского: температура не выше 25 °С, относительная влажность не более 50 %, срок хранения – 24 месяца, испытания травы пустырника туркестанского (культивируемого) продолжаются. Для корневищ и корней валерианы туркестанской - температура не выше 18 °С, относительная влажность не более 50 %, испытания сырья корневищ с корнями валерианы туркестанской (культивируемой) продолжаются. Срок хранения валерианы туркестанской дикорастущей составил – 24 месяца.

## **5 ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ, РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЭКСТРАКТОВ ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО И ВАЛЕРИАНЫ ТУРКЕСТАНСКОЙ**

### **5.1 Методологические подходы технологии экстрагирования БАВ из сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской**

Извлечение биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья представляет собой сложный процесс, включающий правильный подбор технологии, знание природы экстрагентов и структуры, химического начала биологически активных веществ исследуемого сырья [112; 113; 146-149]. Правильная надлежащая разработка технологии получения БАВ с научным подходом определяет успешность процесса экстрагирования. В связи с этим нами были изучены: фитохимический состав [131, р. 75-81], фармако-технологические параметры сырья [143, р. 97-102], избирательность и влияние различных растворителей на интересующие группы БАВ [147, с. 49-53], проведен литературный обзор [2, с. 574-576] и дополнен профиль БАВ, входящий в состав сырья [1, р. 31-40]. Проведенные экспериментальные исследования позволили разработать технологию получения экстрактов (субстанции) с целью производства лекарственных препаратов [112; 146; 150]. Важным аспектом при разработке любой методологии подходов технологии получения целевых продуктов является оценка рисков, которая включает в себя: выявление источников и причин риска, этапов и работ, при выполнении которых возникает риск; идентификацию всех возможных рисков, свойственных рассматриваемому проекту; оценку уровня отдельных рисков и риска проекта в целом, определяющую также его экономическую целесообразность; определение допустимого уровня риска; разработку мероприятий по снижению риска [151-153]. На основании научного подхода нами были разработаны методологические аспекты получения различных видов экстрактов (рисунок 28).

Из рисунка 28 видно, что для получения экстрактов используют экстрагенты, как органические, так и неорганические, различной полярности. В зависимости от физико-химических характеристик выделяемых экстрактивных веществ подбирают селективные экстрагенты. Безусловно, надлежащий выбор экстрагента обеспечивает как полноту извлечения БАВ, так и сохранность качества получаемых субстанций [147, с. 49-53; 154-163]. К экстрагентам предъявляются ряд требований: избирательность, высокая смачиваемость, высокий коэффициент распределения и диффузии, индифферентность, высокая летучесть, низкая токсичность, взрыво- и пожаробезопасность, доступность [112; 146; 150; 162-164]. При производстве экстрактов используют индифферентные экстрагенты: воду, спирты с различной концентрацией, масла (подсолнечное, оливковое, кукурузное и др.), эфиры (петролейный, диэтиловый), сжиженные газы (жидкий диоксид углерода, пропан, бутан, жидкий аммиак, хладоны) [4, р. 682; 5, с. 77; 9, р. 394].



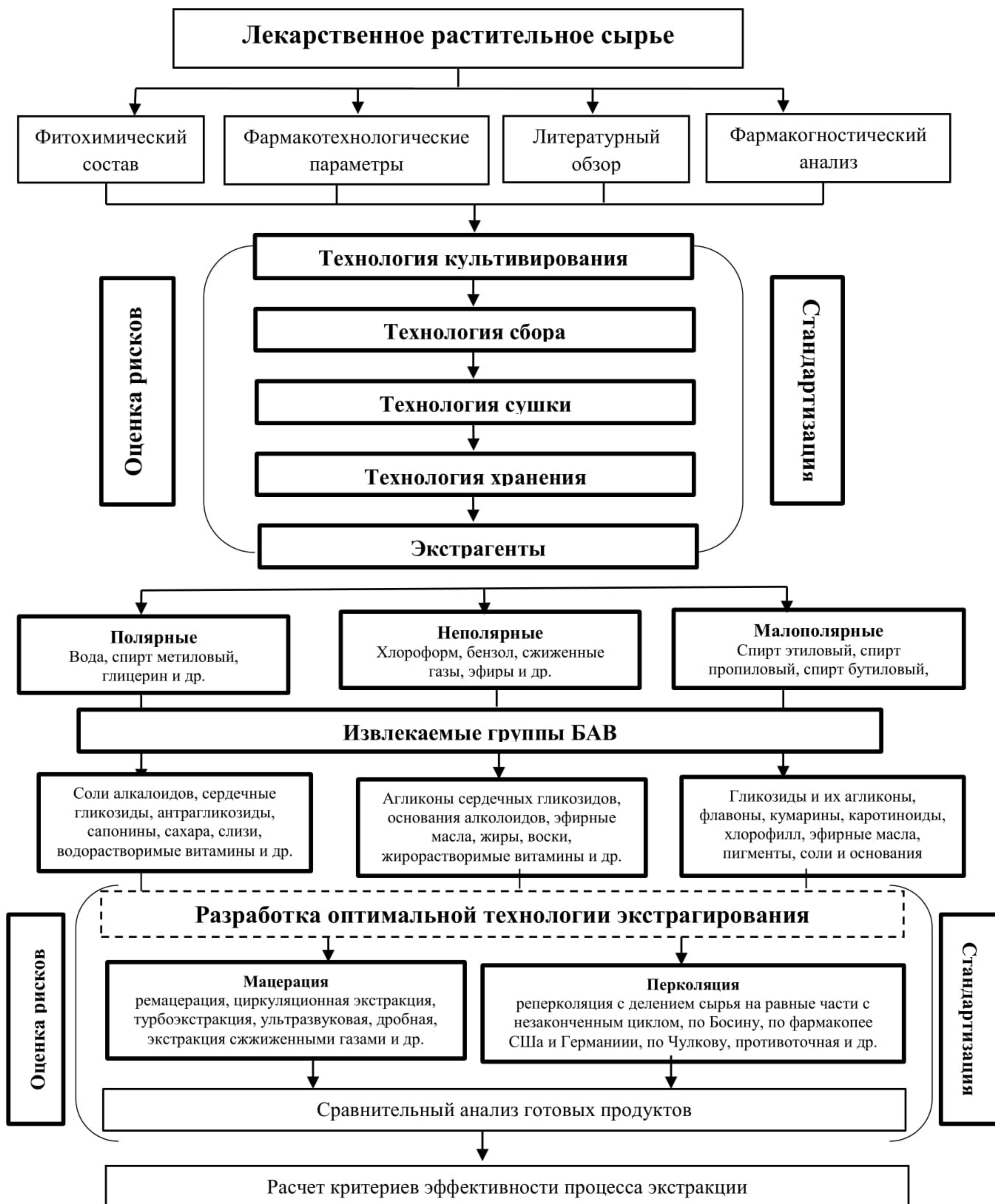


Рисунок 28 – Алгоритм получения экстрактов

Технология получения жидких экстрактов состоит из следующих стадий: подготовка сырья (измельчение) и экстрагента требуемой концентрации, непосредственно экстракция, очистка и розлив (готовый продукт), в некоторых случаях их готовят из густых или сухих экстрактов. В густых экстрактах после очистки происходит сгущение извлечения, в сухих - последующая сушка сгущенного извлечения или сушка, минуя стадию сгущения. Эффективность

процесса экстрагирования и получения конечного продукта зависит от фармако-технологических факторов, таких, как удельная, насыпная и объемная масса, размер частиц, пористость, порозность, коэффициент поглощения экстрагента, время и температура, вязкость экстрагента, коэффициент вымывания [4, p. 682; 5, с. 77; 9, p. 394; 112; 147, с. 49-53; 149; 163 -165].

Технологический процесс экстрагирования осуществляется методами: мацерации и их инновационной модификации, а также перколяции и их разновидностей (рисунок 28). Выход целевого продукта при использовании разных методов отличается, поэтому важное значение имеют оценка критериев эффективности технологического процесса [112; 146; 161-162; 163, с. 255-258; 166, с. 76-86] и оценка рисков на каждом этапе технологического процесса при разработке целевых продуктов [151-153].

Таким образом, концепция методологии получения экстрактов заключалась в разработке алгоритма классических подходов их получения, включая элементы исследования сырья (культивирование, сбор, сушка, хранение), подбора экстрагента для выделения определенной группы БАВ, подбор оптимальной технологии, при этом на каждом этапе важное значение имеет разработка стандартных операционных процедур, которые описывают элементы снижения уровня риска [125, с. 78-83; 147, с. 49-53; 167]. Данные мероприятия позволят надлежащим образом проводить получение целевого продукта и сравнивать результаты оценки их качества [168-170].

## **5.2 Оценка рисков при производстве препаратов из лекарственного растительного сырья**

Обеспечение качества – это совокупность организационных мероприятий, которые употребляются с целью гарантии соответствия качества лекарственных средств их назначению [4; 5; 6; 9; 111; 163, с. 255-258; 164, с. 12-14; 165; 166, с. 76-86].

Исходными материалами для производства лекарственных средств растительного происхождения являются лекарственные растения, растительные субстанции или готовые препараты на их основе. Объем требований к их производству значительно зависит от сложного и переменчивого характера этих материалов, основные требования к которым изложены в стандартах надлежащих практик и руководствах ЕМЕА [167; 171-173]:

«Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products» является основным руководством, используемым в Европейском Союзе при формировании модуля качества регистрационного досье растительных лекарственных средств [170]. Этот документ наряду с разъяснением терминологии указывает, какие общие и специфические руководства для растительных препаратов следует использовать при исследованиях, а также какую информацию приводить в досье.

Особенное внимание руководство уделяет наличию таких данных:

- четкое определение технологического процесса производства растительного сырья и растительных препаратов как активных субстанций;
- выполнение требований руководящего документа

EMA/HMPC/246816/2005 Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Stalling Materials of Herbal Origin (2006);

- полная спецификация на каждый вид растительного сырья, для которого приведены качественные и количественные показатели по структуре в соответствии с Европейской фармакопеей;

- описание метода приготовления растительного препарата, включая, детали проведения межоперационного контроля (IPC) в соответствии с требованиями CPMP/QWP/ 486/95 Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form (1996). CPMP/QWP/155/96 Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (1998), CPMP/QWP/848/96 Note for Guidance on Process Validation (2001);

- методы контроля исходных материалов: растительного сырья и растительных препаратов [128, с. 36-40];

- методы контроля витаминов и минеральных веществ в соответствии с руководством по активным фармацевтическим ингредиентам (active substances);

- методы контроля вспомогательных веществ; контроль готового растительного препарата, который должен обеспечить качественное и количественное определение активного компонента (маркера), оценку микробиологических показателей и других параметров в соответствии с общими руководствами по качеству готовых лекарственных средств и руководством по подготовке спецификаций на растительное сырье и растительные препараты;

- испытания на стабильность наряду с определением активного компонента, которые должны подтверждать неизменность других присутствующих веществ. Отклонения от заявленного содержания компонента с известной терапевтической активностью на протяжении срока годности не должно превышать  $\pm 5\%$  [119; 120; 121, с. 29-31; 122, с. 38-40, 174].

В 2007 году ВОЗ издал руководство «Надлежащая производственная практика растительных препаратов», посвященное особенностям производства и обеспечению качества лекарственных средств растительного происхождения [171].

Основываясь на требованиях вышеупомянутых документов ЕС и ВОЗ и национальных стандартов, нами была разработана схема обеспечения качества при производстве растительных лекарственных средств (рисунок 29). Схема составлена в виде причинно-следственной диаграммы, так называемой диаграммы Исикавы, которая позволяет учесть многоуровневые факторы, влияющие на качество продукта, и установить ключевые связи между ними. Диаграмма позволяет провести качественный анализ рисков [151-153; 175].

Согласно диаграмме (рисунок 29) к основным факторам риска нами были отнесены исходное растительное сырье, технологический процесс, контроль качества, помещения, оборудование, персонал, которые детализируются факторами 2-го уровня. Среди перечисленных основных факторов можно выделить весомые, установить взаимосвязь и провести их группировку.

Учитывая особенности производственных процессов и влияние на качество готового растительного лекарственного средства факторов, перечисленных на рисунке, их можно разделить на специфические и общие.

К специфическим нами отнесено исходное растительное сырье, контроль качества сырья, промежуточного и готового продукта, технологический процесс. Именно эти факторы мы подвергли наиболее основательному анализу в процессе нашего исследования.



Рисунок 29 - Алгоритм обеспечения качества при производстве растительных лекарственных средств

Обычно основное влияние на качество будущего препарата оказывает исходное сырье. Риски его качества характеризуются целым рядом вторичных факторов, проиллюстрированных диаграммой. При этом мы учитывали все факторы 2-го уровня, приведенные на диаграмме.

При проведении испытаний на стабильность рядом с активным компонентом необходимо тестировать и другие присутствующие вещества, например, с использованием хроматограмм «fingerprint/отпечатки пальцев» [128, с. 36-40; 141, с. 91]. При проведении анализа растительных препаратов широко используются хроматографические и спектрофотометрические методы, а их валидация является актуальным заданием [176]. Безусловное влияние на обеспечение качества лекарственных средств растительного происхождения оказывают такие факторы, как помещение и персонал [177, 178]. Но учитывая изложенные в лицензионных условиях стандартизированные требования как к персоналу, так и для помещений, мы решили для этих факторов отметить только специфические требования к фитохимическим производствам. Основные исследования были посвящены входному сырью, технологическому процессу, контролю качества и оборудованию, которые являются определяющими в процессе фармацевтической разработки и внедрении новых оригинальных лекарственных средств растительного происхождения.

Производственные помещения при производстве лекарственных средств растительного происхождения должны отвечать логической последовательности процесса производства. Большое значение, учитывая свойства сырья, имеет регулирование температуры и влажности воздуха, его фильтрация и эффективная вентиляция. Взвешивание исходного растительного сырья должна проводиться в отделенной от процесса производства комнате. Конструкция помещений должна способствовать соблюдению специальных мероприятий с целью предупреждения перекрестной контаминации и облегчения очистки при образывании пыли (отбор проб, взвешивание, измельчение, смешивание и операции с необработанными растениями). Складские помещения должны иметь достаточную вместимость для упорядоченного хранения разных категорий сырья. Тара должна быть размещена таким образом, чтобы обеспечивать свободную циркуляцию воздуха. В зоне хранения должны обеспечиваться защита материалов от влияния погодных условий и контроль надлежащих условий хранения (Т, RH), доступ к стелажам для проведения очистки [171-173; 177, 178].

Производственный персонал и персонал отдела контроля качества должны иметь дополнительную (специальную) подготовку по лекарственным растениям (ботаника, биохимия растений, фармакогнозия). Уполномоченное лицо должно владеть специфическими вопросами обработки и контроля качества материалов растительного происхождения и растительных препаратов. Растительное сырье имеет потенциальный риск загрязнения микроорганизмами, который может существенно расти в процессе сбора и переработки. Четкое соблюдение персоналом гигиенических требований в процессе производства предупреждает дальнейшую контаминацию растительного сырья и готовых растительных препаратов. Производственный персонал, непосредственно контактирующий с растительным сырьем, должен быть обеспечен средствами индивидуальной защиты: масками, перчатками, очками. Не допускаются к работе с растительным сырьем лица, имеющие аллергические заболевания или склонность к ним. Оборудование фитохимического производства, как и другое фармацевтическое оборудование, должно отвечать требованиям надлежащей производственной практики. Эксплуатационные характеристики оборудования должны обеспечивать выполнение производственного задания в рабочем диапазоне нагрузок. Технические характеристики оборудования должны отвечать запланированной номенклатуре и объемам выпуска продукции. Материал оборудования не должен взаимодействовать с растительным сырьем или продуктами, служить источником загрязнения промежуточной и готовой продукции.

Квалификация критического оборудования, валидация процесса и контроль изменений обеспечивают воспроизводимость производственного процесса, гарантирует стабильное качество и эффективность разных серий растительного препарата. Имеют место случаи, когда достоверно не известны активные вещества в составе растительного лекарственного средства, отвечающие за терапевтический эффект. В связи с этим, соблюдение состава и технологии препаратов, полученных в результате фармацевтической разработки при

промышленном производстве, гарантирует фармакологическую идентичность каждой единицы серийной продукции.

Производитель лекарственных средств из растительного сырья должен обеспечить применение соответствующей надлежащей практики для производства всех растительных продуктов. В технологии растительного препарата должны быть определены критические стадии и показатели, разработанные схема и методики проведения межоперационного контроля (IPC).

При составлении алгоритма фармацевтической разработки лекарственных средств растительного происхождения мы руководствовались современным научным подходом к фармацевтической разработке - Quality by design (QbD). Согласно нему фармацевтическая разработка осуществляется с учетом последних научных данных, знаний и мирового опыта в сфере поставленных заданий. Важнейшей задачей фармацевтической разработки (QbD) является построение стратегии управления процессом, которая может компенсировать влияние изменчивости исходного сырья и обеспечить стабильное качество лекарственного растительного препарата [179, 180].

Качество будущего растительного лекарственного средства, как и любого другого, в значительной степени зависит от способности предприятия обеспечивать постоянный и надежный результат технологического процесса на всех его этапах. При разработке технологии, связанной с использованием ЛРС, большое значение имеют не только состав и количественное содержимое БАВ в сырье, но и его физико-химические свойства и технологические параметры. Для обеспечения стандартного результата процесса экстракции ЛРС наибольшее значение имеют размер частей ЛРС в результате измельчения и содержание влаги, которое может коррелировать в условиях фармацевтического производства. При разработке алгоритма мы руководствовались общепринятыми принципами промышленной технологии, специфическими характеристиками ЛРС, анализом физико-химических свойств и технологических параметров разных серий ЛРС на ТОО «ФитОлеум».

При разработке технологии лекарственного средства из растительного сырья анализируют те характеристики, которые несут за собой риски влияния на фармакологическую активность и безопасность будущего лекарственного средства. Для экстракционных препаратов такими характеристиками являются влажность и степень измельченности сырья. Эти характеристики являются определяющими в результате процесса экстракции ЛРС. Поэтому такие показатели должны быть стандартными для всех партий ЛРС, взятых в производство. Они должны строго регламентироваться в процессе производства и стандартизироваться в процессе фармацевтической разработки. Только комплексное определение оптимальных характеристик ЛРС, оборудование и технология могут обеспечить стабильный результат относительно наличия и количественного содержимого БАВ в экстракте и, как следствие, стабильный фармакологический эффект. Дополнительным источником рисков на этом этапе для суммарных экстрактов является использование разных органов растений, которые отличаются гистологическим строением, имеют разную степень измельчения и технологические свойства. При разработке препаратов

установлена определенная взаимосвязь между степенью измельчения и технологическими параметрами. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении насыпной массы при значительной измельченности ЛРС. При этом, насыпная масса остается достаточно низкой (что вообще характерно для таких видов ЛРС, как листья и трава), поэтому расходы на получение более мелких частей ЛРС не являются оправданными. Аналогичная тенденция наблюдалась при исследовании коэффициентов поглощения экстрагента. Установлено, что при измельчении ЛРС до частей размером менее 1 мм затраты экстрагента увеличиваются на 10-15 %.

Нами проанализированы физико-химические и технологические свойства разных серий ЛРС на ТОО «ФитОлеум» [129, с. 410-412; 140, р. 31; 142, с. 8-9; 143, с. 97-102].

Такой анализ проводился нами с целью сравнения указанных свойств и обоснования необходимости/необязательности определения этих параметров для каждой партии ЛРС для разных лекарственных средств. Анализ показал, что технологические параметры являются достаточно близкими. Для обеспечения стандартного результата технологического процесса целесообразным является расчет технологических параметров сырья в процессе фармацевтической разработки и соблюдения показателей: потеря в массе при высушивании и измельчении для каждого вида ЛРС. В процессе же производства суммарных экстракционных препаратов наибольшее прикладное значение будут иметь технологические параметры смеси лекарственных растений. И именно эти свойства должны быть заложены в технологический процесс как критические. Также нами определены технологические параметры лекарственного растительного сырья и его смеси для расчетов процесса экстракции при разработке технологии [140, р. 31; 143, с. 97-102; 166, с. 76-86]. Учитывая общие принципы управления качеством при разработке, мы разработали обобщенный алгоритм фармацевтической разработки для экстракционных и комбинированных препаратов (рисунок 30).

### **5.3 Разработка оптимальной технологии экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской и аспекты их стандартизации**

Определены подходы к разработке оптимальных технологий различными методами экстракции с различными экстрагентами, которые представлены на рисунках 31 и 32.

#### **Пустырник туркестанский**

**Метод – дробная мацерация, экстрагент – спирт этиловый 70 %.** Жидкий экстракт получают путем деления предварительно измельченного сухого сырья травы пустырника туркестанского на три равные части и экстракцией первой части чистым экстрагентом 70 %-ным спиртом этиловым, в последующих – отпусками после извлечения предыдущего сырья, отстаивания и фильтрации. Технологическая схема получения экстракта жидкого из пустырника туркестанского представлена на рисунке 33.

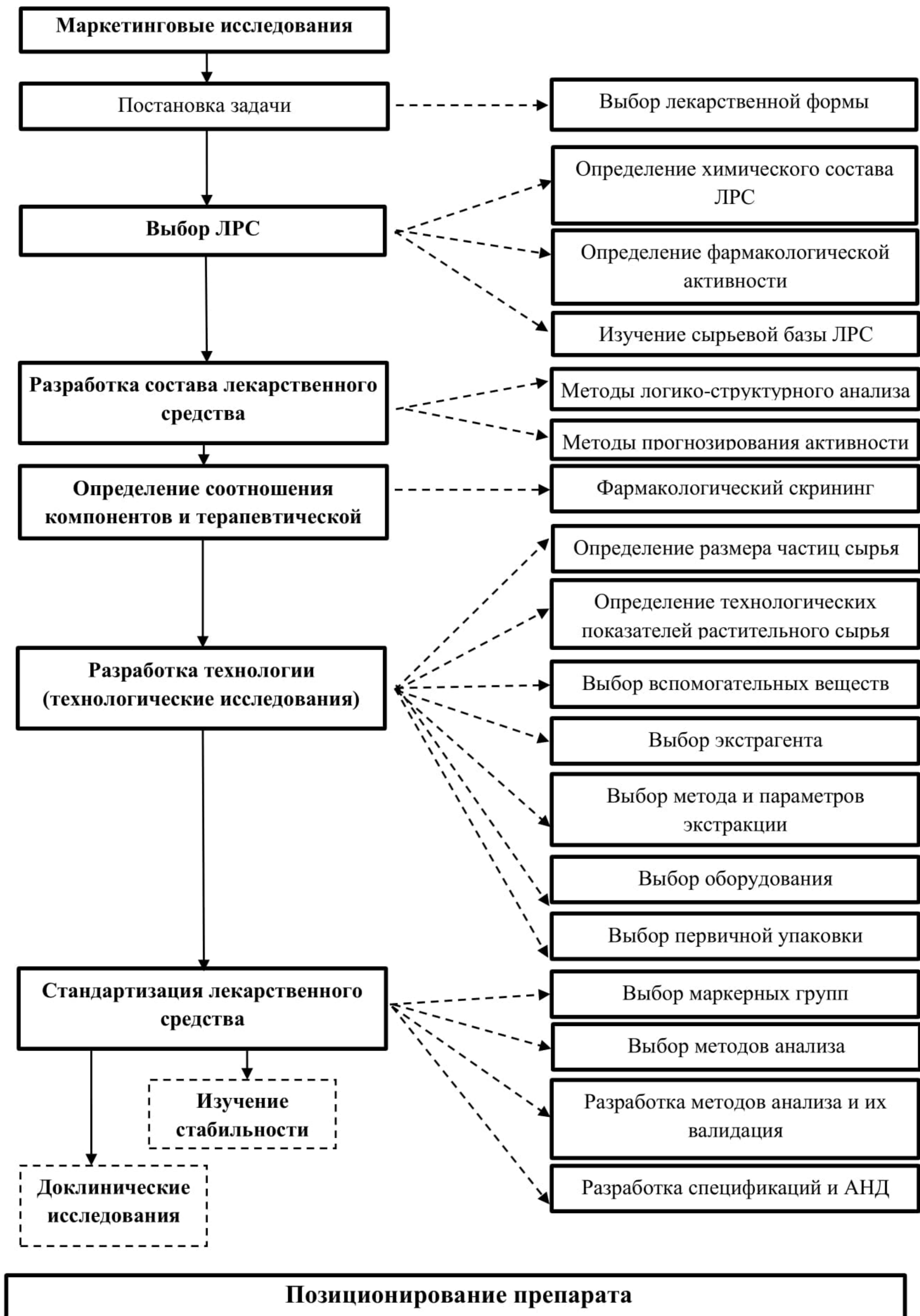


Рисунок 30 - Алгоритм фармацевтической разработки лекарственного средства растительного происхождения





Рисунок 31 – Алгоритм методологического подхода к выбору оптимальной технологии получения экстракта пустырника туркестанского

Рассчитанное количество травы пустырника туркестанского измельчают до размера 3-5 мм любым известным способом, например, при помощи измельчителя. Полученное сырьё загружают равными частями в три мацерационные емкости.

Сырьё в первой мацерационной емкости заливают 70 %-ным водным раствором спирта этилового в соотношении сырьё/экстрагент 1:3 (с учетом коэффициента поглощения сырья) и производят экстрагирование при температуре не выше 25 °С без принудительного перемешивания. По истечении 72 часов проводят слив и отжим шрота, шрот удаляют, а слив и отжим заливают во вторую мацерационную емкость, где производят экстрагирование при температуре не выше 25 °С без принудительного перемешивания. По истечении 72 часов производят слив и отжим шрота, шрот удаляют, а слив и отжим заливают в третью мацерационную емкость, где производят экстрагирование при

температуре не выше 25 °С без принудительного перемешивания. По истечении 72 часов производят слив и отжим шрота, шрот удаляют, а слив и отжим отстаивают при температуре не выше 8 °С в течение 24 часов с последующим отделением полученной надосадочной жидкости и её фильтрацией. При необходимости полученный экстракт сгущают при помощи вакуум выпарного аппарата до густого экстракта (рисунок 34) [163, с. 255-258].

Готовый экстракт жидкий травы пустырника туркестанского представляет собой жидкость зеленовато-коричневого цвета. Запах и вкус характерный для используемого сырья, без постороннего привкуса и запаха.

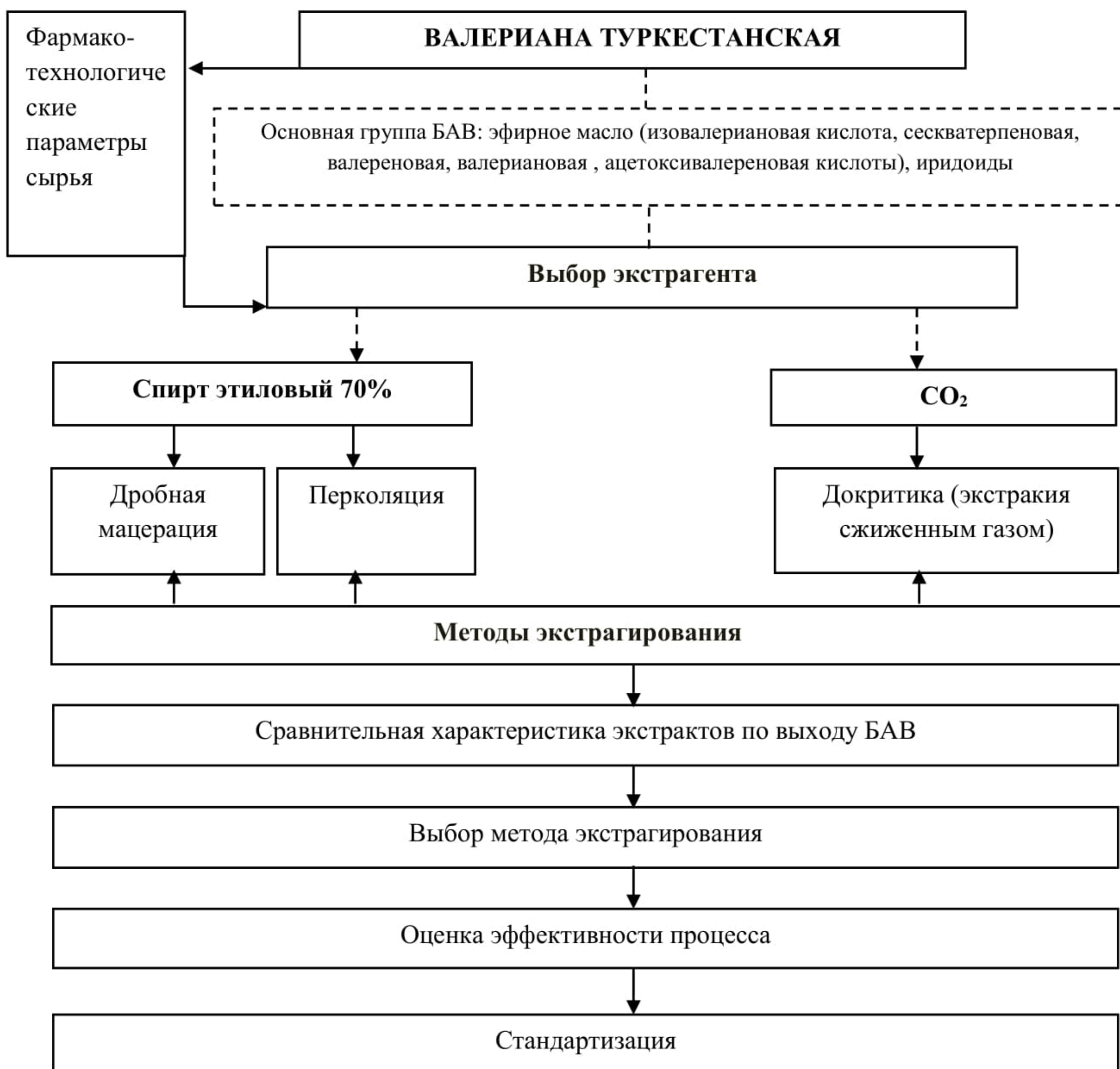


Рисунок 32 – Алгоритм методологического подхода к выбору оптимальной технологии получения экстракта валерианы туркестанской

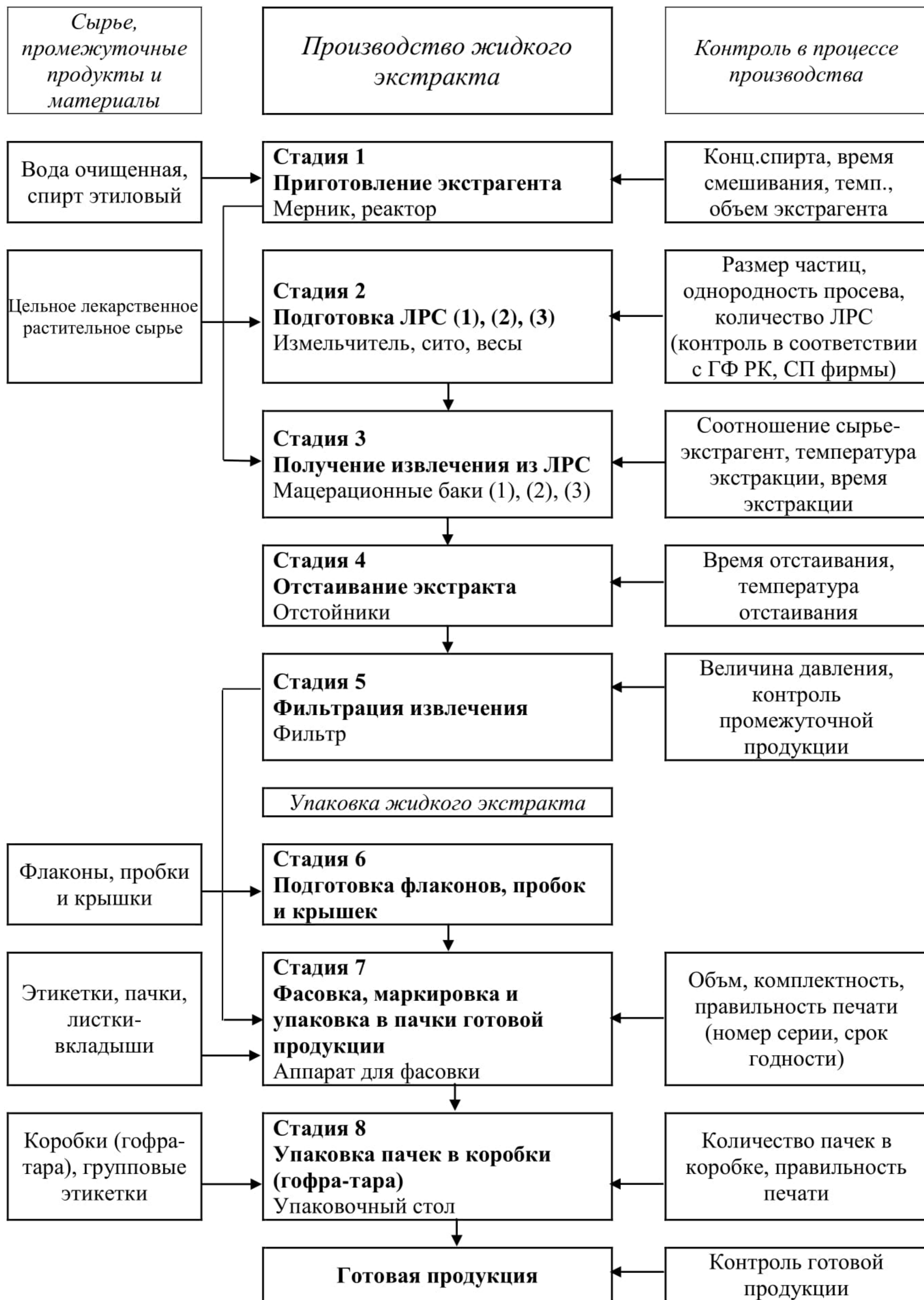


Рисунок 33 – Технологическая схема производства экстрактов жидких методом дробной мацерации



Рисунок 34 – Технологическая схема производства экстракта густого из жидкого

**Метод – перколяция, экстрагент – спирт этиловый 70 %.** Технологическая схема представлена на рисунке 35. Траву пустырника туркестанского измельчают на измельчителе до размера 3-5 мм. Регламентируемое количество измельченного сырья загружают в перколятор с ложным дном, заливают рассчитанным количеством спирта этилового 70 % с учетом коэффициента поглощения и настаивают в течение 24 ч. Затем начинают процесс экстракции (перколяции), слив перколята и одновременную подачу экстрагента осуществляют со скоростью 3-4 мл/мин. Полученный полупродукт отстаивают при температуре не выше 8 °С в течение 24 ч. Отстоявшийся экстракт отделяют от балластной массы, подвергают трехступенчатой фильтрации (размер пор фильтров: 1.0 мкм; 0.5 мкм; 0.65/0.45 мкм), упаривают в роторном вакуум-выпарном аппарате при заданных параметрах.

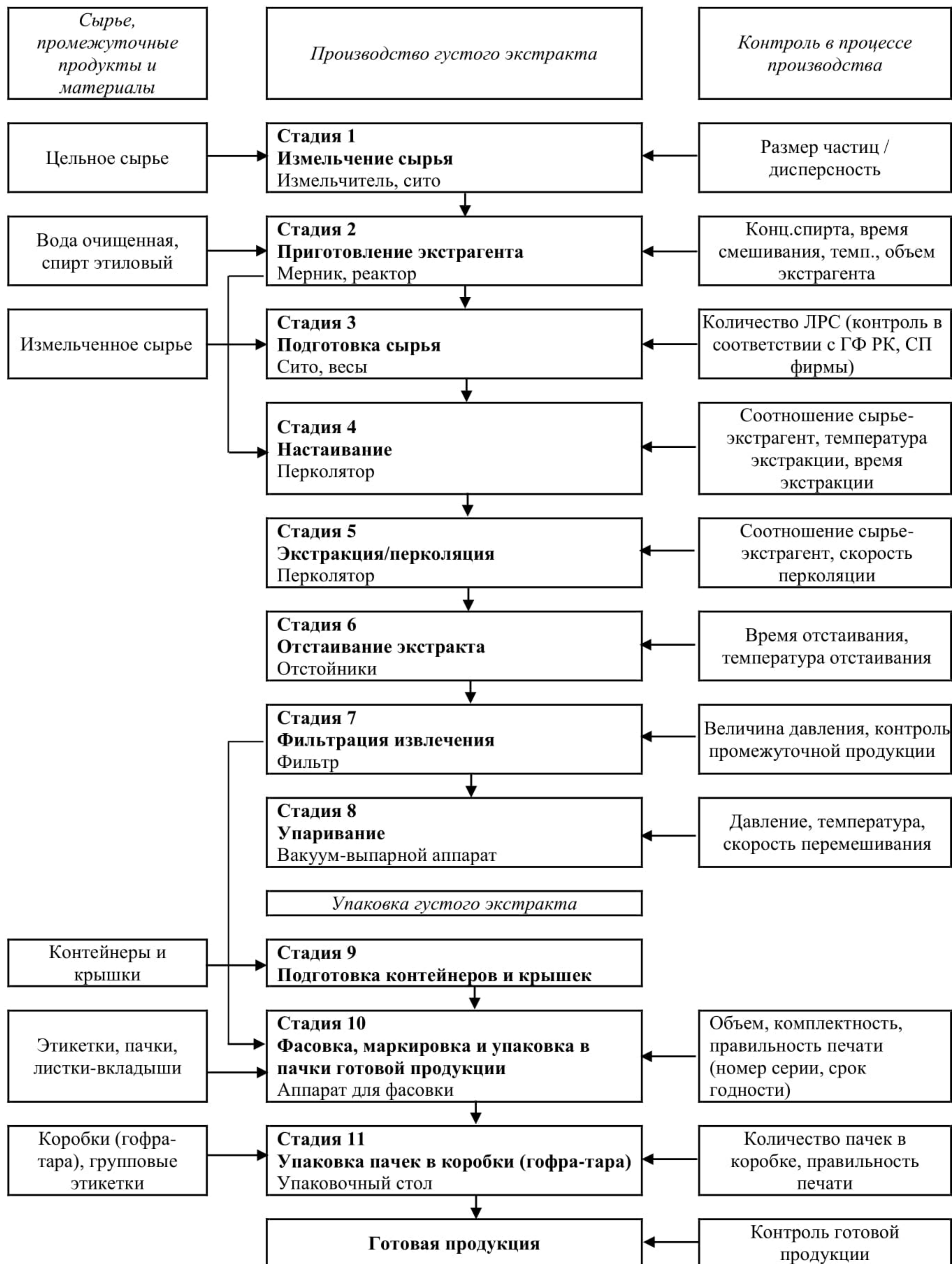


Рисунок 35 – Технологическая схема производства экстрактов густых методом перколяции

Температура в вакуум-выпарном аппарате составляет  $40 \pm 1$  °С, скорость вращения - 80-100 об/мин, вакуум - 0,08 МПа и фасуют в контейнеры из оранжевого стекла для фармацевтического применения, производят маркировку в соответствии с требованиями приказа № 227 от 16.04.2015 [112; 146; 181-185].

**Метод – перколяция, экстрагент – хлороформ.** Метод полностью повторяет методику перколяции со спиртом этиловым 70 %, изменения происходят только в используемом экстрагенте (рисунок 35) [112; 146; 181-185].

**Метод – углекислотная экстракция (докритические условия), экстрагент – сжиженный диоксид углерода.** Технологическая схема представлена на рисунке 36. Траву пустырника туркестанского измельчают на измельчителе ИТ-15 до размера 3-5 мм. Регламентируемое количество измельченного сырья загружают в экстрактор УУПЭ-5, заливают рассчитанным количеством сжиженного углерода диоксида с учетом коэффициента поглощения, устанавливают технологические параметры: рабочее давление -  $62 \pm 2$  атм., температура экстракции -  $21 \pm 2$  °С. Время экстракции составляет около 23 ч. Готовый продукт фасуют в контейнеры из оранжевого стекла для фармацевтического применения, производят маркировку в соответствии с требованиями приказа № 227 от 16.04.2015 [112; 146; 158; 159; 160, с. 80-83; 161; 162; 181-185].

#### **Валериана туркестанская**

**Метод – дробная мацерация, экстрагент – спирт этиловый 70 %**

Технологическая схема получения экстракта жидкого из корней и корневищ валерианы туркестанской представлена на рисунке 33. Рассчитанное количество корней и корневищ валерианы туркестанской измельчают до размера 3-5 мм любым известным способом, например, при помощи измельчителя. Полученное сырьё загружают равными частями в три мацерационные емкости. Сырьё в первой мацерационной емкости заливают 70 %-ным водным раствором спирта этилового в соотношении сырьё/экстрагент 1:3 (с учетом коэффициента поглощения сырья) и производят экстрагирование при температуре не выше 25 °С без принудительного перемешивания. По истечении 72 часов проводят слив и отжим шрота, шрот удаляют, а слив и отжим заливают во вторую мацерационную емкость, где производят экстрагирование при температуре не выше 25 °С без принудительного перемешивания. По истечении 72 часов производят слив и отжим шрота, шрот удаляют, а слив и отжим заливают в третью мацерационную емкость, где производят экстрагирование при температуре не выше 25 °С без принудительного перемешивания. По истечении 72 часов производят слив и отжим шрота, шрот удаляют, а слив и отжим отстаивают при температуре не выше 8 °С в течение 24 часов с последующим отделением полученной над осадочной жидкости и её фильтрацией. При необходимости полученный экстракт сгущают при помощи вакуум выпарного аппарата до густого экстракта (рисунок 35) [112; 146; 181-185].

**Метод – перколяция, экстрагент – спирт этиловый 70 %**

Технологическая схема представлена на рисунке 35. Корневища и корни валерианы туркестанской измельчают на измельчителе ИТ-15 до размера 3-5 мм. Регламентируемое количество измельченного сырья загружают в перколятор с

ложным дном, заливают рассчитанным количеством спирта этилового 70 % с учетом коэффициента поглощения и настаивают в течение 24 ч.

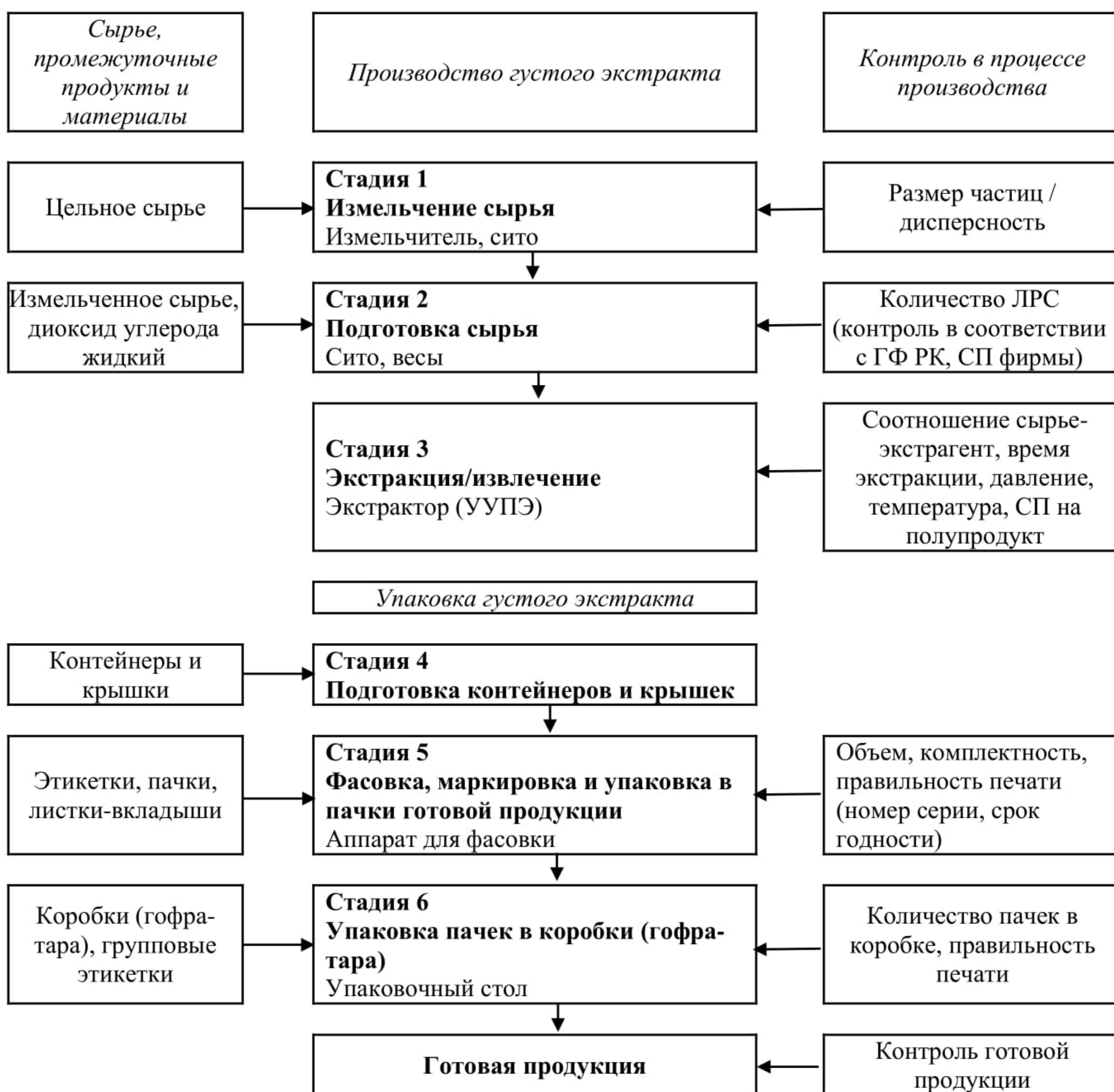


Рисунок 36 – Технологическая схема производства экстрактов густых методом углекислотной экстракции

Следует процесс экстракции (перколяции), слив перколята и одновременная подача экстрагента со скоростью 3-4 мл/мин. Полученный полупродукт отстаивают при температуре не выше 8 °С в течение 24 ч. Отстоявшийся экстракт отделяют от балластной массы, подвергают трехступенчатой фильтрации (размер пор фильтров: 1.0 мкм; 0.5 мкм; 0.65/0.45 мкм), упаривают в роторном вакуум-выпарном аппарате при заданных параметрах: температура 40±1 °С, скорость вращения 80-100 об/мин, вакуум 0,08 МПа и фасуют в контейнеры из оранжевого стекла для фармацевтического применения, производят маркировку в соответствии с требованиями приказа № 227 от 16.04.2015 [112; 146; 181-185].

## **Метод – углекислотная экстракция (докритические условия), экстрагент – сжиженный диоксид углерода**

Технологическая схема представлена на рисунке 36. Корни и корневища валерианы туркестанской измельчают на измельчителе ИТ-15 до размера 3-5 мм. Регламентируемое количество измельченного сырья загружают в экстрактор УУПЭ-5, заливают рассчитанным количеством сжиженного углерода диоксида с учетом коэффициента поглощения, устанавливают технологические параметры: рабочее давление – 68-72 атм., температура экстракции – 20-21 °С. Время экстракции составляет около 18 ч. Готовый продукт фасуют в контейнеры из оранжевого стекла для фармацевтического применения, производят маркировку в соответствии с требованиями приказа № 227 от 16.04.2015 [112; 146; 158-162, 181-185].

### **5.4 Сравнительная характеристика экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской**

**Пустырник туркестанский** имеет основную группу БАВ, в которую входят флавоноиды, алколоиды, иридоидные гликозиды, дитерпеноиды, горькие гликозиды, терпены. При исследовании образцов надземной части пустырника туркестанского были использованы экстрагенты: спирт этиловый 70 %, хлороформ, сжиженная углекислота, экстракты, получаемые методами мацерации и перколяции [112; 146; 158-162, 181-185].

В полученных экстрактах определяли содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин методом УФ-спектрофотометрии. Анализ экстрактов показал, что содержание флавоноидов в углекислотном экстракте составляет 0,5 %, водно-спиртовых экстрактах методом перколяции – 0,76 %, полученных методом мацерации – 0,96 %, хлороформном экстракте, полученном методом перколяции – 0,7 %. На основании полученных исследований определен наилучший экстрагент – спирт этиловый 70 % и метод дробной мацерации для максимального извлечения БАВ.

**Оценка эффективности процесса.** В процессе дробной мацерации наиболее полное истощение сырья происходит при первом извлечении, в котором сумма экстрактивных веществ составляет около 9 %; при втором извлечении - суммарно более 16 %, третьем извлечении - суммарно более 21 %.

**Валериана туркестанская.** Для всестороннего исследования образцов корневищ с корнями валерианы туркестанской были исследованы экстрагенты: спирт этиловый 70 %, сжиженный углекислый газ. При экстрагировании спиртом этиловым были использованы методы дробной мацерации и перколяции, углекислотную экстракцию проводили в условиях докритики. Для определения экстрактивных веществ был использован фармакопейный метод титриметрического титрования изовалериановой кислоты [5, с. 695-697]. Анализ результатов показал сопоставимость содержания кислоты изовалериановой в экстрактах, полученных методом перколяции и углекислотной экстракции, содержание исследуемого вещества составило более 0,8 %. Метод мацерации оказался менее эффективным, выход кислоты изовалериановой не превышал 0,6 %. ТОО «ФитОлеум» имеет производственные мощности на выпуск



препаратов методами мацерации и перколяции. Для промышленного внедрения получения экстракта валерианы туркестанской в качестве оптимального метода выбран метод перколяции с экстрагентом – спирт этиловый 70 %.

**Оценка эффективности процесса.** При определении оптимальных условий экстрагирования корней и корневищ валерианы туркестанской использовали в качестве экстрагента спирт этиловый 70 %. Каждую фракцию экстракта отбирали с шагом DER 1:1, оценивали количество сухого остатка в каждой фракции и рассчитывали основные показатели динамики процесса [112; 146; 163, с. 255-258; 166, с. 76-86].

Перколяцию проводили при помощи лабораторного фильтрационного экстрактора. В экстрактор загружали 100 г измельченных (3-5 мм) корневищ с корнями валерианы туркестанской, заливали спиртом этиловым 70 % и настаивали в течение 24 ч. Затем перколировали со скоростью примерно 3-4 мл/мин. Образцы экстракта собирали отдельно с шагом DER 1:1. Процесс экстракции проводили до получения суммарного экстракта DER 1:10. В каждом образце экстракта был определен сухой остаток и основные физико-химические показатели.

В таблице 11 представлены результаты экспериментальных данных и расчетные данные основных показателей динамики процесса перколяции фрагментированных корневище корнями валерианы туркестанской спиртом этиловым 70 % при определенном соотношении сырье : экстрагент. Общий выход экстрактивных веществ из 100 г сырья составил 10,79 г, что составляет 10,80 %.

Таблица 11 – Расчётные данные основных показателей динамики процесса перколяции валерианы туркестанской

Объем отдельной порции экстракта, $V_n$	Объем суммарного экстракта $V_{n+1}$ на стадии, мл	Содержание сухого остатка, $\omega_n$ , г/100 мл	Содержание сухого остатка, $A_n$ , г	Содержание сухого остатка, $B_n$ , г	Содержание сухого остатка, $C_n$ , %	Выход сухого экстракта $D_n$ , %
100	100	2,45	2,45	2,45	2,45	2,45
100	200	2,25	2,25	4,70	2,35	4,70
100	300	1,79	1,79	6,49	2,16	6,49
100	400	1,91	1,91	8,40	2,10	8,40
100	500	1,00	1,00	9,40	1,88	9,40
100	600	0,71	0,71	10,11	1,69	10,11
100	700	0,54	0,54	10,65	1,52	10,65
100	800	0,05	0,05	10,70	1,34	10,70
100	900	0,05	0,05	10,75	1,19	10,75
100	1000	0,05	0,05	10,80	1,08	10,80

С целью определения оптимальных условий экстракции сырья для каждого из экспериментов были построены диаграммы зависимости основных критериев эффективности процесса экстракции от изменения соотношения «сырье : экстракт».

Характер изменения изучаемых критериев оценки процесса в динамике изменения соотношения «сырье : экстракт» представлен на рисунке 37.

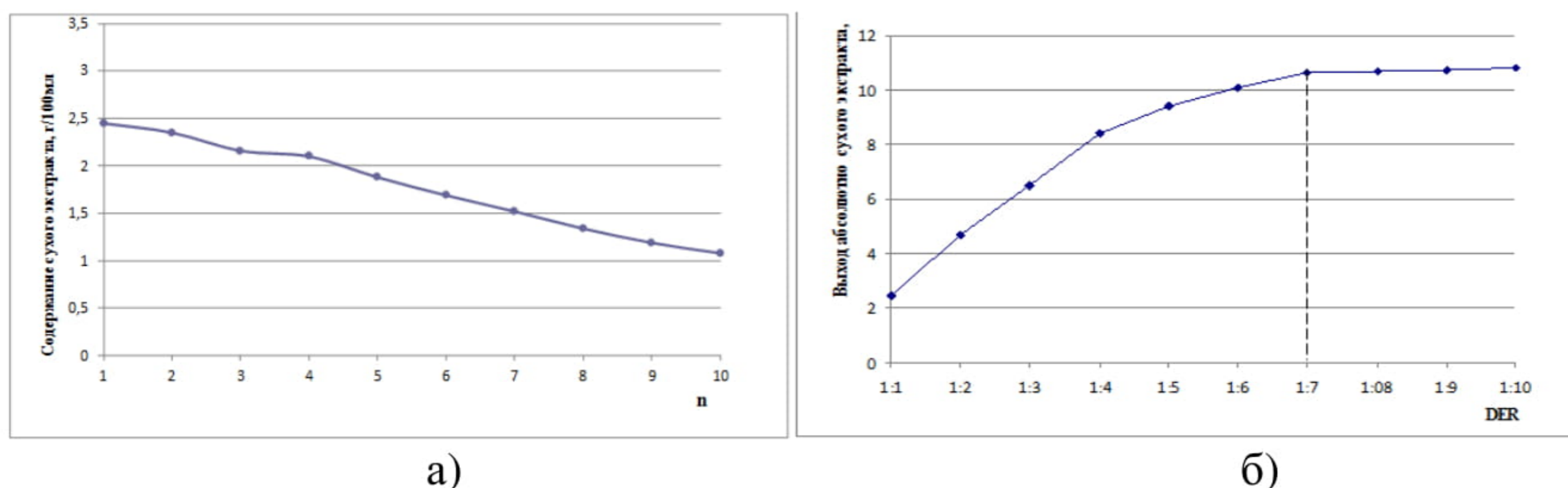


Рисунок 37 – Диаграммы содержания сухого остатка в n-образце жидких экстрактов (а), выхода абсолютно сухого экстракта в зависимости от DER (б)

Максимальное количество ступеней экстракции для получения густого экстракта равно 7, дальнейшее увеличение порций экстрагента не приводит к значительному увеличению выхода готового продукта, что свидетельствует об истощении исследуемого сырья.

На основании полученных данных отработана оптимальная технология получения экстракта густого, которая состоит из следующих классических стадий: измельчение сырья, приготовление экстрагента, подготовка лекарственного растительного сырья (ЛРС), настаивание, перколяция, отстаивание, фильтрация, упаривание, упаковка и маркировка.

### 5.5 Аспекты стандартизации экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской

Стандартизацию экстрактов пустырника туркестанского осуществляют в соответствии с требованиями ГФ РК и национальными стандартами [5, с.720; 110, с.777-779; 111, с. 34-480]. Определены показатели качества готового продукта, а также критерии приемлемости к ним. Экстракт жидкий пустырника туркестанского представляет собой жидкость от темно-зеленого до темно-коричневого цвета. В экстракте идентифицируют гликозиды, дубильные вещества, иридоиды, рутин, определяют сухой остаток, относительную плотность, этанол, тяжелые металлы, объем содержимого упаковки, микробиологическую чистоту, количественное определение суммы флавоноидов, упаковку, маркировку, Приложение F [5, с. 720; 186, 187].

Экстракт густой пустырника туркестанского представляет собой вязкую массу от темно-зеленого до темно-коричневого цвета, в которой идентифицируют гликозиды, дубильные вещества, иридоиды, рутин, определяют потерю в массе при высушивании, тяжелые металлы, массу содержимого упаковки, микробиологическую чистоту, количественное определение суммы флавоноидов, упаковку, маркировку, Приложение G [5, с. 720; 187, с. 136].

Таким образом, на основании проведенного исследования отработаны и экспериментально обоснованы технология получения жидкого и густого экстрактов из надземной части пустырника туркестанского, разработаны лабораторные, Приложения J, L и опытно-промышленные регламенты, Приложения N, Q, разработаны и валидированы методики для их стандартизации и проекты АНД, Приложения R, S.

Стандартизацию экстракта валерианы туркестанской осуществляют в соответствии с требованиями ГФ РК и национальными стандартами [5, с. 720; 110, с.777-779; 111, с. 34-480]. Определены показатели качества готового продукта, а также критерии приемлемости к ним.

Экстракт густой валерианы туркестанской представляет собой вязкую массу коричневого цвета. В экстракте идентифицируют кислоту изовалериановую при помощи качественных реакций, определяют потерю в массе при высушивании, тяжелые металлы, массу содержимого упаковки, микробиологическую чистоту, количественное определение кислоты изовалериановой, упаковку, маркировку, Приложение U [110, с.777-779].

Таким образом, на основании проведенного исследования отработана и экспериментально обоснована технология получения густого экстракта из корневищ и корней валерианы туркестанской, разработан лабораторный Приложение V и опытно-промышленный регламенты, Приложение W, разработаны и валидированы методики для его стандартизации и проект АНД, Приложение Z.

## **5.6 Валидация процесса производства экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской**

### **Валидация процесса производства экстракта пустырника туркестанского**

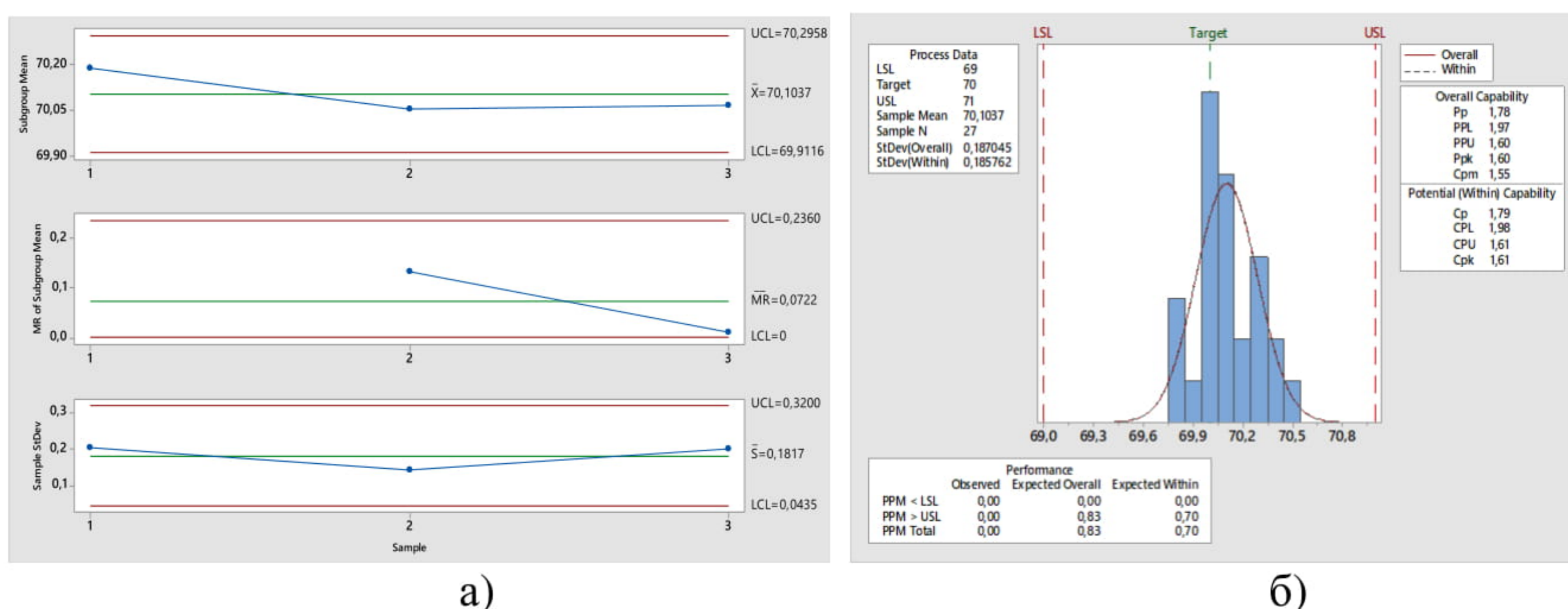
С помощью анализа рисков, проводимого на этапах переноса технологии, апробации процессов производства и контроля качества продукта, были определены контрольные точки и технологические параметры [151-153; 186; 188-192].

Для проведения валидации технологического процесса производства препарата были исследованы три последовательно произведенные опытно-промышленные серии в размере 10 кг каждая. Перед началом валидационных работ технологического процесса, был проведен объем мероприятий по квалификации технологического и лабораторного оборудования, а также валидации используемых аналитических методик [188, с. 52-62].

Нами разработан план валидации процесса производства экстракта жидкого из травы пустырника туркестанского, Приложение 1. Основными критическими стадиями которого являются: приготовление экстрагента, получение извлечения из лекарственного растительного сырья (ЛРС), отстаивание, фильтрация, розлив во флаконы [188, с. 52-62].

Приготовление экстрагента проводили смешиванием регламентированного количества этанола 96 % и воды очищенной в течение 30 мин (скорость смесителя составляла стабильно 15 об/мин в течение всего промежутка времени).

Готовый раствор исследовали на содержание этанола, образцы были отобраны из реактора с 9 точек (сверху, снизу и в середине) в трех сериях. Они находятся в пределах регламентируемых норм, при этом относительное стандартное отклонение не превышает 1 %. Контрольные карты Шухарта показали, что значительные отклонения отсутствуют (рисунок 38 а). Проверку неоднородности выборки осуществляли при помощи расчета нормальности Андерсона-Дарлинга, значение Р составило 0,065, что подтверждает нормальное распределение выборки. Нами были также исследованы индексы возможности процесса для данного показателя (рисунок 38 б). Согласно полученным данным установлено, что процесс статистически управляем, так как удовлетворяет требованиям  $C_p (1,79) \geq C_{pk} (1,61) \geq 1,3$  [188, с. 52-62].



а - контрольные карты для индивидуальных значений (I), скользящего размаха (MR), стандартного отклонения (R/S) (I-MR-R/S); б - диаграмма анализа индексов возможности процесса количественного содержания этанола в экстрагенте

Рисунок 38 – Количественное содержание этанола в экстрагенте

При приготовлении жидкого экстракта исследовали следующие фармако-технологические параметры: время и температуру экстракции, а также показатели качества: описание, идентификация БАВ, этанол, количественное определение суммы флавоноидов. Температуру в реакторах контролировали каждые 10 мин в течение 72 ч при каждой экстракции (1, 2, 3). Контрольные карты Шухарта для 3-х серий свидетельствовали о том, что полученные данные находятся в диапазоне  $3\sigma$  и в пределах заданных регламентируемых норм, описанных в нормативной документации, относительное стандартное отклонение полученных результатов не превышало 2,0 %. Значительных отклонений в процессе не обнаружено, процесс был стабилен во времени и находился в пределах регламентируемых норм (рисунки 39, 40) [188, с. 52-62].

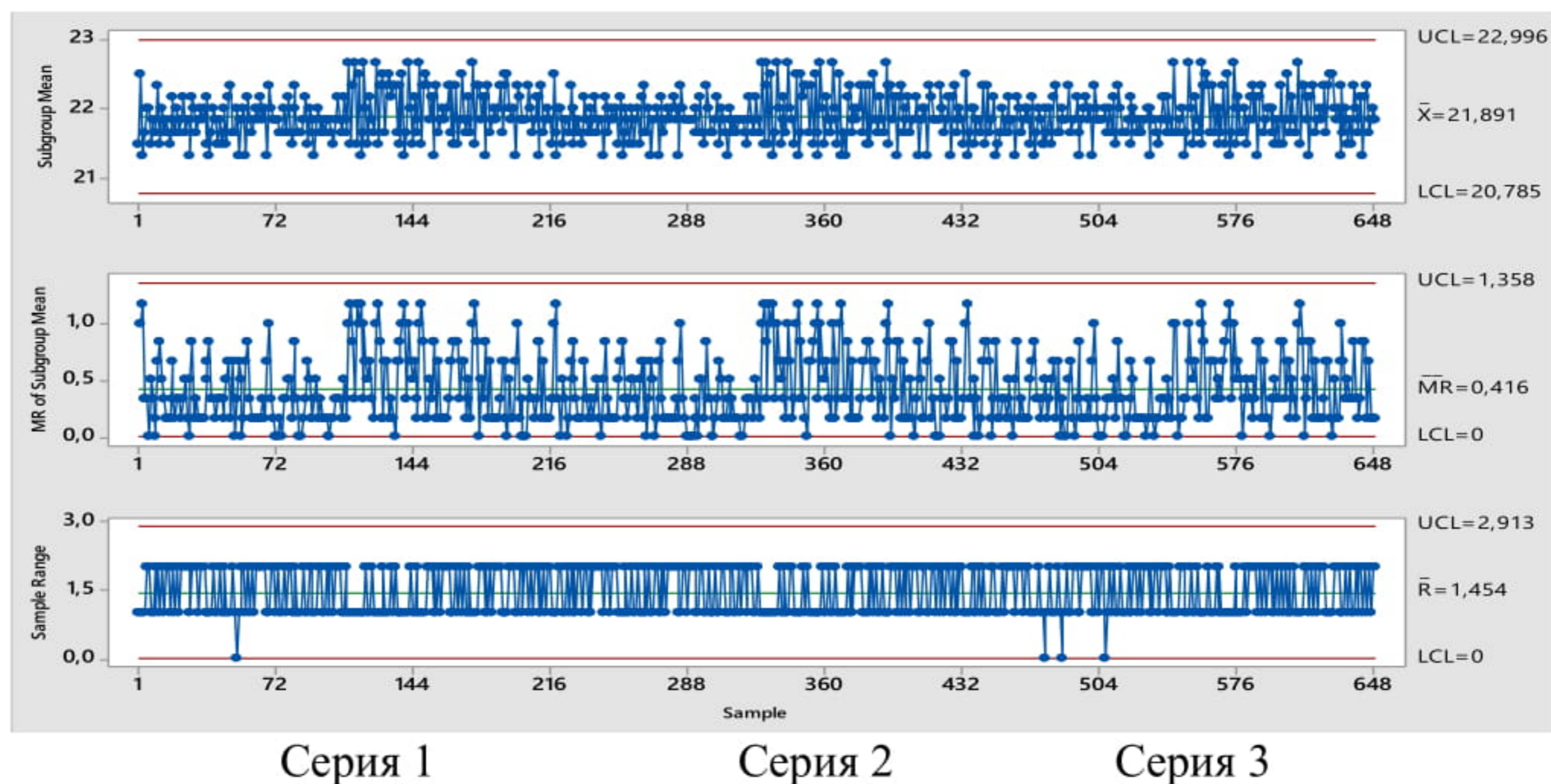


Рисунок 39 - Контрольные карты для индивидуальных значений (I), скользящего размаха (MR), стандартного отклонения (R/S) (I-MR-R/S) исследования температурного режима в реакторе при экстракции

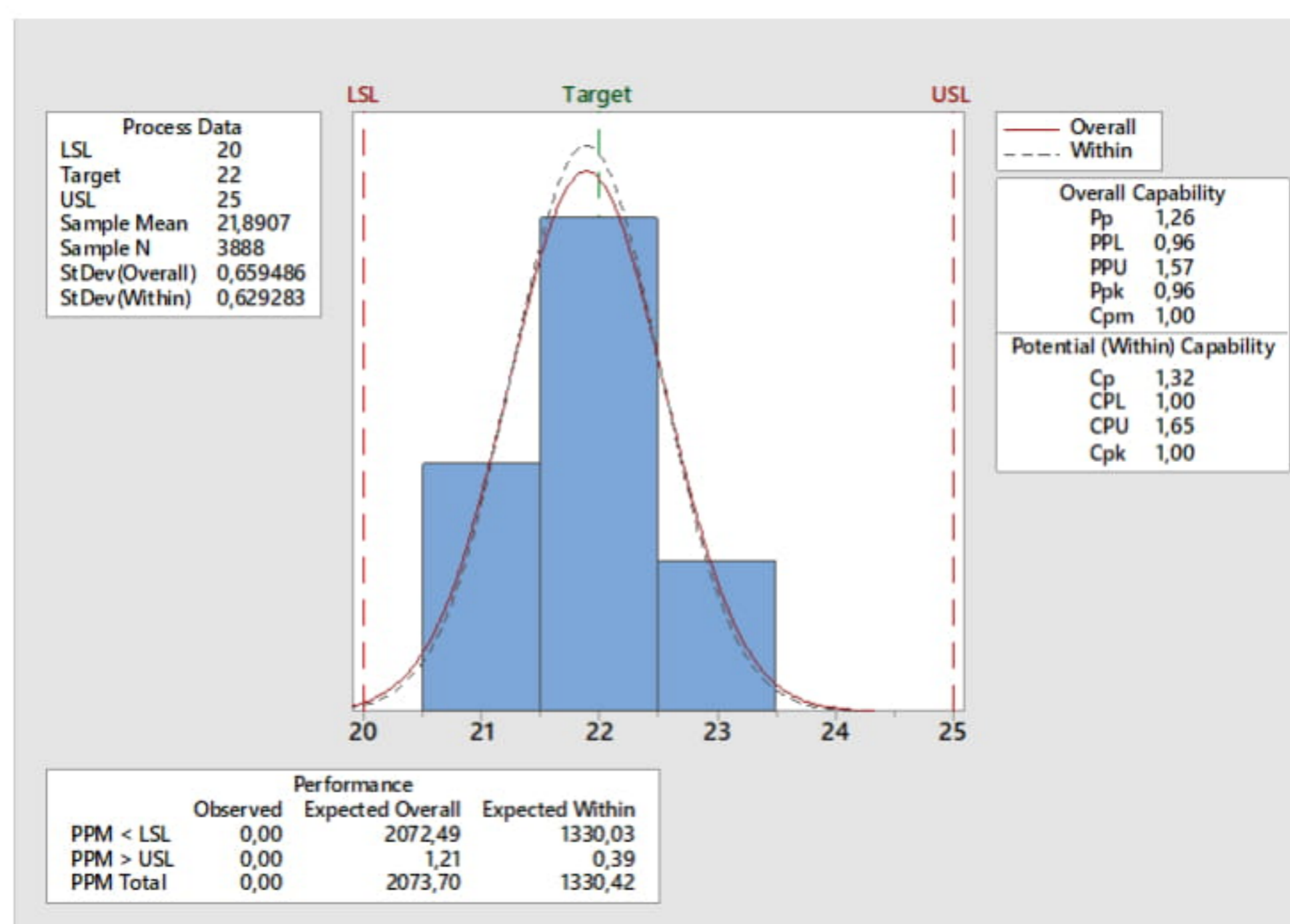
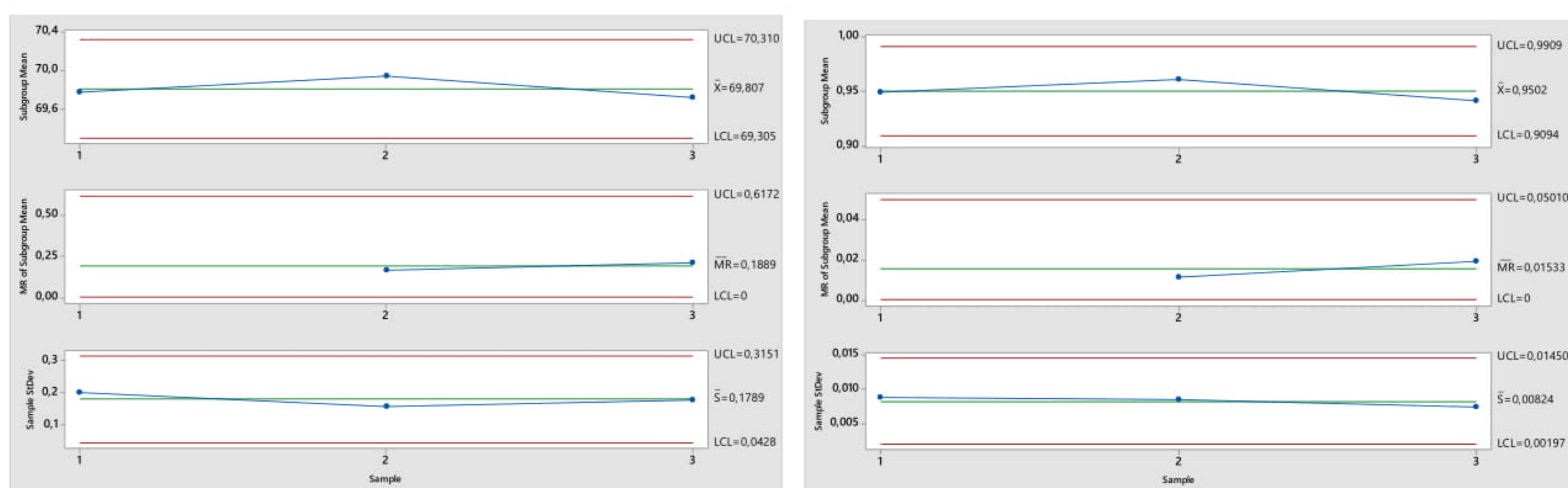


Рисунок 40 - Диаграмма анализа индексов возможности процесса температурного режима в реакторе при экстракции

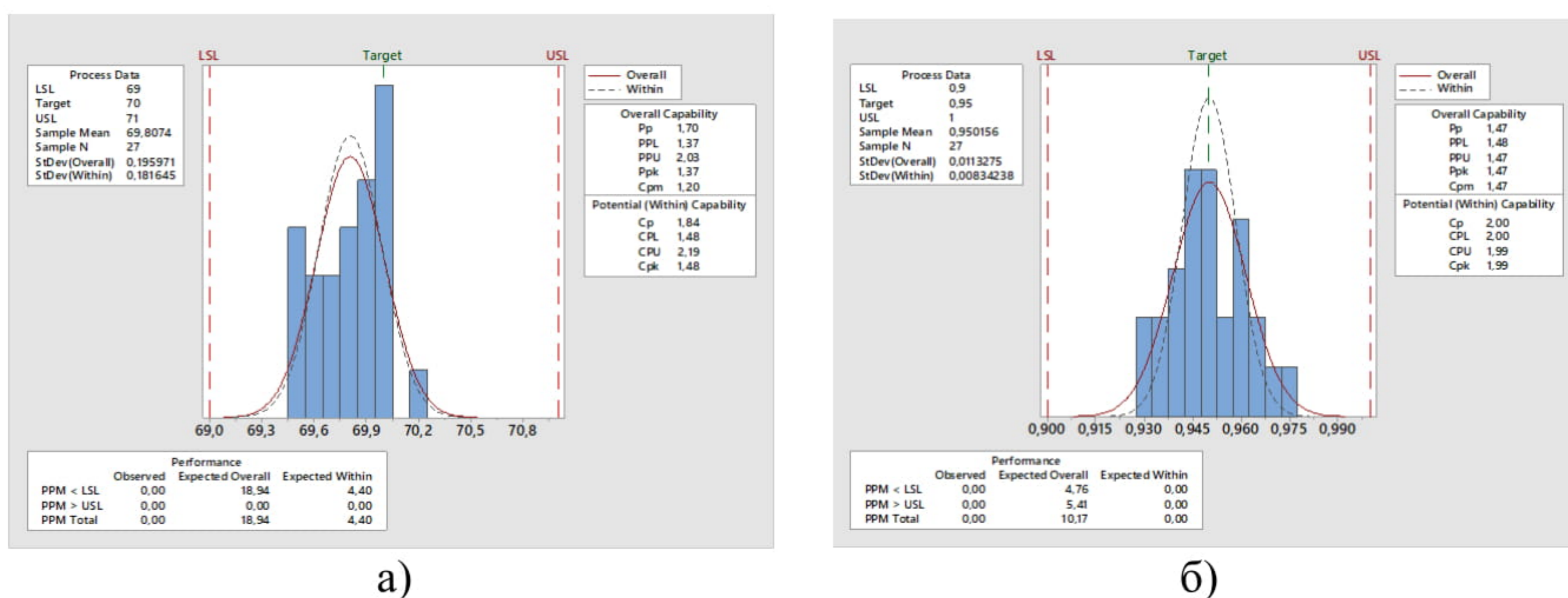
При получении экстракта был проведен отбор проб из разных мест сборника: сверху 3 точки, в середине 3 точки и снизу 3 точки, и проведен анализ в трех повторностях. Результаты анализа всех образцов показали соответствие по изучаемым показателям качества. По внешнему виду экстракт представлял собой прозрачную жидкость зеленовато-коричневатого цвета, были идентифицированы при помощи качественных реакций и метода ТСХ гликозиды, флавоноиды и иридоиды. Исследования концентрации этанола и суммы флавоноидов в экстракте показали, что результаты находятся в пределах регламентируемых норм, относительное стандартное отклонение не превышает 1,5 %. Значение P нормальности Андерсона-Дарлинга выше 0,05 (0,07 и 0,920, соответственно), что свидетельствует о нормальном распределении выборки и отсутствии особых случаев вариации. Контрольные карты свидетельствуют об отсутствии значительных изменений (рисунок 41). Индексы Cp и Cpk для

этанола составляют 1,84 и 1,48, а для суммы флавоноидов 2,00 и 1,99 соответственно, при этом в обоих случаях  $C_p > C_{pk}$  (рисунок 42) [188, с. 52-62].



а) – содержание этанола, б) – содержание суммы флавоноидов при экстракции

Рисунок 41 - Контрольные карты для индивидуальных значений (I), скользящего размаха (MR), стандартного отклонения (R/S) (I-MR-R/S)



а) – содержание этанола, б) – содержание суммы флавоноидов при экстракции

Рисунок 42 - Диаграмма анализа индексов возможности

При отстаивании экстракта исследовали те же фармако-технологические параметры, что и при его приготовлении. Температуру в отстойниках контролировали каждые 10 мин в течение 24 ч. Температура при отстаивании находилась в диапазоне от 5 до 7 °С, значительных отклонений в процессе не обнаружено, процесс стабилен во времени. В контрольных картах все значения находятся в диапазоне  $3\sigma$ , а также в пределах заданных регламентируемых норм, относительное стандартное отклонение полученных результатов не превышает 2,0 % (рисунки 43, 44) [188, с. 52-62].

При фильтрации применяли трехступенчатую фильтрацию с использованием фильтров с размером пор: 1.0 мкм, 0.5 мкм, 0.65/0.45 мкм. Полученный промежуточный продукт проверяли по следующим показателям

качества: описание, идентификация, относительная плотность, сухой остаток, тяжелые металлы, количественное определение, микробиологическая чистота; отбор проб осуществляли со сборника полупродукта также по 9 точкам в указанной последовательности [188, с. 52-62].

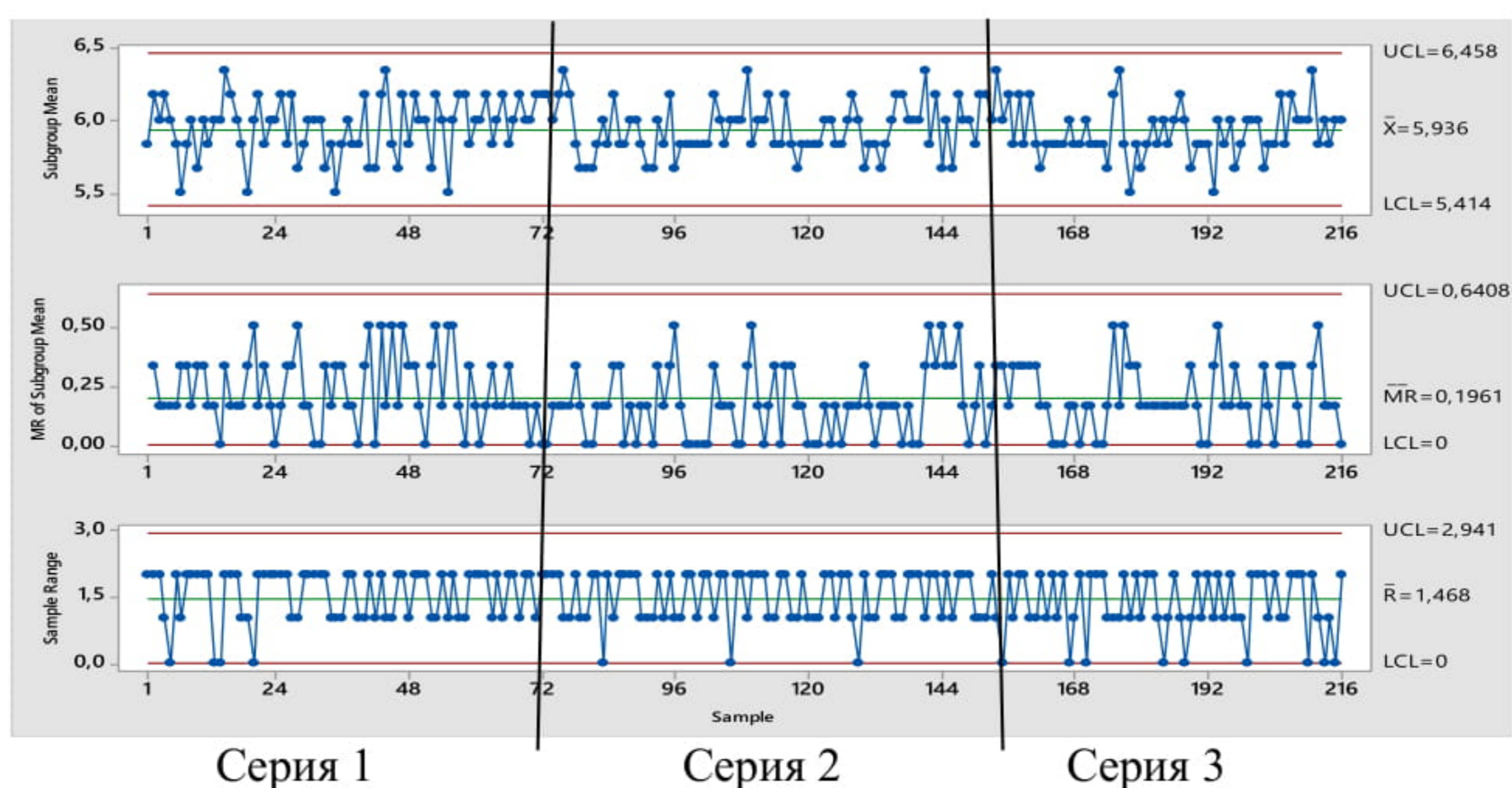


Рисунок 43 - Контрольные карты для индивидуальных значений (I), скользящего размаха (MR), стандартного отклонения (R/S) (I-MR-R/S) исследования температурного режима при отстаивании

Качество промежуточного продукта по всем показателям качества удовлетворяло требованиям его спецификации, наблюдалось отсутствие тяжелых металлов, продукция выдерживала испытания на микробиологическую чистоту. Контрольные карты, исследующие сумму флавоноидов и сухой остаток, подтвердили отсутствие значимых изменений (рисунок 45), при этом относительное стандартное отклонение полученных результатов не превышало 2,0 %, а при исследовании относительной плотности было равно 0 [188, с. 52-62].

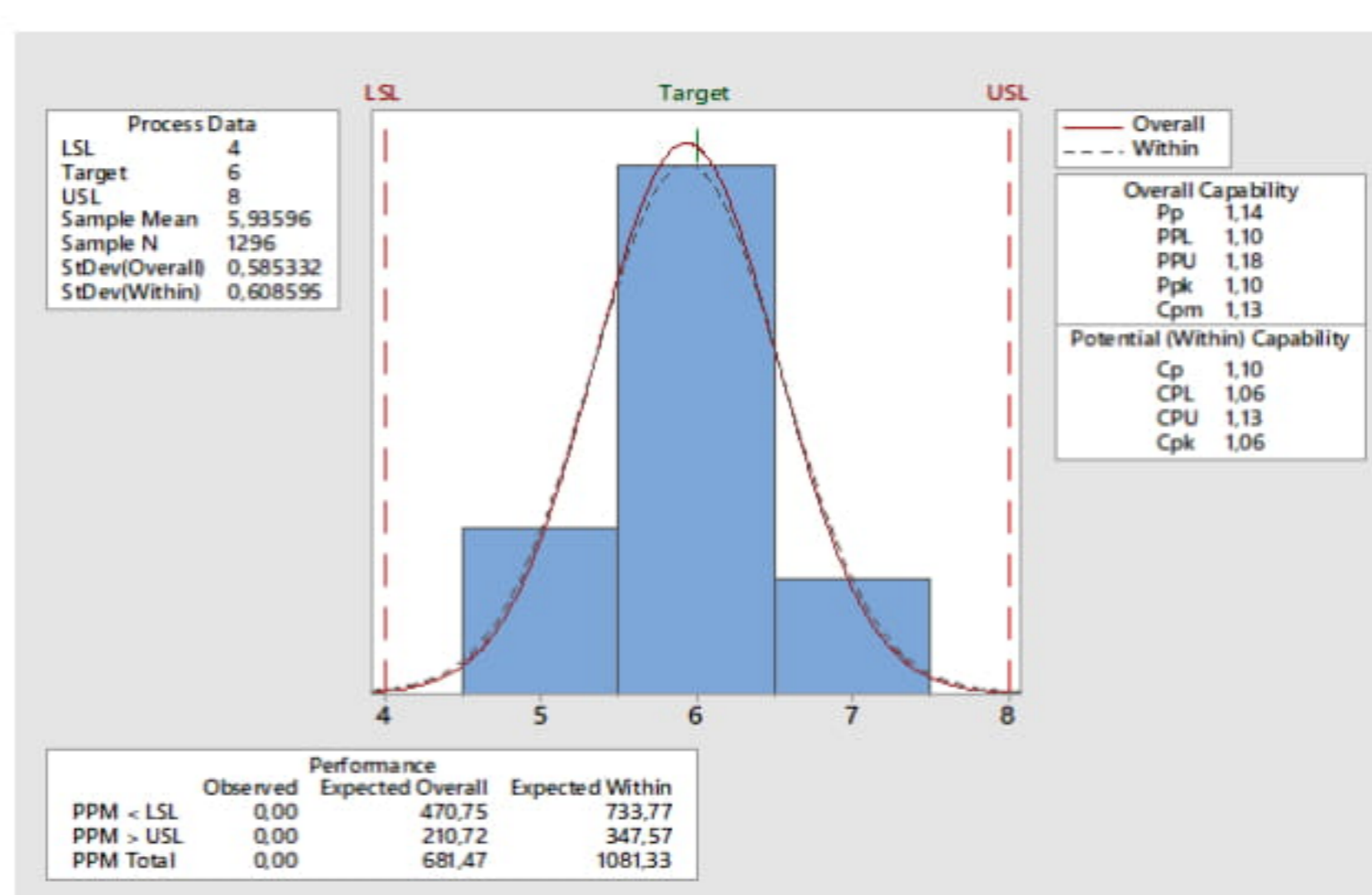
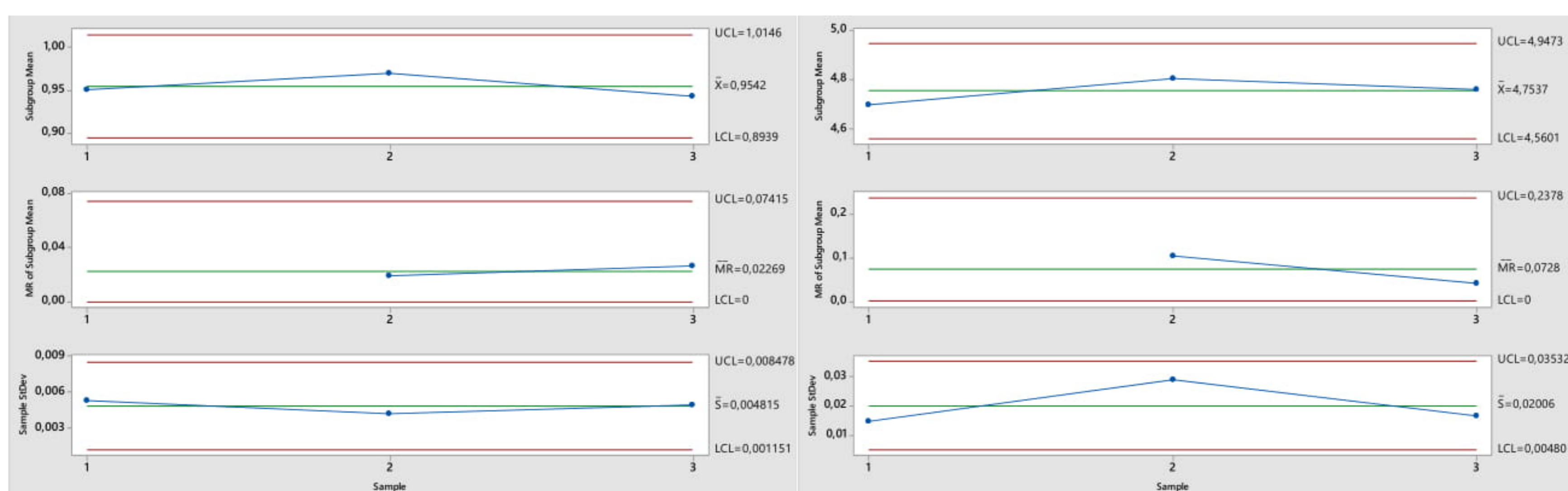


Рисунок 44 - Диаграмма анализа индексов возможности процесса температурного режима при отстаивании

Исследуемый процесс характеризуется стабильностью, индексы  $C_p$  и  $C_{pk}$  для суммы флавоноидов 3,41 и 3,12, сухого остатка 4,70 и 3,86 соответственно

(рисунок 46). Значение Р в выборке результатов анализа сухого остатка составило 0,336, что подтвердило нормальное ее распределение [188, с. 52-62].



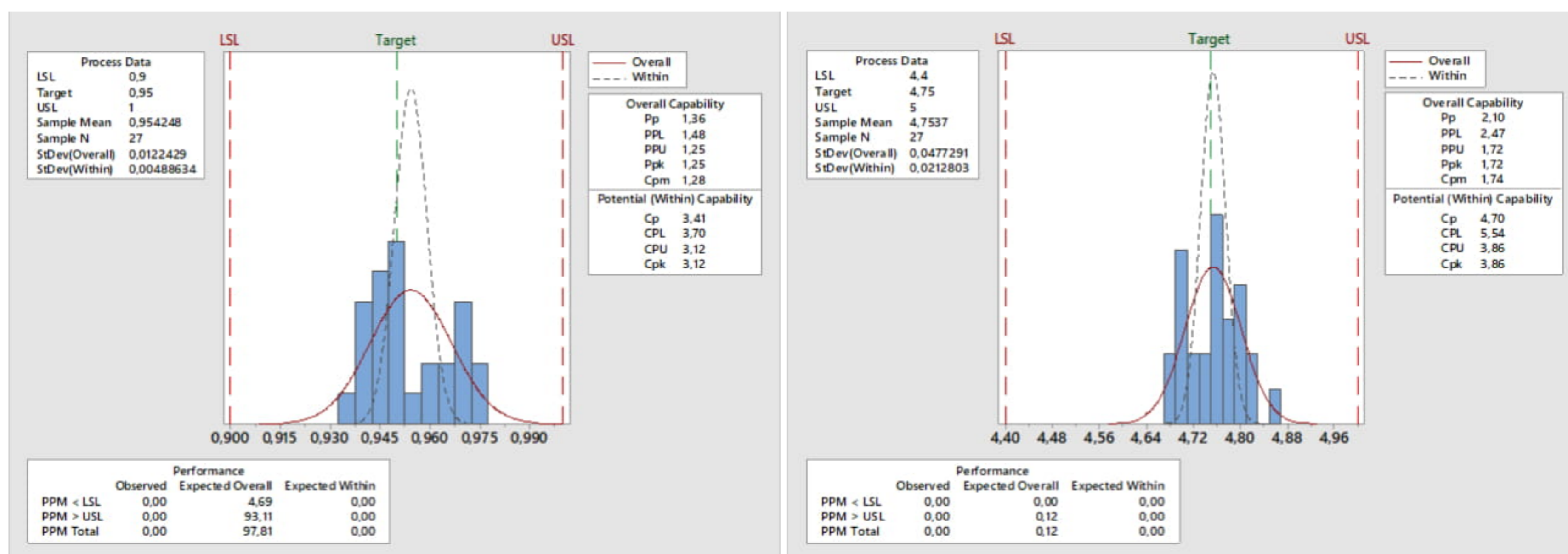
а)

б)

а – содержание суммы флавоноидов в готовом экстракте, б – сухой остаток

Рисунок 45 - Контрольные карты для индивидуальных значений (I), скользящего размаха (MR), стандартного отклонения (R/S) (I-MR-R/S)

После подтверждения качества промежуточного продукта его фасуют во флаконы по 50 мл, завинчивают полиэтиленовыми крышками, маркируют и упаковывают в пачки [188, с. 52-62].



а)

б)

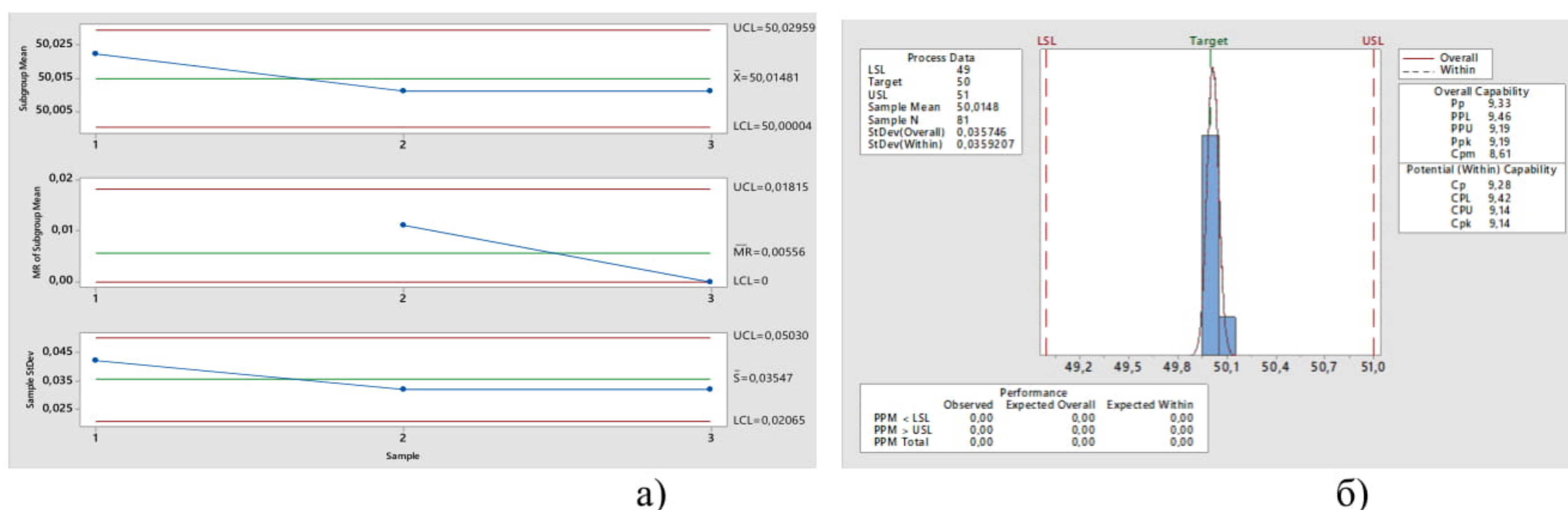
а – содержание суммы флавоноидов, б – сухой остаток в готовом экстракте

Рисунок 46 - Диаграмма анализа индексов возможности

Во время фасовки (в начале, в середине и конце процесса) проводят отбор проб в количестве 9 единиц для анализа объема заполнения упаковки, качества маркировки, укупорки и комплектности, на наличие дефектов и несоответствий. Контрольные карты, исследуемый объем содержимого упаковки указывают на отсутствие значимых изменений (рисунок 47 а), при этом относительное стандартное отклонение полученных результатов не превышало 1,0 %. Изучаемый процесс характеризуется стабильностью, индексы  $C_p$  и  $C_{pk}$



составляют 9,28 и 9,14 соответственно (рисунок 47 б) [188, с. 52-62]. На основании проведенных исследований был разработан опытно-промышленный регламент на производство экстракта жидкого (Приложение N) из травы пустырника туркестанского на предприятии ТОО «ФитОлеум» [188, с. 52-62].



а - контрольные карты для индивидуальных значений (I), скользящего размаха (MR), стандартного отклонения (R/S) (I-MR-R/S); б - диаграмма анализа индексов возможности

Рисунок 47 - Объем содержимого упаковки

Таким образом, трансфер технологии производства с лабораторной модели на опытно-промышленную проведен успешно, что подтверждено данными валидации. Полученные результаты позволяют утверждать о стабильности технологического процесса и выпуска продукции, соответствующей требованиям спецификации качества и ГФ РК [188, с. 52-62].

#### **Валидация процесса производства экстракта валерианы туркестанской**

Валидацию производственного процесса проводили на трех последовательных опытно-промышленных сериях при экстракции 1 кг сырья. План валидации технологического процесса разработан в соответствии с оценкой рисков критических стадий переносимой технологии, определены технологические параметры и критерии приемлемости к ним (Приложение 2) [151-153; 186; 189-193].

Высушенные цельные корневища и корни валерианы туркестанской измельчали на измельчителе ИТ-15 до размеров 3-5 мм. В 9 образцах, измельченного сырья, отобранных сверху, середины и низу сборника, исследовали размер частиц. Результаты исследования фракционного состава частиц 3 х произведенных серий представлены на рисунке 48. Исследования показали, что доля частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 5 мм, не превышает 2,5 %, а частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 3 мм не превышает 4,0 % [193, с. 41-46].

Приготовление экстрагента проводили смешиванием регламентированного количества этанола 96 % и воды очищенной в течение 30 мин со стабильной скоростью смесителя 15 об/мин в течение всего промежутка времени. Готовый раствор исследовали на содержание этанола. Образцы были отобраны из реактора с 9 точек (сверху, снизу и в середине). Результаты находятся в пределах

регламентируемых норм при этом относительное стандартное отклонение не превышало 1 %. Контрольные карты Шухарта указывают, что значительные отклонения отсутствуют (рисунок 49 а) [193, с. 41-46].

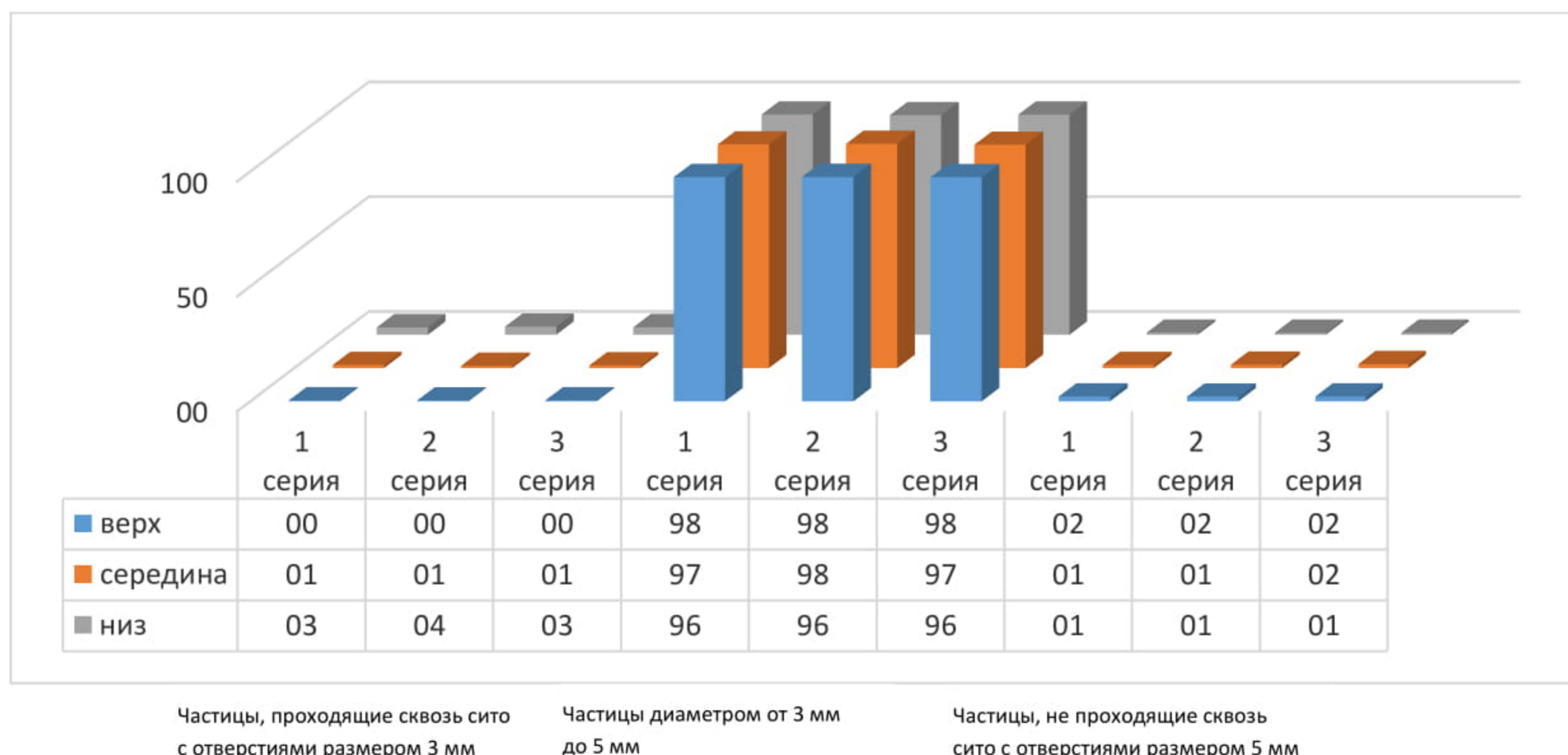


Рисунок 48 – Диаграмма дисперсности частиц измельченного ЛРС [193, с. 41]

Проверку неоднородности выборки осуществляли при помощи расчета нормальности Андерсона-Дарлинга, значение Р в котором составило 0,712, что подтвердило нормальное распределение выборки. Нами были также исследованы индексы возможности процесса для данного показателя (рисунок 49 б). Согласно полученным данным процесс является статистически управляемым, поскольку удовлетворяет требованиям  $C_p (2,93) \geq C_{pk} (2,87) \geq 1,3$  [193, с. 41-46].

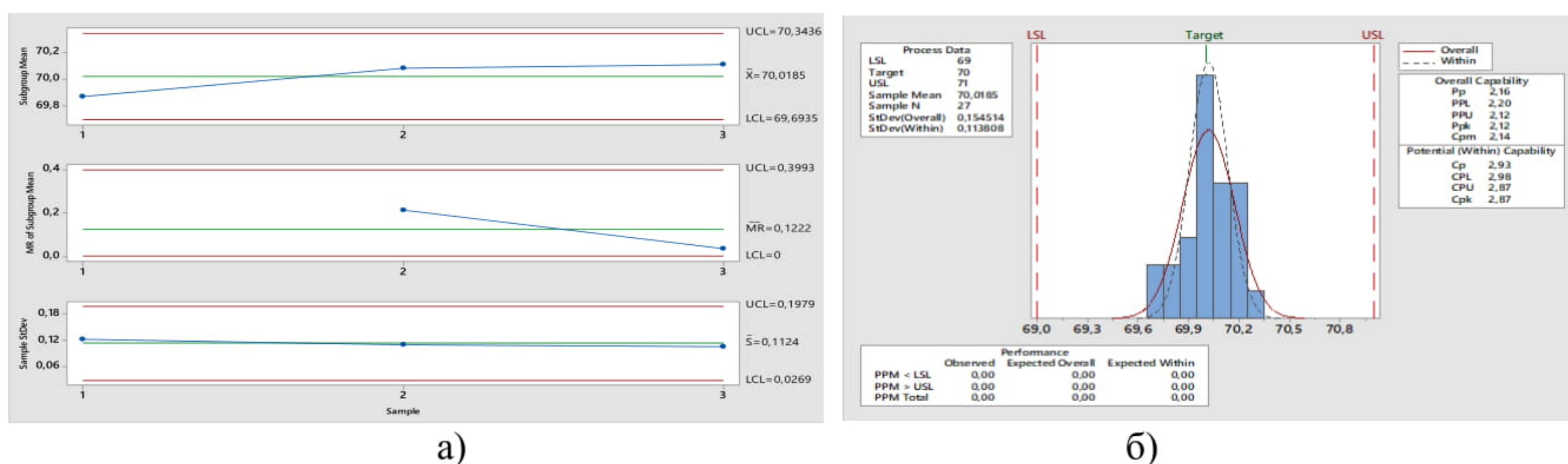


Рисунок 49 – Количественное содержание этанола в экстрагенте

На этапе подготовки ЛРС проводили оценку его качества в соответствии со спецификацией качества на сырье и Государственной фармакопеей Республики Казахстан. Регламентируемое количество сырья взвесили и загрузили в

перколятор. Намачивание осуществляли в перколяторе с ложным дном, вводя измельченное сырье с определенным количеством экстрагента, процесс осуществляли на протяжении 24 ч при температуре от 20 до 30 °С, температурный контроль проводили каждые 30 мин. Полученные данные находятся в пределах заданных параметров, результаты контрольных карт трех серий находятся в диапазоне  $3\sigma$ , относительное стандартное отклонение полученных результатов не превышает 2,0 %. Изучаемый параметр стабилен во времени и находится в пределах регламентируемых норм (рисунки 50, 51). 1 серия:  $C_p (2,52) \geq C_{pk} (2,16) \geq 1,3$ ; 2 серия:  $C_p (1,78) \geq C_{pk} (1,69) \geq 1,3$ ; 3 серия:  $C_p (2,64) \geq C_{pk} (2,25) \geq 1,3$ . Процесс является статистически управляемым [193].

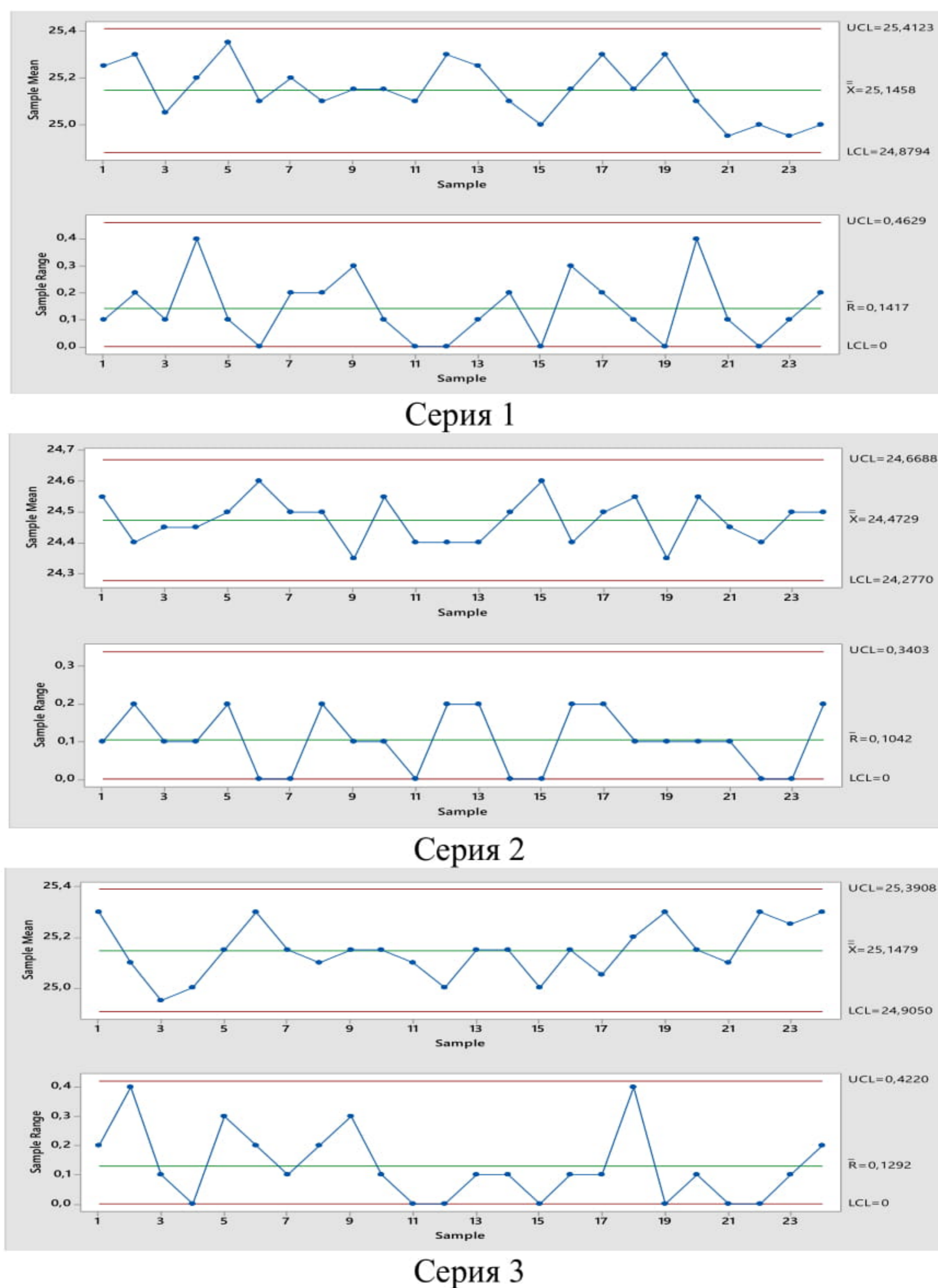


Рисунок 50 - Контрольные карты для средних значений ( $\bar{X}$ ), скользящего размаха ( $R$ ) исследования температурного режима в перколяторе при настаивании

Непосредственно перколяцию проводили со скоростью 3-4 мл/мин, на протяжении всего периода проведения стадии скорость была стабильной, контроль параметра проводили каждые 30 мин [193, с. 41-46].

По окончании перколяции был проведен отбор проб из разных мест сборника по 3 образца сверху, в середине и снизу с проведением трехкратного анализа. Результаты анализов всех образцов показали соответствие по изучаемым показателям качества. По внешнему виду полупродукт представлял собой жидкость коричневого цвета, в соответствии с национальной частью Государственной фармакопеи Республики Казахстан [110, с. 695-697]; были идентифицированы при помощи качественных реакций кислота изовалериановая, определено содержание спирта этилового (соответствует заданным критериям приемлемости), количественное содержание кислоты изовалериановой превышало 0,2 %, стандартное отклонение не превышало 0,1 %, индексы возможности процесса свидетельствовали об управляемости процесса (рисунке 52) [193, с. 41-46].

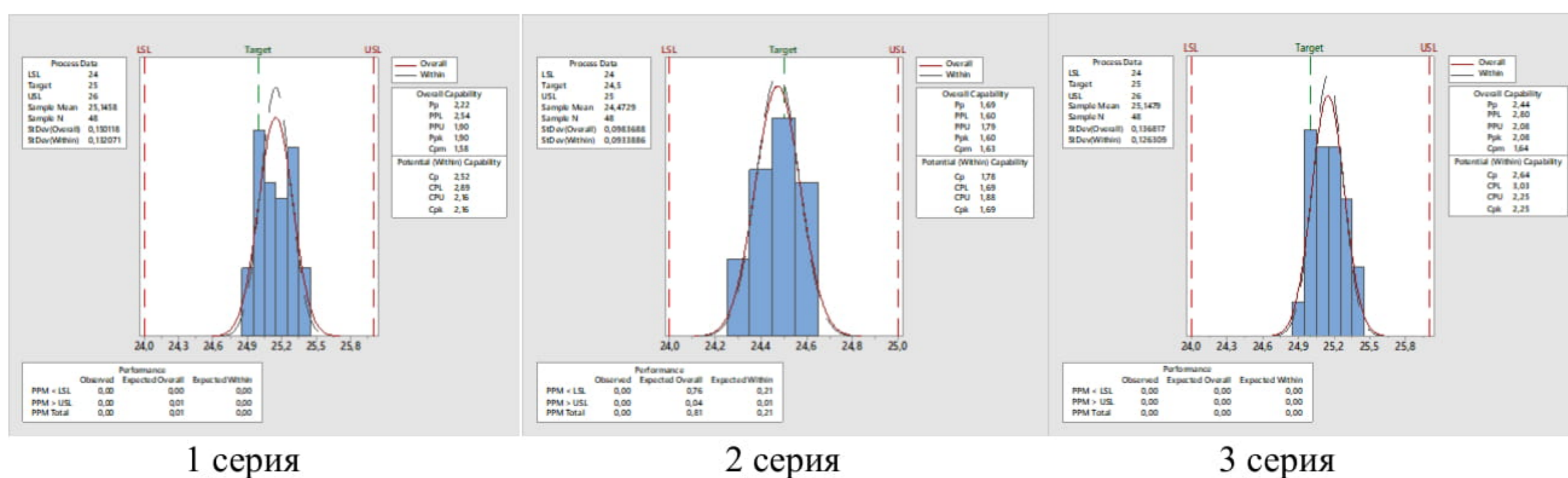
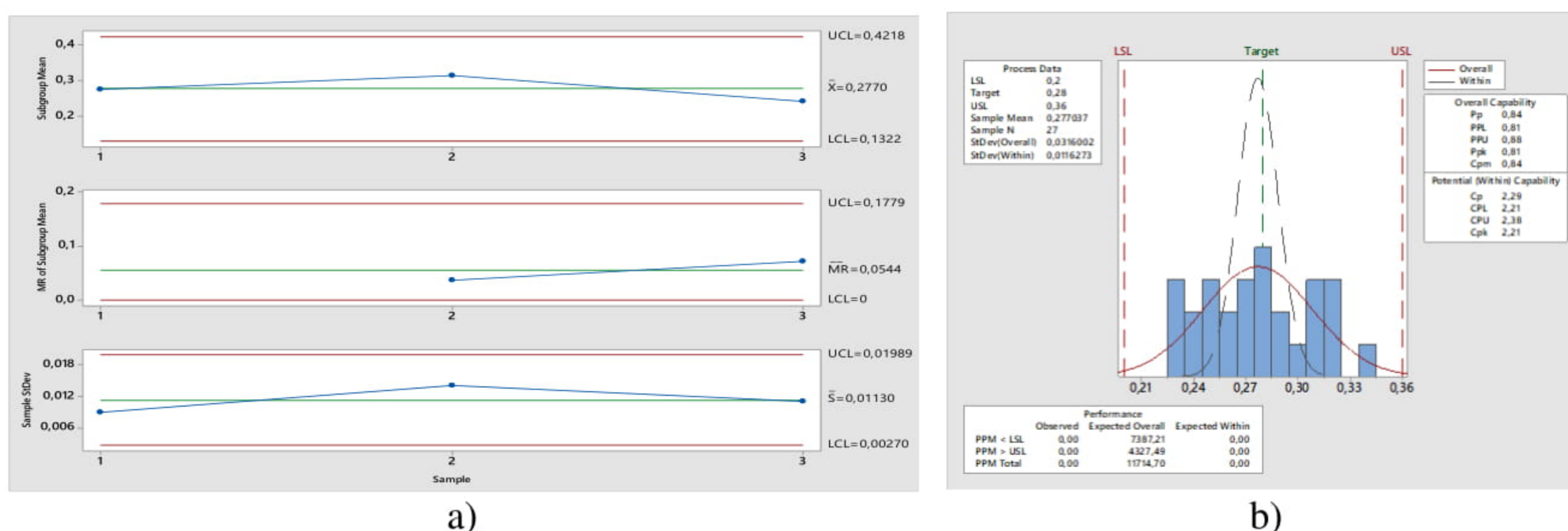


Рисунок 51 - Диаграмма анализа индексов возможности процесса температурного режима в перколяторе при настаивании

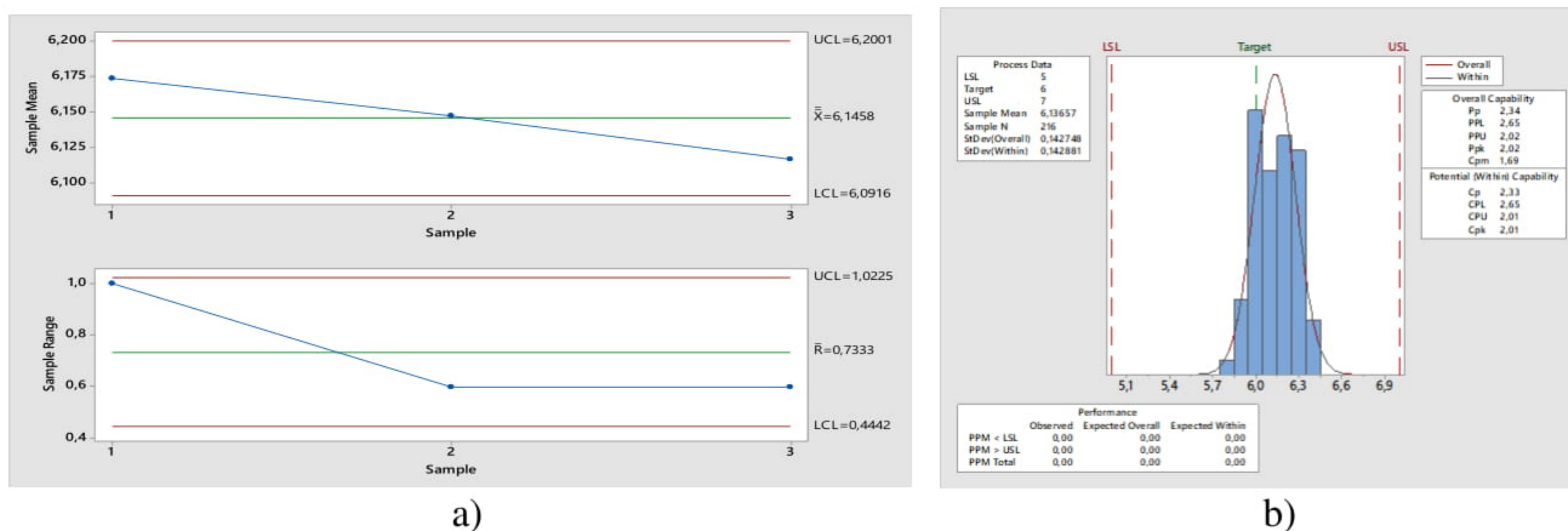


а - контрольные карты для индивидуальных значений (I), скользящего размаха (MR), стандартного отклонения (R/S) (I-MR-R/S); б - диаграмма анализа индексов возможности процесса перколяции

Рисунок 52 - Содержание кислоты изовалериановой в полупродукте

При отстаивании полупродукта исследовали температуру в отстойниках каждый час, время отстаивания составляло 24 ч. Температура находилась в диапазоне от 5 до 8 °С, значительных отклонений в процессе не обнаружено,

процесс стабилен во времени. В контрольных картах все значения находятся в диапазоне  $3\sigma$ , а также в пределах заданных регламентируемых норм, относительное стандартное отклонение полученных результатов не превышает 2,0 % (рисунки 53) [193, с. 41-46].



а - контрольные карты для средних значений ( $\bar{X}$ ), скользящего размаха (R); б - диаграмма анализа индексов возможности процесса

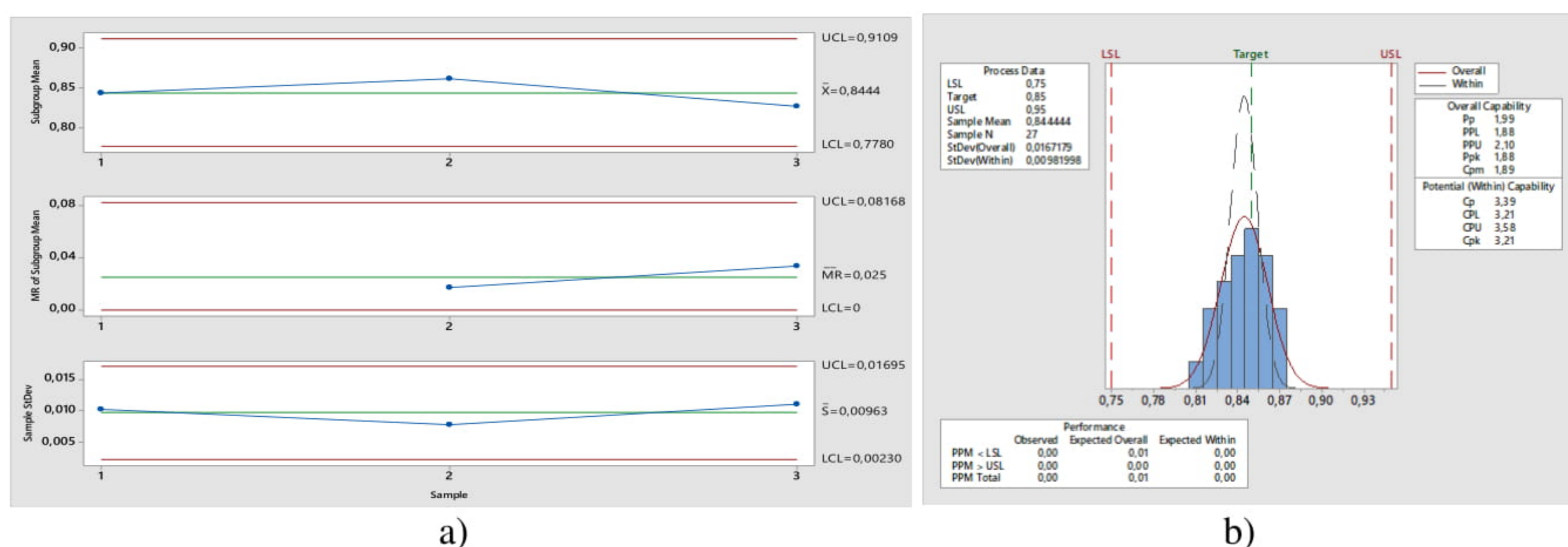
Рисунок 53 - Исследование температурного режима при отстаивании

Фильтрацию промежуточного продукта осуществляли в три этапа с использованием фильтров с размером пор: 1,0 мкм, 0,5 мкм, 0,65/0,45 мкм. Отфильтрованный полупродукт проверяли по следующим показателям качества: описание, идентификация, относительная плотность, сухой остаток, тяжелые металлы, количественное определение, микробиологическая чистота. Отбор проб осуществляли со сборника полупродукта также по 9 точкам в указанной последовательности. Качество полупродукта по всем показателям качества удовлетворяло требованиям его спецификации, наблюдалось отсутствие тяжелых металлов, продукция выдерживала испытания на микробиологическую чистоту. Результаты исследуемых параметров сопоставимы с таковыми на стадии перколяции [193, с. 41-46].

Получение in bulk продукта заключается в упаривании полупродукта в вакуум выпарном аппарате при заданных параметрах: температура  $40 \pm 1$  °C, скорость вращения 80-100 об/мин, вакуум 0,08 МПа. Контроль параметров осуществляли с периодичностью 30 мин, заданные параметры были стабильны и не менялись на протяжении всего периода процесса упаривания. Полученный продукт исследовали по схеме девяти проб по следующим показателям качества: описание – вязкая коричневая масса, идентификация – качественные реакции на определение содержания кислоты изовалериановой и количественное ее содержание. Изучаемый процесс характеризуется стабильностью, индексы  $C_p$  и  $C_{pk}$  при количественном содержании в продукте кислоты изовалериановой 3,39 и 3,21 (рисунок 54). Значение P в выборке результатов анализа сухого остатка составило 0,512, что подтверждает нормальное ее распределение [193, с. 41-46].

После подтверждения качества полупродукта его фасуют в стеклянные контейнеры объемом 250 г и укупоривают полиэтиленовыми крышками, маркируют и упаковывают в коробки из гофра-короба [193, с. 41-46].

На основании проведенных исследований был разработан опытно-промышленный регламент (Приложение W) на производство экстракта густого валерианы туркестанской на предприятие ТОО «ФитОлеум» [193, с. 41-46].



а - контрольные карты для индивидуальных значений (I), скользящего размаха (MR), стандартного отклонения (R/S) (I-MR-R/S); б - диаграмма анализа индексов возможности

Рисунок 54 - Содержание кислоты изовалериановой в готовом продукте

Таким образом, успешно проведен перенос технологии производства с лабораторной модели на опытно-промышленную, что подтверждено валидационным его исследованием. Полученные данные позволяют утверждать о стабильности технологического процесса и выпуска качественной продукции, соответствующей требованиям спецификации качества и ГФ РК [193, с. 41-46].

### 5.7 Изучение стабильности и определение сроков хранения экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской

#### Изучение стабильности и определение сроков хранения экстракта жидкого пустырника туркестанского

Объектами исследования являются: экстракт жидкий пустырника туркестанского [163, с. 255-258], экстракт густой пустырника туркестанского, экстракт густой валерианы туркестанской [98, р. 47-53]. Долгосрочные исследования стабильности проводили на опытно-промышленных сериях (таблица 12), полученных в ТОО «ФитОлеум» [119; 120; 121, с. 29-31; 122, с. 38-40].

Испытания готового продукта проводили в упаковке, применяемой для хранения и реализации. Экстракты жидкие упакованы в стеклянные флаконы для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I объемом 50 мл с винтовой горловиной, укупоренные навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия. Экстракты густые упакованы в стеклянные банки для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I объемом 250 мл с

винтовой горловиной, укупоренные навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия.

Таблица 12 – Программа долгосрочных испытаний стабильности

Наименование объекта	№ серии	Дата производства	Периодичность исследования, мес.
Экстракт жидкий пустырника туркестанского	01PT15	10.2015 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	02PT15	10.2015 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	03PT15	10.2015 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
Экстракт густой пустырника туркестанского	04PT15	10.2015 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	05PT15	10.2015 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	06PT15	10.2015 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
Экстракт густой валерианы туркестанской	01VT15	10.2015 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	02VT15	10.2015 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	03VT15	10.2015 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24

Вид проведения испытаний при исследовании природных термолабильных субстанций – долгосрочный, температура  $15 \pm 2^\circ\text{C}$  и относительная влажность  $65 \pm 5\%$ . При проверке качества препаратов во времени использованы фармакопейные методы [5, с. 695-697, 720-722; 110, с. 741-743, 777-779; 111, с. 34-480], а используемые методики прошли валидацию [144, р. 163-170]. Оценка полученных результатов осуществлялась при помощи программ Excel и Statistica 12.

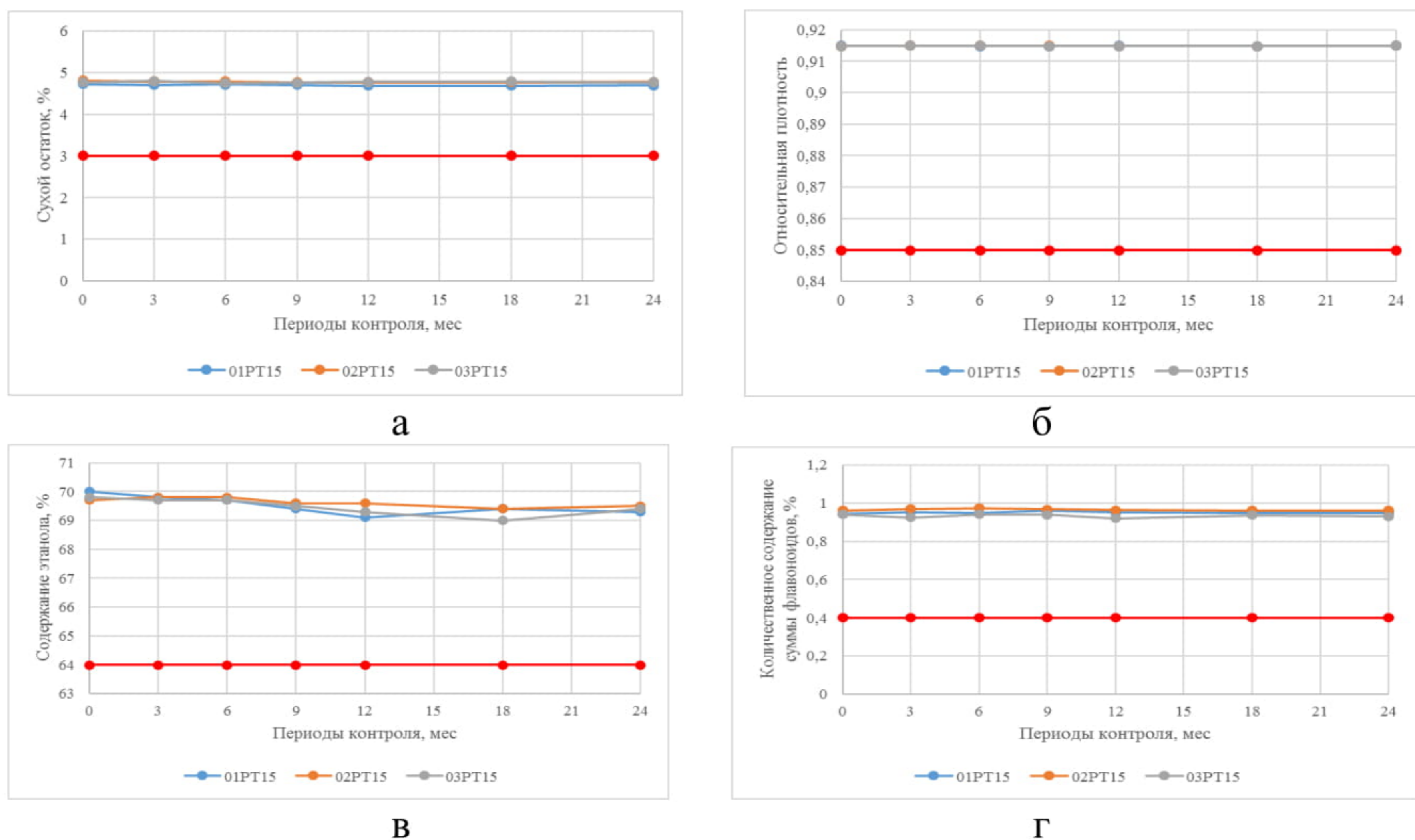
В Приложениях 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 представлены результаты стабильности показателей качества, полученных при физико-химических и микробиологических испытаниях в соответствии со спецификациями. При исследовании стабильности трех опытно-промышленных серий экстракта жидкого пустырника туркестанского изучали показатели качества: описание, идентификацию, относительную плотность, этанол, сухой остаток, объем содержимого упаковки, количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, микробиологическую чистоту.

При исследовании стабильности экстракта густого пустырника туркестанского - описание, идентификацию, потерю в массе при высушивании, массу содержимого упаковки, микробиологическую чистоту, количественное содержание суммы флавоноидов.

При исследовании стабильности экстракта густого валерианы туркестанской - описание, идентификацию, потерю в массе при высушивании, массу содержимого упаковки, микробиологическую чистоту, количественное содержание кислоты изовалериановой. Периодичность контроля образцов составляла по основным показателям качества: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяцев, для показателя микробиологическая чистота – 0, 24 месяца, данное условие позволяет подтвердить устойчивость активных компонентов во времени. На протяжении указанного срока и условий хранения готовые продукты, помещенные в первичную упаковку, характеризуются постоянством состава во

времени, их качественные и количественные характеристики находятся в пределах регламентируемых норм.

Описание экстракта жидкого пустырника туркестанского, идентификация в нем активных веществ, микробиологическая чистота соответствуют требованиям спецификации, сухой остаток находится в пределах от 4,68 % до 4,80 %, относительная плотность составляет не менее 0,85, концентрация этанола в течение всего срока хранения не ниже 68 %, объем содержимого упаковки варьирует в пределах 1 %, количественное определение суммы флавоноидов не менее 0,4 % (рисунок 55).



а - сухой остаток, б - относительная плотность, в – этанол, г - количественное определение суммы флавоноидов

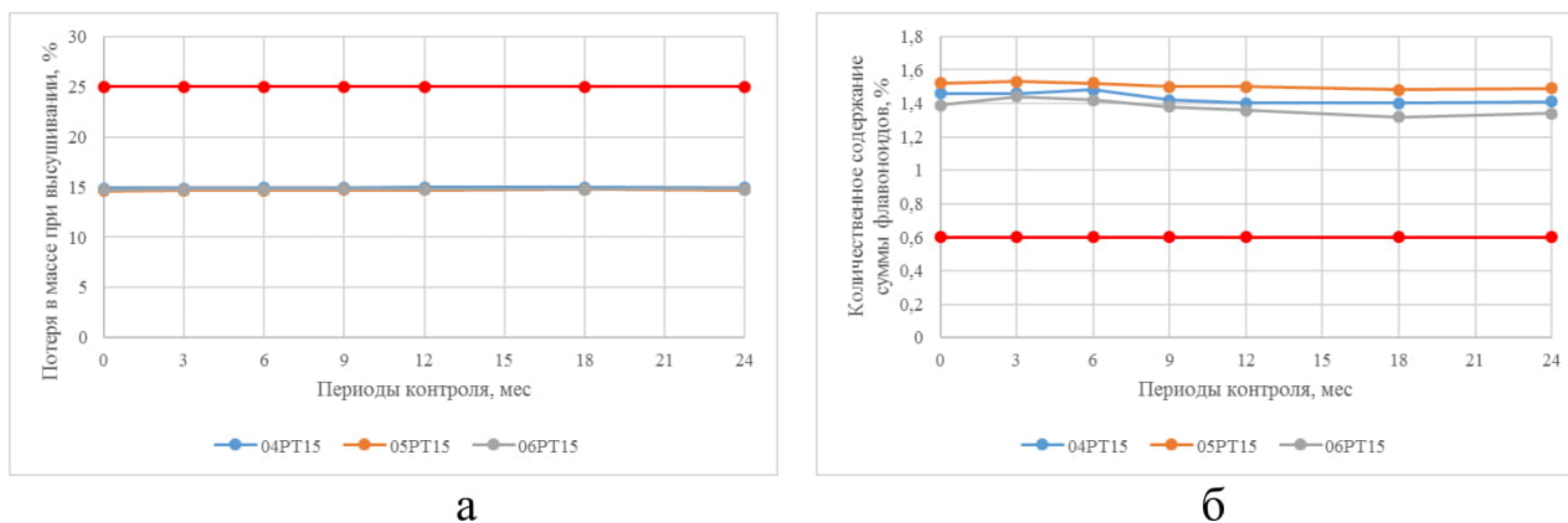
Рисунок 55 – Результаты исследования стабильности экстракта жидкого пустырника туркестанского

Результаты исследования стабильности экстракта густого пустырника туркестанского по показателям качества описание, идентификация активных веществ, микробиологическая чистота соответствуют спецификации, при этом потеря в массе при высушивании не превышает 15 %, масса содержимого упаковки постоянна во времени, количественное определение суммы флавоноидов не менее 0,6 % (рисунок 56).

Описание экстракта густого валерианы туркестанской, идентификация в нем активных веществ, микробиологическая чистота соответствуют требованиям спецификации, потеря в массе при высушивании не превышала 17 %, масса содержимого упаковки была постоянна на протяжении изучаемого

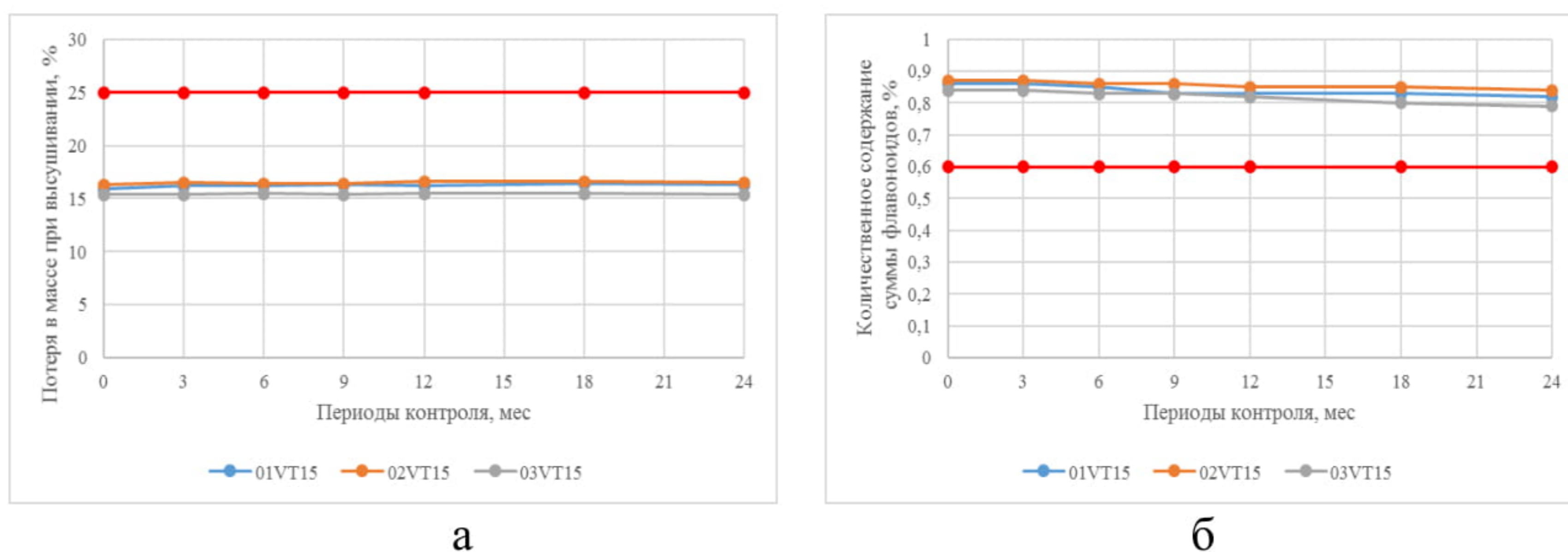


срока хранения, количественное определение кислоты изовалериановой не менее 0,4 % (рисунок 57).



а – потеря в массы при высушивании, б - количественное определение суммы флавоноидов

Рисунок 56 – Результаты исследования стабильности экстракта густого пустырника туркестанского



а – потеря в массы при высушивании, б - количественное содержание кислоты изовалериановой

Рисунок 57 – Результаты исследования стабильности экстракта густого валерианы туркестанской

На основании проведенных исследований можно заключить, что полученные продукты стабильны в течение 24 мес. и сохраняют свои физико-механические и биофармацевтические показатели в первичной упаковке в установленных условиях: температура не выше +15 °С, относительная влажность не выше 65 %.

### 5.8 Исследование острой и подострой токсичности экстрактов из сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской

Изучение токсичности экстрактов валерианы туркестанской и пустырника туркестанского было проведено в соответствии с материалами исследований

№ 359, одобренными на заседании локальной этической комиссии (выписка из протокола заседания № 5 от 02.06.2016 года, Приложение 12). Эксперимент был проведен на базе НИИ ФПМ им. Б. Атчабарова в соответствии с правилами «Об утверждении Правил проведения доклинических исследований, требования к доклиническим базам», утвержденными в Приказе МЗ СР РК от 29 мая 2015 года № 415 [123;194].

В опытах в качестве экспериментальных животных использовались беспородные белые мыши (масса 18-25 г), одного пола и возраста, в количестве – 36 особей. Животные были разделены на 6 групп по 6 особей, при этом 4 опытных группы и 2 контрольные. Контрольные группы животных, в отличие от подопытных, получали индифферентное вещество. Перед началом экспериментов животные прошли двухнедельный карантин и содержались на стандартном рационе вивария [194, с. 279-288].

При определении острой токсичности исследуемые экстракты вводились однократно, перорально, с помощью металлического зонда, в виде суспензии в воде очищенной, приготовленной непосредственно перед введением в трех концентрациях: 1:10; 1:15; 1:20. При изучении подострой токсичности вещества вводили вышеописанным способом ежедневно в течение тридцати дней [194, с. 279-288].

В первые сутки при пероральном введении мышам экстрактов пустырника туркестанского и валерьяны туркестанской в различных концентрациях (1:10, 1:15, 1:20) симптомы острого отравления отсутствовали. В последующем не было выявлено изменений общих показателей, все животные были активны, подвижны, с нормальной координацией движений, стандартной реакцией на внешние раздражители, нормальной консистенцией и количеством фекальных масс, частотой мочеиспускания и окраской мочи, не наблюдалось изменений в объемах потребляемой пищи и воды, а также любых других отклонений. Отличий от контрольных групп животных по вышеуказанным характеристикам установлено не было. К концу эксперимента не было зафиксировано ни одного летального случая во всех группах животных, в связи с чем не представилось возможным определение LD 50 [194, с. 279-288].

Таким, образом, можно утверждать, что экстракт пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian) и экстракт валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.) при многократном пероральном введении *in vivo* относятся к малотоксичным веществам (V класс токсичности) [194, с. 279-288].

Полученные данные подтверждают перспективность проведения дальнейших исследований по изучению фармакологической активности данных экстрактов и последующей разработки на их основе безопасных седативных средств [194, с. 279-288].

### **Выводы по пятому разделу**

Теоретически обоснован и разработан методологический подход технологии экстрагирования биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья. Разработанный алгоритм получения экстрактов включает, как переменные, так и постоянные факторы влияния на физико-химические характеристики извлекаемых биологических веществ, такие, как селективность экстрагента, фитохимический состав и фармако-технологические параметры сырья, методы экстрагирования. Все эти составляющие определяют успешность процесса экстрагирования и качество конечного продукта.

Проведен анализ рисков при производстве растительных лекарственных средств (диаграмма Исикавы), установлено, что основными факторами риска являются: исходное растительное сырье, технологический процесс, контроль качества, помещения, оборудования, персонал. Для управления выявленных рисков и их минимизации разработан алгоритм фармацевтической разработки растительных лекарственных средств - суммарных экстрактов и комбинированных препаратов с экстрактами.

Создана технология получения экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской на основании разработанной методологии экстрагирования биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья с учетом управления рисками. Установлены показатели качества готовых продуктов в соответствии с фармакопейными требованиями, разработаны спецификации качества и проекты АНД.

Сравнительная характеристика полученных экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской и оценка критериев эффективности процесса экспериментально подтвердили метод дробной мацерации как оптимальный для пустырника туркестанского, метод перколяции – для валерианы туркестанской.

Результаты валидации технологического процесса получения экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской подтвердили успешность переноса технологии в опытно-промышленные масштабы на фармацевтическом предприятии ТОО «ФитОлеум».

Результаты исследования стабильности экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской позволили установить срок хранения - 24 месяца при температуре не выше 15 °С и относительной влажности не выше 65 %. В рамках исследуемого периода все показатели качества соответствовали требованиям спецификации стабильности и находились в пределах регламентируемых норм.

Результаты доклинических испытаний острой и подострой токсичности установили, что экстракты валерианы туркестанской и пустырника туркестанского относятся к малотоксичным веществам (V класс токсичности), что подтверждает возможность их использования в качестве активной фармацевтической субстанции при разработке новых лекарственных форм.

## 6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА И ТЕХНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КАПСУЛ ПОД УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ «СЕДОКАПС»

### 6.1 Анализ фармацевтического рынка в сегменте лекарственных средств седативного действия на основе пустырника и валерианы на казахстанском рынке

Синдром тревоги, стрессы, неврозы приводят к серьезным проблемам со здоровьем, инвалидности, потере трудоспособности. В последнее время отмечается тенденция лечения препаратами натурального происхождения в связи с их низкой стоимостью, комплексным лечебным действием на организм, относительно низкой токсичностью и возможностью длительного применения без побочных эффектов; поэтому представляется актуальным использование лекарственных растений седативного действия [195, 196].

Проводимые нами маркетинговые исследования основывались на вторичной информации из официальных источников о ЛС (Государственный реестр ЛС РК), были использованы маркетинговые подходы к изучению рынка, статистические методы группировки и классификации [195, с. 52-57].

Согласно данным Государственного реестра ЛС РК на 12.10.2015 в Казахстане зарегистрировано 60 лекарственных препаратов седативного действия на основе валерианы и пустырника, из которых основную долю составляют препараты, содержащие валериану – 33 наименования (54,6 %), содержащие пустырник – 19 наименований (31,3 %) и комбинированные – 8 наименований (14,1 %) (рисунок 58) [195, с. 52-57].

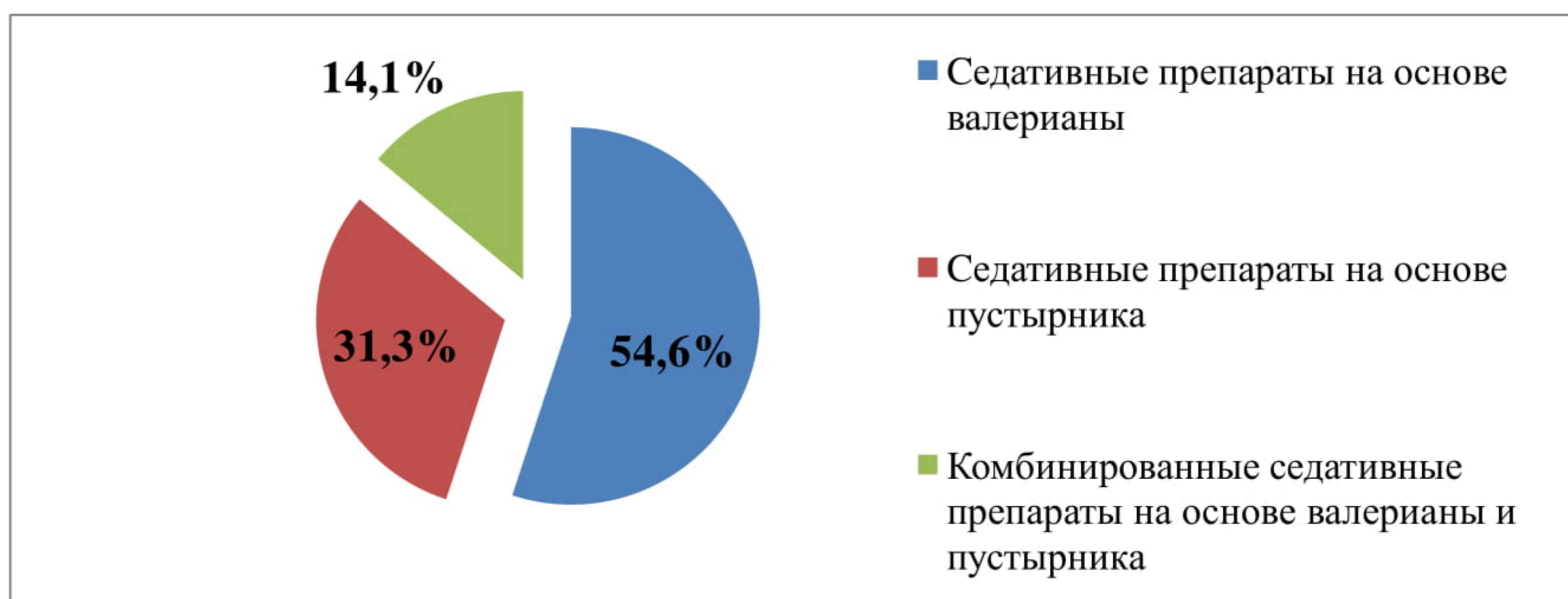


Рисунок 58 - Доля седативных препаратов на основе валерианы и пустырника на рынке Республики Казахстан

В ходе проведения анализа по лекарственным формам седативных препаратов растительного происхождения с содержанием валерианы и пустырника было установлено, что основная часть представлена таблетками, капсулами, драже (51,7%) и настойками, каплями (30%) (рисунок 59) [63; 195, с. 52-57].

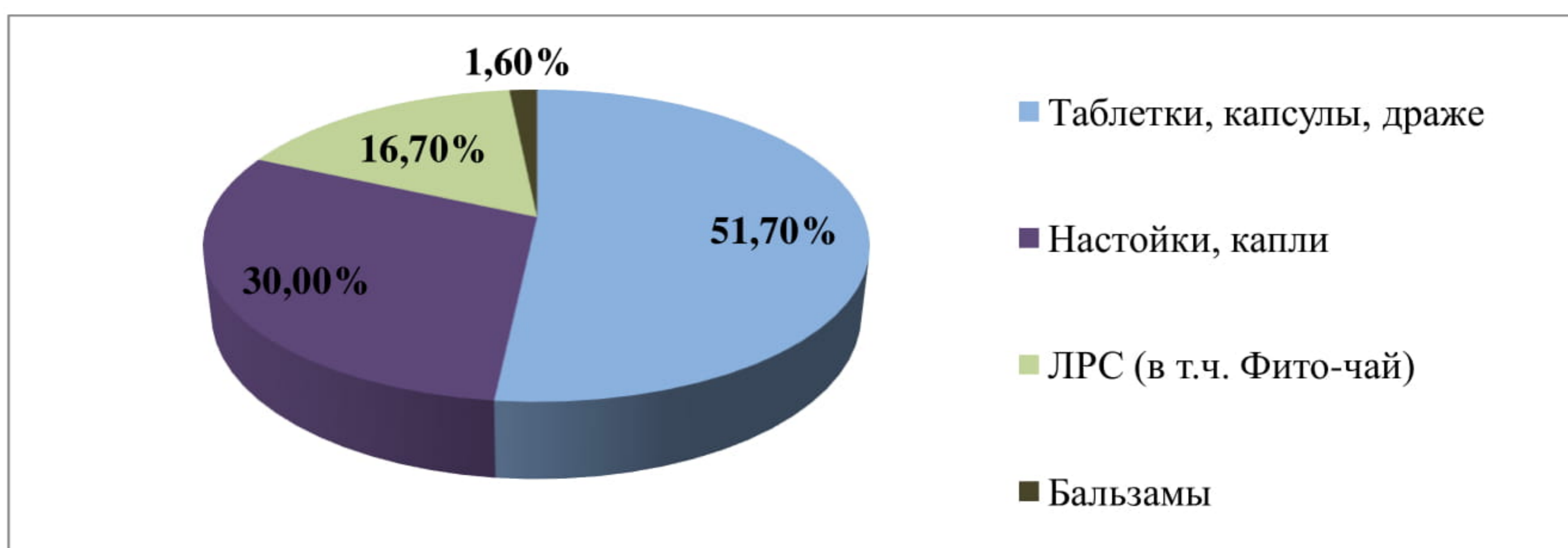


Рисунок 59 - Характеристика ассортимента седативных препаратов на основе валерианы и пустырника по лекарственным формам

Последующий анализ показал, что в основном данная группа препаратов импортируется из стран ближнего и дальнего зарубежья. Зарубежные производители поставляют 38 наименований продукции, что составляет 63,3% рынка [195, с. 52-57].

В структуре импортных поставок присутствуют как страны ближнего зарубежья – Россия, Беларусь, Украина, так и дальнего зарубежья – Словения, Польша, Болгария, США, Германия [195, с. 52-57].

Обзор структуры препаратов на основе валерианы и пустырника казахстанского производства показал, что отечественная продукция представлена 10 производителями и 22 ассортиментными позициями [195, с. 52-57].

Проанализировав объем продаж седативных препаратов на основе валерианы и пустырника с 2012 по 2014 г. отмечен рост, как в денежном, так и в натуральном выражениях. Динамика объема продаж (в денежном и натуральном выражении) седативных препаратов на основе пустырника и валерианы за 2014г. по отношению к 2013 г. приведена в таблице 13 [195, с. 52-57].

Таблица 13 - Динамика объема продаж (в денежном и натуральном выражении) седативных препаратов на основе пустырника и валерианы за 2014 г. по отношению к 2013 г. [195, с. 52-57]

Препараты на основе пустырника		Препараты на основе валерианы	
Прирост опт. продаж в USD (%)	Прирост продаж упаковок (%)	Прирост опт. продаж в USD (%)	Прирост продаж упаковок (%)
+2,06	+10,07	+55,84	+16,49

Анализ полученных данных об объеме продаж седативных препаратов на основе валерианы и пустырника показал рост как в денежном, так и в натуральном выражении. Проведенный маркетинговый анализ отдельных

показателей рынка седативных лекарственных препаратов на основе валерианы и пустырника, зарегистрированных в РК имеет положительную характеристику [195, с. 52-57].

## 6.2 Разработка состава лекарственной формы и оптимальной технологии получения фитокапсул «СЕДОКАПС»

В качестве лекарственной формы выбраны капсулы, так как для них характерна высокая биодоступность заключенных в них биологически-активных субстанций, удобство применения, хранения, коррекция вкуса и запаха [113; 149; 163, с. 255-258; 171; 197-204]. Используемые природные биологически-активные субстанции (БАС) являются густыми экстрактами, технологические свойства которых определяют получение капсулируемой массы методом влажной грануляции с обязательным использованием вспомогательных веществ в соответствии с их функциональными характеристиками [112; 159; 205-211]. При разработке капсул руководствовались концепцией обеспечения качества лекарственных средств «Качество путем разработки» (Quality by Design), основанной на руководствах ICH: ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» [179; 180], ICH Q9 «Управление рисками для качества» [151-154; 155, с. 49-54; 156] и ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» [212], ICH Q11 «Разработка и производство лекарственных субстанций» [197, с. 15-19; 213].

В качестве биологически активных субстанций, обладающих седативным действием, нами были рассмотрены: экстракт густой валерианы туркестанской и экстракт густой пустырника туркестанского; для укрепления и питания сердечной мышцы, повышения эластичности сосудов, нормализации кровяного давления - экстракт густой зизифоры Бунге [197, с. 15-19; 214].

В эксперименте исследованы модели составов БАС (таблица 14). Композиции экстрактов представляют собой густые массы от зеленовато-коричневого цвета до коричневого цвета, обладающие специфическим запахом, характерным для лекарственного растительного сырья [187, с. 136]. Индивидуальные субстанции получены на ТОО «ФитОлеум» (Есик, Казахстан) и стандартизированы в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Казахстан [5; 110; 111; 197, с. 15-19].

Таблица 14 – Модели составов биологически-активных субстанций для капсул «СЕДОКАПС» [197, с. 15-19]

Наименование БАС	Количество ингредиента в составе, %		
	1	2	3
Экстракт густой валерианы туркестанской	30	50	40
Экстракт густой пустырника туркестанского	50	30	40
Экстракт густой зизифоры Бунге	20	20	20

Исследована совместимость активных субстанций с нижеуказанными эксципиентами (таблица 15), экспериментально определено их содержание в лекарственной форме [197, с. 15-19; 215-221].

Таблица 15 – Вспомогательные вещества и их характеристики

Наименование эксципиента	Нормативный документ регламентирующий качество	Содержание в лекарственной форме	Функциональное назначение	Совместимость с активными субстанциями
Лактозы моногидрат	ГФ РК [5], ЕФ [4]	До 90 %	Наполнитель	Индифферентен, совместим
Микрокристаллическая целлюлоза	ГФ РК [5], ЕФ [4]	До 90 %	Наполнитель	Индифферентен, совместим
Колидон	ГФ РК [5], ЕФ [4]	До 10 %	Связующее	Индифферентен, совместим
Поливинилпирролидон	ГФ РК [5], ЕФ [4]	До 10 %	Связующее	Индифферентен, совместим
Крахмал	ГФ РК [5], ЕФ [4]	До 10 %	Связующее	Индифферентен, совместим
Каолинит микронизированный	ГФ РК [5], ЕФ [4]	10 %	Антифрикционное, скользящее	Индифферентен, совместим
Магния стеарат	ГФ РК [5], ЕФ [4]	2 %	Антифрикционное, скользящее	Индифферентен, совместим
Вода очищенная	ГФ РК [5], ЕФ [4]	Не регламентируется	Растворитель	Индифферентен, совместим
Спирт этиловый	ГФ РК [5], ЕФ [4]	Не регламентируется	Растворитель	Не растворим

Экспериментальные данные показали, что смесь активных субстанций легко растворима в воде очищенной, умеренно растворима в водно-спиртовых растворах и мало растворима в 96 % спирте этиловом. В связи с этим были исследованы несколько составов увлажнителей: вода очищенная, растворы поливинилпирролидона (ПВП) и коллидона в концентрациях от 1 до 20 % с применением воды очищенной, а также крахмальный клейстер в концентрации от 5 до 10 %. Необходимо отметить, что введение активных веществ в наполнитель возможно только при их однородном распределении в увлажнителе. При этом крахмальный клейстер в исследуемых концентрациях не позволяет получить однородную массу для увлажнения, что исключает его использование в качестве увлажнителя. В остальных случаях получаемая масса для увлажнения является гомогенной [197, с. 15-19].

Технология получения гранулята представлена на рисунке 60 и состоит из следующих технологических стадий: подготовка сырья, смешивание, приготовление увлажнителя, увлажнение, сушка, сухое гранулирование, опудривание [197, с. 15-19].

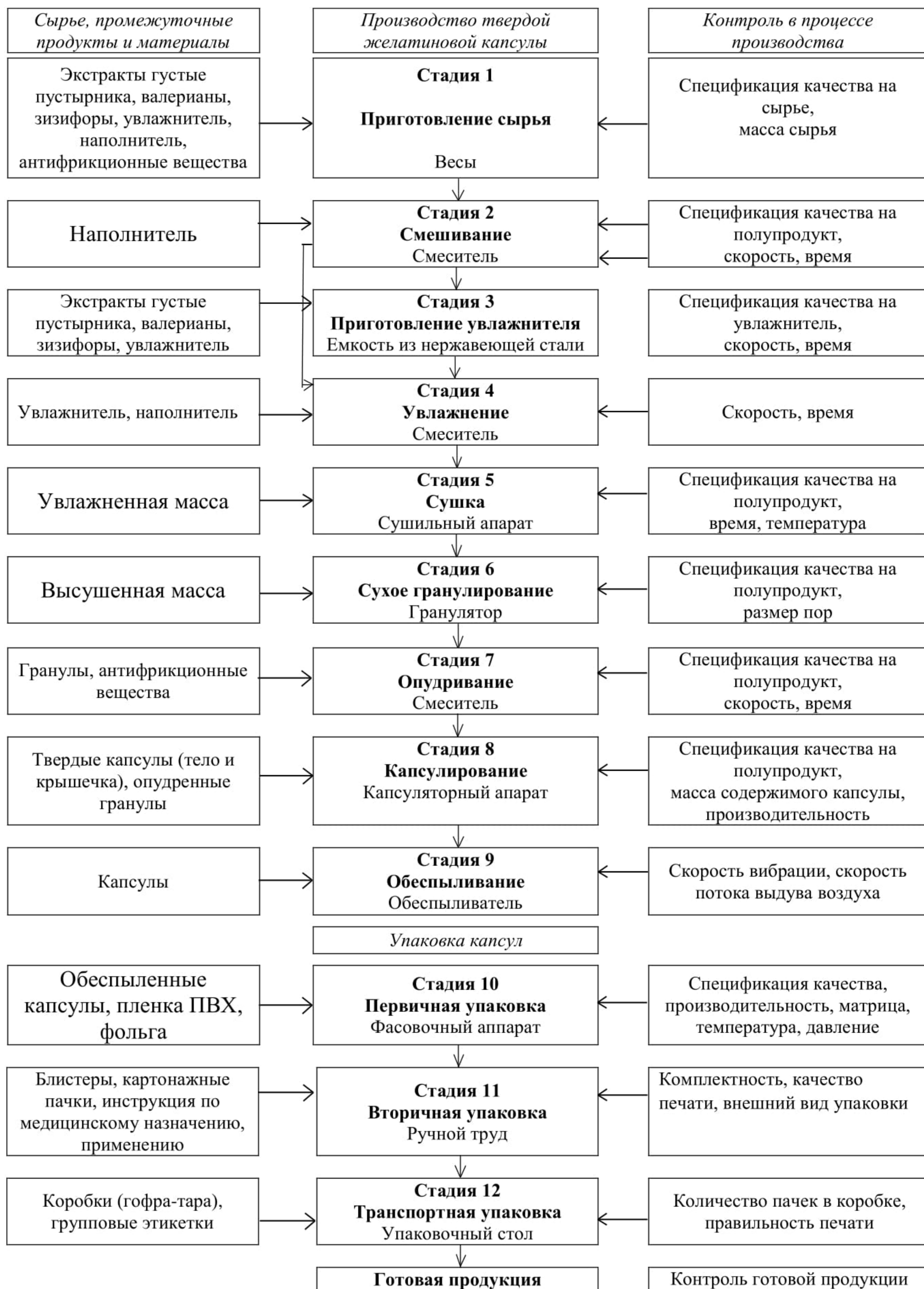


Рисунок 60 – Технологическая схема производства капсул «СЕДОКАПС»



В смеситель загружают предварительно просеянные и взвешенные наполнители. Полученную массу перемешивают в течение 30-40 мин и затем к ней добавляют увлажнитель в виде густой непрозрачной массы, приготовленной из регламентированного количества смеси экстрактов густых (валерианы туркестанской, пустырника туркестанского, зизифоры Бунге), растворенной в увлажнителе. Подачу увлажнителя осуществляют отдельными порциями для предотвращения комкования массы. Увлажнённую массу перемешивают до достижения равномерного распределения влаги и затем подвергают гранулированию. Влажный гранулят сушат при температуре 40-45°C до остаточной влажности 1,5-2,5 %, вновь гранулируют и опудривают магния стеаратом и каолином при перемешивании [197, с. 15-19].

Проведено исследование состава гранулят с варьированием наполнителя и увлажнителя. В качестве наполнителей исследовали лактозу моногидрат, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) и их комбинации. Критерием отбора оптимальных составов являлись: фракционный состав, насыпная масса, сыпучесть/текучесть, распадаемость. Составы с использованием МКЦ в качестве наполнителя, не зависимо от увлажнителя содержат большой процент мелкой фракции, при этом полученные гранулы обладают низкой сыпучестью и высокой насыпной плотностью. Исследуя комбинацию наполнителей лактоза микрокристаллическая и МКЦ в соотношениях (1:1, 2:3, 3:7, 1:4), можно отметить при ситовом анализе уменьшение мелкой фракции, улучшение сыпучести гранулята, оптимизацию значений насыпной плотности. Анализ составов, в которых в качестве наполнителя доминирует лактоза микрокристаллическая, показал, что изменяется фракционный состав, содержание мелкой фракции незначительно, отмечена оптимальная насыпная плотность и текучесть, однако гранулят обладает различной распадаемостью, с увеличением МКЦ распадаемость увеличивается. Экспериментально отобран оптимальный состав в качестве наполнителя – лактоза микрокристаллическая и МКЦ в соотношении (7:3), увлажнителя – вода очищенная, обладающий оптимальными фармако-технологическими показателями (таблица 16) [197, с. 15-19].

Таблица 16 – Фармако-технологические свойства оптимального состава

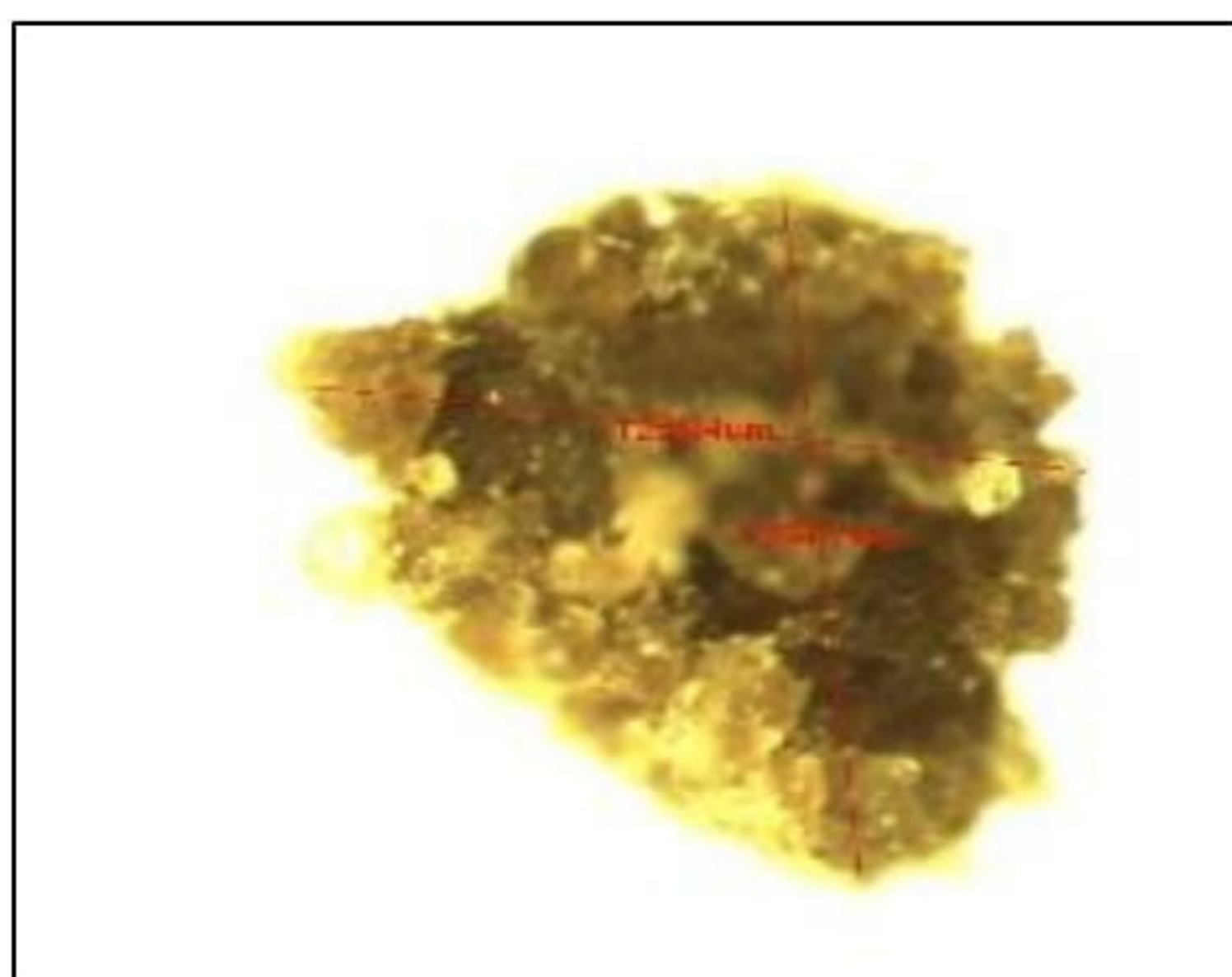
Фракционный состав, %						Насыпная плотность, г/мл	Сыпучесть, г/с	Распадаемость, мин
>1,0 мм	1,0-0,7 мм	0,7-0,5 мм	0,5-0,25 мм	0,25-0,18 мм	<0,18 мм			
51,3	29,0	9,87	6,58	1,97	1,28	0,571 ±0,02	5,27 ±0,01	4,57 ±0,01

Следующим этапом было обоснование и выбор антифрикционных субстанций, технологическое назначение которых направлено на снижение или нивелирование электростатического напряжения между гранулами и аппаратом вследствие трения, уменьшение шероховатостей гранул, что в итоге приведет к равномерности дозирования полученного гранулята [112; 113; 197, с. 15-19; 205,

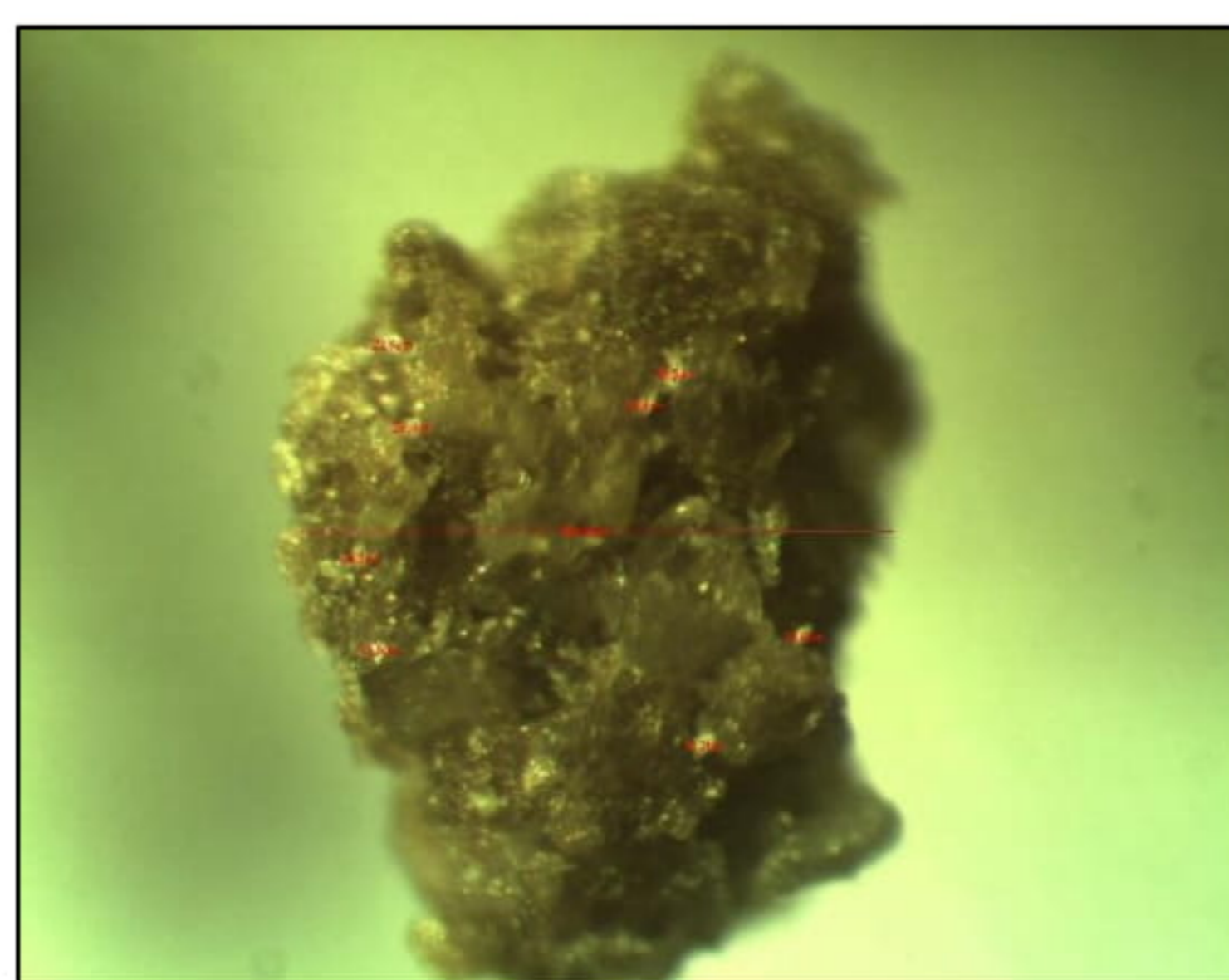
р. 100-150; 206; 207, р. 225-236; 208, р. 8-21; 209, р. 62-70; 210, р. 42-51; 215-216, 217, р. 32-44, 218, р. 10-16; 219-221; 222, с. 31-34, 223, с. 46-50; 224, р. 177-182]. Результаты исследований фармако-технологических параметров, неопудренного гранулята и опудренного гранулята магнием стеаратом и каолином микронизированным представлены в таблице 17. Как видно из таблицы, числовые показатели исследуемых параметров гранул улучшились, что подтверждается результатами микроскопического исследования гранулята без антифрикционных веществ и с ними, представленными на рисунке 61 [197, с. 15-19].

Таблица 17 - Физико-химические и технологические свойства гранулята до опудривания и после опудривания

Изученные показатели качества	Полученные результаты без антифрикционных веществ	Полученные результаты с магнием стеаратом и каолином
Насыпная плотность, кг/м <sup>3</sup> (г/мл)	0,571	0,650
Плотность после усадки P <sub>ус</sub> (1250) кг/м <sup>3</sup> (г/мл)	0,640	0,715
Текучесть без виброустройства, г/с	5,16	6,06 г/с
Угол естественного откоса, °	26	27
Показатель сжатия (показатель Карра)	10,71	9,1
Коэффициент Гауснера	1,12	1,1
Остаточная влажность, %	1,86 %	1,63 %



1 - без антифрикционных веществ



2 - с антифрикционными веществами

Рисунок 61 – Микроскопия гранул

Также доказано, что опудренный гранулят обладает меньшей гигроскопичностью относительно неопудренного гранулята (рисунок 62) [197, с. 15-19].

Установлено, что процесс высвобождения активных веществ из желатиновых капсул *in vitro* описывается кинетической кривой и состоит из двух

стадий: нарушения целостности оболочки капсулы и интенсивного высвобождения биологически активных веществ. Время полного высвобождения активных веществ не превышало 45 мин, Q (степень растворения) составила  $92 \pm 4$  % для каждой дозированной единицы [225].

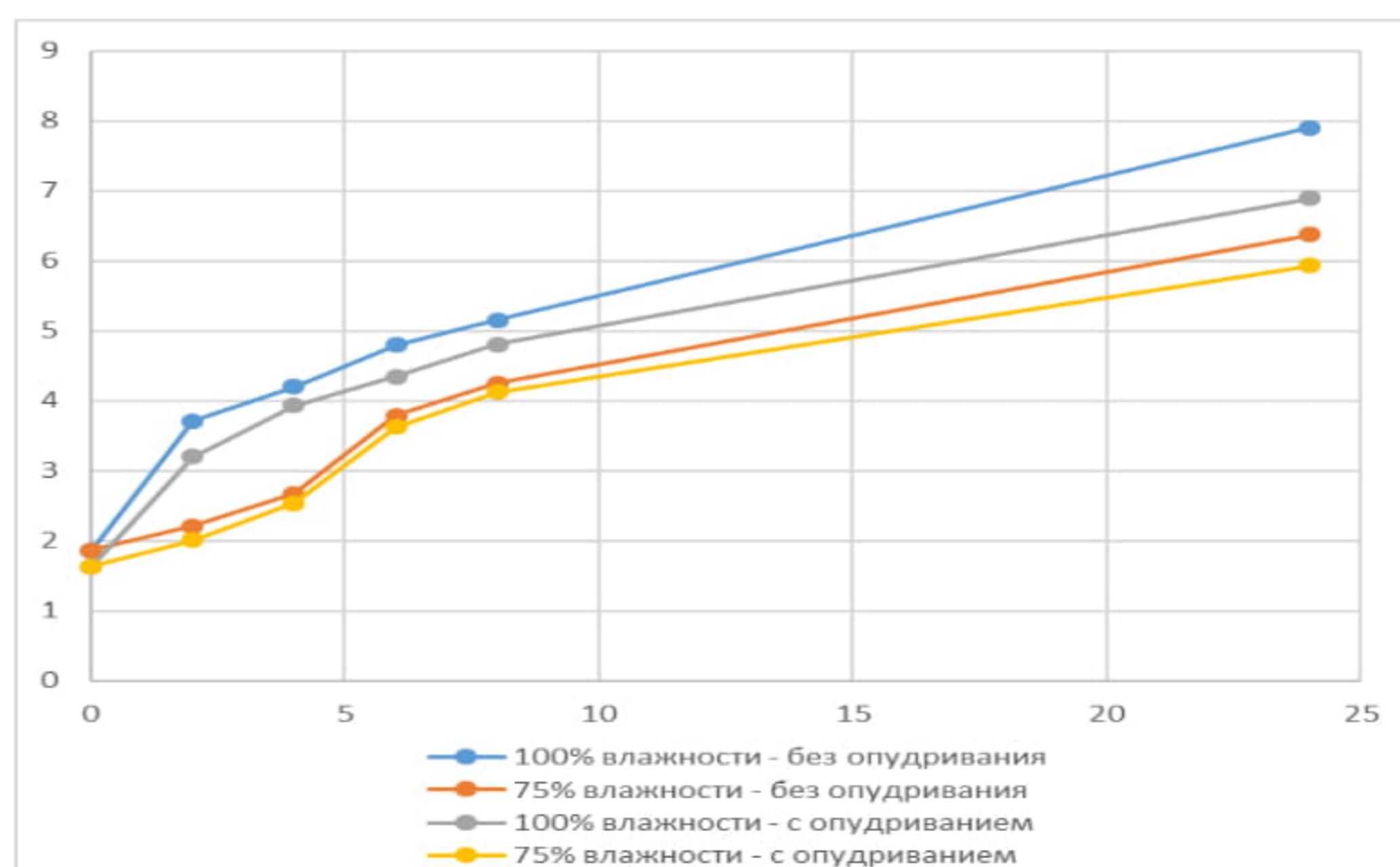


Рисунок 62 – Влажность гранулята без антифрикционных веществ и с антифрикционными веществами

Кинетика высвобождения БАВ из капсул под условным названием «СЕДОКАПС» показала 92 % за период не превышающий 45 мин, что соответствует тесту «Растворение» Государственной фармакопеи Республики Казахстан и Европейской фармакопее [4; 5; 226-228]. Полученные результаты подтверждают высокую фармацевтическую доступность капсул «СЕДОКАПС» в исследованиях *in vitro* [225, p. 64].

Исходя из вышеизложенного разработан рациональный состав и оптимальная технология получения капсул под условным названием «СЕДОКАПС». Экспериментальные данные показали целесообразность применения в качестве наполнителей лактозу и МКЦ в соотношении 7:3, а в качестве увлажнителя – воду очищенную. При этом изучение физико-химических и технологических свойств гранулята показало, что использование антифрикционных веществ (магния стеарата и каолина микронизированного) улучшают такие технологические характеристики, как текучесть, что позволяет обеспечивать точность дозирования и гомогенность гранулометрического состава, также каолин является влагорегулятором и при влагопоглощении гранулометрического состава обеспечивает текучесть капсульной массы. Изучение специфической фармакологической активности фитокапсул в тесте «открытое поле» трех вариантов составов активных субстанций выделили состав №1, обладающий наиболее выраженным седативным эффектом. В связи с вышеизложенным, в качестве оптимального состава выбран [197, с. 15-19]:

*Активные вещества, в граммах:*

Экстракт пустырника туркестанского, густой	0,050
Экстракт валерианы туркестанской, густой	0,030
Экстракт Зизифоры Бунге густой	0,020

*Вспомогательные вещества:*

Лактоза	0,136
Целлюлоза микрокристаллическая	0,058
Магния стеарат	0,003
Каолин	0,003

На основании проведенных исследований разработаны лабораторный, Приложение 13 и опытно-промышленный регламенты, Приложение 14, спецификации качества, Приложение 15 и проект аналитического нормативного документа, Приложение 16.

### **6.3 Критерии стандартизации и оценка качества капсул «СЕДОКАПС»**

Оценку качества готовых капсул проводили по следующим показателям качества: описание, идентификация, однородность массы, распадаемость, растворение, количественное содержание и микробиологическая чистота в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Казахстан и национальными стандартами [4; 110; 111; 197, с. 15-19; 229]. Установлено, что разработанные капсулы соответствуют регламентируемым нормам, Приложение 15.

### **6.4 Исследование стабильности и определение срока хранения капсул «СЕДОКАПС»**

Испытание стабильности и определение сроков хранения являются обязательным пунктом при разработке новых лекарственных препаратов (ЛП), т.к. внешние факторы и химическая природа компонентов препарата способны влиять на качественные и количественные показатели ЛС [119; 121, с. 29-31; 122, с. 38-40; 123; 174, р. 3-41].

Согласно Постановлению Правительства Республики Казахстан от 5 декабря 2011 года № 1459 первоначальный срок хранения изготовитель определяет еще на стадиях фармацевтической разработки. Испытания, как правило, начинаются не менее чем за полгода до передачи образцов на клинические исследования и продолжаются уже после регистрации и начала промышленного производства ЛП для подтверждения либо для корректирования установленных сроков хранения [119; 120; 121, с. 29-31; 122, с. 38-40; 123].

Для установления стабильности и сроков хранения изучаемого препарата использовали долгосрочные испытания основных параметров качества в режиме реального времени, что является достаточным основанием для установления и подтверждения оптимальных сроков хранения лекарственных средств, как при их регистрации, так и в пострегистрационный период.

Стабильность капсул «СЕДОКАПС» исследовали на трех опытно-промышленных сериях (таблица 18), полученных в ТОО «ФитОлеум», г. Есик, РК совместно с Центром практических навыков, г. Алматы, РК.

Испытания лекарственного препарата проводятся в упаковке, применяемой для хранения и реализации: первичная упаковка – банки из полиэтилентерефталата с контролем первого вскрытия, вторичная упаковка – пачка из картона гофрированного по ГОСТ 7376-89. Для стандартизации

препарата использованы фармакопейные методы [4; 5; 110; 111], а используемые методики прошли этап валидации.

Таблица 18 – Общая характеристика опытно-промышленных серий препарата

№ серии	Размер серии, шт.	Дата производства	Регламент исследования, мес
01КС0317	100	03.03.2017 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
02КС0317	100	10.03.2017 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
03КС0317	100	15.03.2017 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24

Исследование стабильности серий препарата проводится в реальном времени методом долгосрочных их испытаний, так как термолабильные субстанции природного происхождения и лекарственные формы, полученные на их основе, не подвергаются испытаниям методом ускоренного старения [119; 120; 121, с. 29-31; 122, с. 38-40]. Условия проведения долгосрочных испытаний стабильности максимально приближены к предполагаемым условиям хранения лекарственного средства в сети распределения: температура  $25\pm 2$  °С, относительная влажность  $65\pm 5$  %. В Приложениях 17, 18, 19 представлены результаты стабильности, охватывающие комплекс характеристик, полученных при физико-химических и микробиологических испытаниях. При исследовании стабильности опытно-промышленных серий капсул изучали следующие показатели качества готового продукта: описание, подлинность, однородность массы, распадаемость, микробиологическая чистота, количественное определение. Периодичность контроля образцов составляет 0, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца, что позволит подтвердить устойчивость активных компонентов во времени.

На протяжении девяти месяцев хранения в стандартных условиях лекарственный препарат «СЕДОКАПС», помещенный в первичную и вторичную упаковки, характеризуется постоянством состава во времени, а его качественные и количественные характеристики находятся в пределах регламентируемых норм. Упаковка обеспечивает надежную защиту препарата от внешних воздействий, поскольку его микробиологические характеристики в процессе хранения не изменяются и полностью соответствуют фармакопейным требованиям.

На данном этапе долгосрочные исследования стабильности продолжаются.

### **6.5 Изучение специфической фармакологической активности капсул «СЕДОКАПС»**

Изучение специфической фармакологической активности проводилась на базе Национального фармацевтического университета, кафедра фармакологии, г. Харьков, Украина, в разном соотношении доз лекарственных растительных экстрактов: пустырника, валерианы и зизифоры. Фитокапсулы 1 в соотношении

(0,05; 0,03; 0,02), фитокапсулы 2 - (0,03; 0,05; 0,02), фитокапсулы 3 в соотношении (0,04; 0,04; 0,02) [232].

Исследование было выполнено на белых крысах массой 190-220 гр. Животные были получены из вивария НФаУ и содержались в стандартных условиях на стандартном пищевом рационе в соответствии с санитарно-гигиеническими нормами [232, с. 350-351].

Целью исследования явилось фармакологическое изучение активности фитокапсул в тесте «открытое поле» [124, с. 84-87; 230- 232].

«Открытое поле» представляло собой квадратную площадку размером 60×60 см, разделенную на квадраты. В качестве оценки действия препаратов были выбраны дискретные поведенческие акты, регистрируемые хронометрически. Каждое животное тестировали однократно в течение 3 мин. Регистровали: время в центре, горизонтальную (количество пройденных квадратов) и вертикальную активность (количество вертикальных стоек), реакцию груминга (число проявлений и общую продолжительность), мочеиспускание и дефекацию (по количеству болюсов) [232, с. 350-351].

Данные тестирования обрабатывали при помощи программы Statistica 8,0. Достоверность отличий между группами сравнения оценивали по критерию Стьюдента (t) и Манна-Уитни (u) [232, с. 350-351].

Данные результатов представлены в таблице 20. Из таблицы 19 следует, что все фитокапсулы проявили выраженный седативный эффект [232, с. 350-351].

Таблица 19 - Влияние капсул на поведение крыс в тесте «Открытое поле»

Объект исследования, П=7	Время в центре, с'	Груминг с'	Дефекация, шт	Мочеиспускание, шт	Горизонтальная активность, число	Число вертикальных стоек, шт	Заглядывание
Контроль	0	13,4±4,3	3,8± 0,9	3,0±1,1	34,7±3,8	12,6±2,5	13,8±1,3
Таблетки пустырника	10,5±1,1*	4,3± 1,4*	0,6± 0,05*	0,6±0,07*	15,1±1,6*	8,2±1,6*	5,8±0,9*
Капсулы (1)	10,2±1,3*	2,3± 0,8*	0 **	0.3± 0,08**	7,5±1,3**	5,5±1,2*	2,3± 0,8**
Капсулы (2)	11,5±2,0*	3,5± 0,9*	0,5± 0,04*	0.5±0,08*	9,3±1,6**	6,3±1,5*	5,5±1,3*
Капсулы (3)	12,3±1,6*	3,8± 0,7*	0.5± 0,03*	0.6±0,09*	8,7±1,7**	7,1±1,6*	4,8±1,2*
*- достоверность различий по отношению к контролю, **- достоверность различий по отношению к препарату сравнения							

Горизонтальная активность и число вертикальных стоек в группах животных, получавших фитокапсулы, достоверно отличались от группы контроля. В группе животных, получавших таблетки пустырника также наблюдалось достоверное снижение в 2 раза активности горизонтальной и в 1,5 раза вертикальных стоек ( $p < 0,05$ ) в сравнение с контролем, что свидетельствует о снижении тревожности у животных. Наибольшую активность по данным показателям проявили фитокапсулы №1, которые в 2,0 раз ( $p < 0,05$ ) активнее

снижали горизонтальную активность и в 1,49 раза ( $p < 0,05$ ) количество вертикальных стоек [232, с. 350-351].

Изменение эмоционального напряжения в ходе эксперимента нашло отражение в изменении продолжительности и частоты груминга. Достоверное снижение груминга в исследуемых 3 опытных группах после затравки фитокапсул, в сравнении с контрольной группой, свидетельствует о снижении развития стресса и тревожно-депрессивных изменений поведения животных за счет седативного эффекта. Следует отметить, что фитокапсулы № 1 проявили более выраженное действие по сравнению с капсулами № 2 и 3 и превосходили в 2,0 раза препарат сравнения – таблетки пустырника [232, с. 350-351].

Заглядывание – тест, характеризующий исследовательскую активность животных. Из данных эксперимента следует, что фитокапсулы, проявляя седативный эффект, уменьшали число заглядываний. В группе животных, получавших капсулы № 1, эффект заглядываний был меньше, чем в других группах [232, с. 350-351]. Также под действием фитокапсул наблюдалось снижение вегетативных функций мочеиспускания и отсутствие фекальных болюсов в группе № 1, в сравнении с контрольной группой [232, с. 350-351].

Специалистами кафедры фармакологии (НФаУ, г.Харьков, Украина) на основании проведенных фармакологических исследований (Экспертное заключение) сделан вывод, что спектр психофармакологической активности разработанных фитокапсул на основе 3-х составляющих растительных экстрактов характеризуется наличием седативного эффекта. Наиболее выраженный седативный эффект проявили фитокапсулы № 1, имеющие в своём составе: пустырник – 0,05, валериану – 0,03 и зизифору – 0,02. При этом действие 2-х остальных фитокапсул было сопоставлено с действием препарата сравнения – таблетками пустырника [232, с. 350-351].

## **6.6 Технико-экономическое обоснование производства капсул «СЕДОКАПС»**

Для обоснования целесообразности запуска производственного выпуска фармацевтического средства «СЕДОКАПС» рассчитано технико-экономическое обоснование производства (таблица 20) [233].

Для налаживания выпуска новой лекарственной формы, в первую очередь, требуется фармацевтическая разработка, которая занимает от двух до пяти лет, наличие высококвалифицированных специалистов, аккредитованной лаборатории, оборудования для воспроизводства опытно-промышленных серий [197, с. 15-19]. Выбор поставщика лекарственного растительного сырья (в соответствии с законодательной базой) должен осуществляться при условии внедрения стандарта GACP. На этом этапе инвестиционные вложения (по предварительной оценке) будут составлять 16,5 млн. тенге (таблица 20) [233, 46-52].

На втором этапе требуются прямые инвестиции в основные фонды, реконструкция или строительство производственной площадки, приобретение оборудования, аренда или выкуп земельного участка (таблица 21) [233, 46-52].

Таблица 20 - Расчет инвестиционных вложений на этапе фармацевтической разработки

Название этапа	Вложения, млн.тенге					Всего
	1 этап	2 этап	3 этап	4 этап	5 этап	
1.Разработка регистрационной документации	9,7	6,8	-	-	-	16,5
1.1 Подготовительные работы	3,2	-	-	-	-	3,2
1.2 Научная работа	5,3	5,0	-	-	-	10,3
1.3 Экспертиза и государственная регистрация	1,2	1,8	-	-	-	3,0

Таблица 21 - Расчет инвестиционных вложений на этапе формирования производственной базы

Название	Минимальные инвестиции, млн.тенге	Максимальные инвестиции, млн.тенге
Реконструкция производственной площадки	4,2	19,5
Строительство производственной площадки	<b>210,6</b>	<b>460,3</b>
Оборудование	2,79	192,4
Земля (аренда) в год, (закуп семян, культивирование, сбор и т.д.)	<b>24,5</b>	<b>28,9</b>
Всего	242,09	701,1

На этом этапе минимальные инвестиции составляют 242,09 млн. тенге, максимальные – 701.1 млн. тенге. Прогнозирование объема продаж нового седативного препарата осуществлено с помощью корреляционно-регрессионного анализа на период 2018 – 2022 годы с учетом следующих показателей: объема продаж ЛС, структуры совокупных расходов, заболеваемости, индекса потребительских цен, количества населения и их доходов, степени назначений врачами нового препарата. Для оценки окупаемости проекта от фармацевтической разработки до внедрения в промышленное производство приведены прогнозные плановые объемы продаж с учетом выхода на рынки стран ближнего и дальнего зарубежья с помощью метода скользящих сумм (таблица 22) [233, 46-52].

Для дальнейшего расчета возможных поступлений от реализации нами определена предполагаемая оптовая цена для препарата «Седакапс», которая составит 560 тенге в первые два года выпуска, 597 тенге в последующие годы. Сумма может корректироваться как в большую, так и в меньшую сторону в зависимости от экономической ситуации в стране. Далее проведено моделирование предполагаемых расходов при внедрении препарата в производство (таблица 23) [233, 46-52].



Таблица 22 - Прогнозные объемы продаж препарата «СЕДОКАПС» на период до 2022 г.

Виды прогнозов	Прогнозные объемы реализации, тыс.уп.				
	2018 г	2019 г	2020 г	2021 г	2022 г
Оптимистичный прогноз	250	300	500	690	800
Наиболее реальный	200	250	370	490	620
Пессимистичный прогноз	150	210	250	350	390

Таблица 23 - Экономические расчеты стоимости одной единицы продукции

А. ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ СЕБЕСТОИМОСТЬ					1 млн. капсул	
№	Наименование	Ед. изм.	Норма расхода	Цена (тенге)	Стоимость	
<b>ОСНОВНОЕ СЫРЬЕ</b>						
1	Густой экстракт валерианы	кг	33	13000,00	429 000,00	
2	Густой экстракт пустырника	кг	55	13000,00	715 000,00	
3	Густой экстракт зизифоры	кг	22	13000,00	286 000,00	
4	Лактозы моногидрат	кг	151,8	2000,00	303 600,00	
5	Микрокристалл. целлюлоза	кг	63,8	3500,00	223 300,00	
6	Магния стеорат	кг	2,2	5000,00	11 000,00	
7	Каолин	кг	2,2	10000,00	22 000,00	
8	Капсулы (тело/крышечка)	кг	77	3000,00	231 000,00	
Итого: основное сырье					2 220 900,00	
<b>ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ</b>						
1	Контейнеры с крышечкой	шт.	20000,00	55,00	1100000	
2	Коробка с инструкцией и этикеткой	шт.	20000,00	45,00	900000	
3	Этикетка	шт.	20000,00	10,00	200000	
4	Гофра-короб	шт.	800,00	120,00	96000	
5	Фирменный скотч	шт.	2,00	800,00	1600,00	
6	Этикетка групповая	шт.	800	7	5600	
7	Амортиз. основных средств			100000	100000	
8	Другие вспомог. материалы			5000	5000	
Итого вспомогательные материалы					2 408 200,00	
<b>ДРУГИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ РАСХОДЫ</b>						
1	З\плата + отчисления				100 000,00	
2	Прочие расходы				10 000,00	
Итого других расходов					110 000,00	
<b>ВСЕГО: ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ СЕБЕСТОИМОСТЬ</b>					<b>4 739 100,00</b>	
<b>Б. ПОЛНАЯ СЕБЕСТОИМОСТЬ</b>						
Производственная себестоимость					4 739 100,00	
Административные расходы					50%	2 369 550,00
Коммерческие расходы					30%	1 421 730,00
<b>ВСЕГО: ПОЛНАЯ СЕБЕСТОИМОСТЬ</b>					<b>8 530 380,00</b>	
Полная себестоимость единицы продукции					426,52	
<b>В. РАСЧЕТНАЯ МИНИМАЛЬНАЯ ЦЕНА РЕАЛИЗАЦИИ</b>						
Полная себестоимость					8 530 380,00	
Минимальная доходность (рентабельность)					32%	2729721,60
<b>ВСЕГО: РАСЧЕТНАЯ МИНИМАЛЬНАЯ ЦЕНА</b>					<b>11 260 101,60</b>	
1 млн капсул						
Стоимость одной единицы продукции, 50 капсул в уп.					563,01	

Полная себестоимость продукции не превышает 430 тг. Минимальная расчетная цена реализации при рентабельности 32 % составляет 563 тг. Стоимость зарубежных аналогов на фармацевтическом рынке РК составляет более 1000 тг. Удешевление стоимости продукции связано с внедрением полного цикла производства фармацевтического продукта от культивирования, сбора, хранения лекарственного растительного сырья до производства лекарственного препарата в форме капсул [233, 46-52; 234].

Предполагается провести реконструкцию производства под площадку по выпуску капсул и закуп производственного оборудования. Расчитана производственная мощность выпускаемой продукции - 462200 упаковок в год (таблица 24).

Таблица 24 – Производственная мощность выпускаемой продукции

Показатель	Количество	Ед. измерения
Календарный фонд времени:	365	Дней
- выходные	100	Дней
- праздничные	20	Дней
Количество рабочих дней	245	Дней
Продолжительность одной смены	8	Часов
Продолжительность одной серии	3	Дней
Количество рабочих смен	1	Смены
Мощность за серию	20 000	Упаковок
	800	Коробок
Мощность в год	462200	Упаковок
	18488	Коробок

Провели расчет стоимости годового объема готовой продукции (капсулы в контейнере по 50 шт. в коробке вместе с инструкцией по медицинскому применению, таблица 25):

- годовой выпуск продукции в натуральном выражении, который составил 462200 единиц готовой продукции во вторичной упаковке;
- оптовая цена за одну единицу продукции - 563 тг;
- стоимость годового объема готовой продукции – 260 218 600 тг.

Таблица 25 – Общие затраты с рентабельностью и окупаемостью проекта

Общая характеристика	Расчеты
Годовой выпуск готовой продукции, ед.	462200
Себестоимость ед. продукции, тг	426,52
Оптовая цена ед. продукции, тг	563,00
Стоимость годового объема готовой продукции, тг	260 218 600
Чистая прибыль, тг	83 269 952
Окупаемость, год	3

Проведены сметные расчеты стоимости закупаемого оборудования и

реконструкции производственной площадки по ценам, указанных в прайс листах поставщиков на май 2017 г. Минимальные капитальные вложения составляют 242 млн. тг. Расчет окупаемости проекта представлен в таблице 25.

При стоимости готовой продукции 563 тг и рентабельности 32 %, окупаемость проекта составит три года [233, 46-52].

На основании проведенных исследований разработана методология производства полного цикла для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья в рамках надлежащих практик GxP (Рисунок 63), которая успешно внедрена на ТОО «ФитОлеум», Акт внедрения № 7 от 25.12. 2017 г, Приложение В.

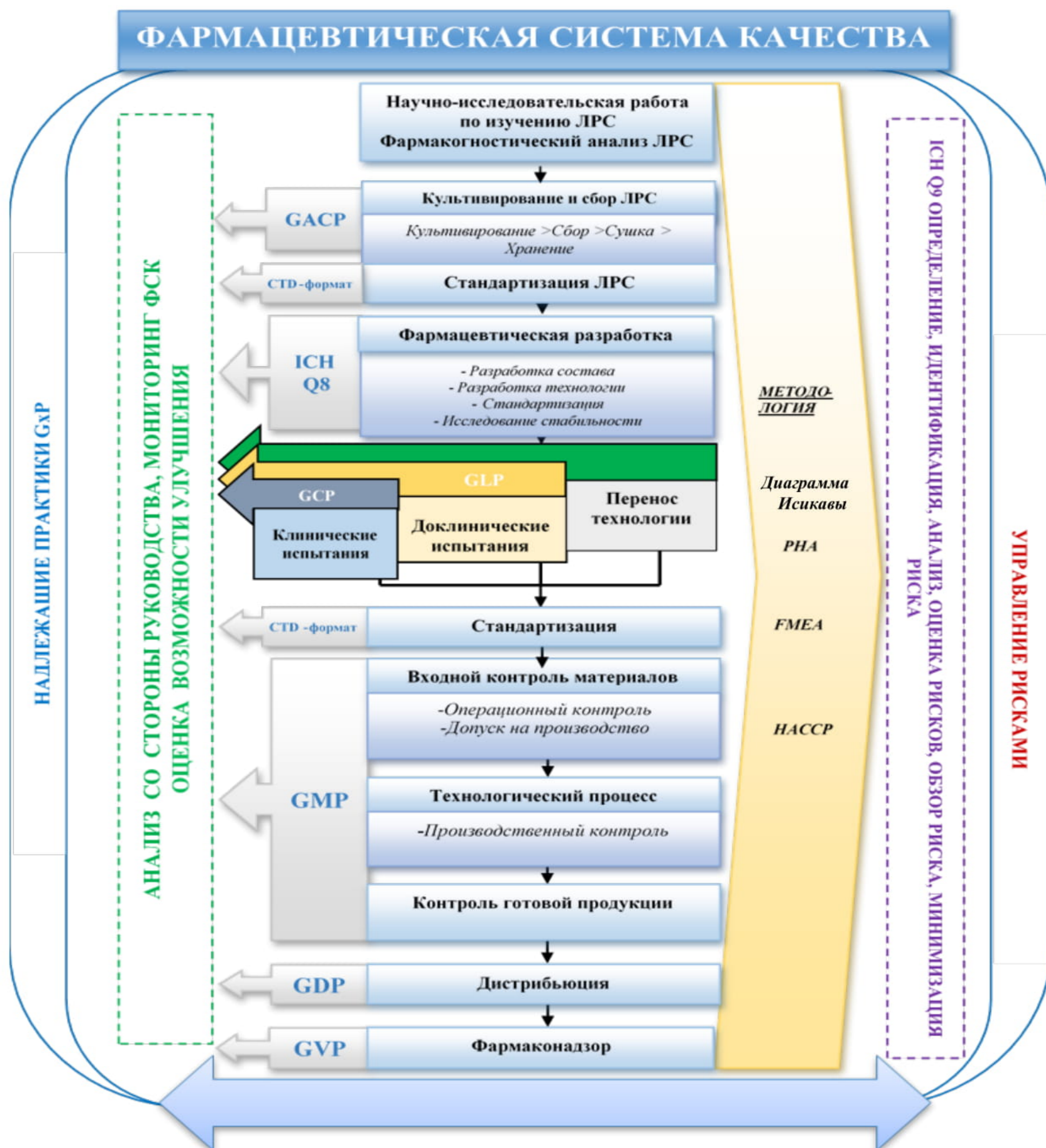


Рисунок 63 – Методология производства полного цикла для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья в рамках надлежащих практик GxP

### **Выводы по шестому разделу**

Анализ казахстанского фармацевтического рынка в сегменте лекарственных средств седативного действия на основе валерианы и пустырника показал, что их суммарное количество по состоянию на 12.10.2015 года составляет 60 наименований, из которых основную долю составляют препараты, содержащие валериану – 33 наименования (54,6%), содержащие пустырник – 19 наименований (31,3%) и комбинированные – 8 наименований. Зарубежные производители поставляют 38 наименований продукции (63,3%) рынка, что указывает на импортозависимость в этом секторе. Анализ объема продаж седативных препаратов на основе валерианы и пустырника показал рост как в денежном, так и в натуральном выражении, что подтверждает перспективность и экономическую целесообразность производства препаратов седативного действия на основе лекарственного растительного сырья.

На основании требований руководства Европейского Союза по качеству и подхода «Quality by design» разработан рациональный состав и оптимальная технология получения капсул под условным названием «СЕДОКАПС». Экспериментальные данные показали целесообразность применения в качестве наполнителей комбинацию лактозы и МКЦ в соотношении 7:3, в качестве увлажнителя – воду очищенную. Исследования физико-химических и технологических свойств гранулята в сравнительном аспекте показали, что применение антифрикционных веществ магния стеарата и каолина микронизированного улучшают текучесть, которая позволяет обеспечивать точность дозирования и гомогенность гранулометрического состава. Функциональная характеристика и технологическое назначение каолина микронизированного позволяют использовать его в качестве влагорегулятора, что обеспечивает надлежащую текучесть капсулируемой массы. На основании результатов фармацевтической разработки лекарственной формы и изучения специфической фармакологической активности капсул в тесте «открытое поле» выбран рациональный состав, в граммах:

#### *Активные вещества:*

Экстракт пустырника туркестанского, густой	0,050
Экстракт валерианы туркестанской, густой	0,030
Экстракт Зизифоры Бунге густой	0,020

#### *Вспомогательные вещества:*

Лактоза	0,136
Целлюлоза микрокристаллическая	0,058
Магния стеарат	0,003
Каолин	0,003

Разработаны критерии стандартизации и проведена оценка качества капсул «СЕДОКАПС» в соответствии с требованиями ГФ РК по таким показателям, как: описание, идентификация, однородность массы, распадаемость, растворение, количественное содержание и микробиологическая чистота. Установлено, что разработанные капсулы соответствуют регламентируемым нормам.

Для установления стабильности и сроков хранения разработанного препарата использовали долгосрочные испытания основных параметров качества в режиме реального времени. В течение девяти месяцев исследования стабильности при температуре  $25 \pm 2$  °С и относительной влажности  $65 \pm 5$  %, капсулы «СЕДОКАПС», помещенные в первичную и вторичную упаковки, характеризуются постоянством состава во времени, а его качественные и количественные характеристики находятся в пределах регламентируемых норм. Из вышеизложенного следует, что упаковка обеспечивает надежную защиту препарата от внешних воздействий, микробиологические характеристики в процессе хранения находятся в пределах фармакопейных требований. На данном этапе долгосрочные исследования стабильности продолжаются.

Изучение специфической фармакологической активности капсул «СЕДОКАПС» в тесте «открытое поле» проводилось на базе Национального фармацевтического университета, кафедра фармакологии, г. Харьков, Украина. Установлено, что спектр психофармакологической активности разработанных фитокапсул на основе 3-х составляющих растительных экстрактов характеризуется наличием седативного эффекта. Наиболее выраженный седативный эффект проявили фитокапсулы № 1, имеющие в своём составе: пустырник – 0,05, валериану – 0,03 и зизифору – 0,02.

На основании проведенных исследований по фармацевтической разработке разработаны лабораторный и опытно-промышленный регламенты, спецификации качества и проект аналитического нормативного документа на капсулы под условным названием «СЕДОКАПС»

Технико-экономическое обоснование проводилось с использованием методов маркетинговых исследований и экономико-статистических методов. Моделирование экономической эффективности внедрения на фармацевтическом предприятии ТОО «ФитОлеум» производства полного цикла капсул под условным названием «СЕДОКАПС» показало экономическую целесообразность проекта и окупаемость в течение трех лет при рентабельности 32%.

На основании проведенных исследований разработана методология производства полного цикла для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья в рамках надлежащих практик GxP, которая успешно внедрена на ТОО «ФитОлеум».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа посвящена полномасштабному изучению и стандартизации сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской, подлежащей фармацевтической разработке лекарственных средств на их основе и концепции внедрения производства полного цикла в рамках требований международных стандартов GxP. Научные исследования выполнены на базах КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, РГП «Институт ботаники и фитоинтродукции» Комитета науки Министерства образования и науки РК, Медицинском университете, г. Люблин, Польша, Национальном фармацевтическом университете, г. Харьков, Украина. Апробация технологии производства и методики контроля качества фармацевтических продуктов, их воспроизводство внедрены на фармацевтических предприятиях ПАТ «ХФЗ Красная звезда» г. Харьков, Украина и ТОО «ФитОлеум» г. Есик, РК.

Результаты анализа казахстанского фармацевтического рынка в сегменте лекарственных средств седативного действия на основе валерианы и пустырника показали импортозависимость. Положительная динамика объема продаж препаратов за период с 2012 г. по 2014 г. продемонстрировала рост как в денежном, так и в натуральном выражениях, и подтвердила увеличение спроса потребителей на растительные препараты седативного действия и, соответственно, перспективность и экономическую целесообразность отечественного производства.

Анализ литературных данных и изучение нормативно-технической документации флоры Казахстана, показали, что фармакопейные виды пустырника сердечного *Leonurus cardiaca* L. и пустырника пятилопастного *Leonurus quinquelobatus* Gilib. не произрастают в республике и являются импортным сырьем. Виды рода *Valeriana* L. не обеспечены функционирующей отечественной сырьевой базой.

Современная оценка перспектив изучения казахстанских видов рода *Valeriana* L. из семейства Валериановые *Valerianaceae* Batsch и видов рода Пустырник (*Leonurus* L.) показала, что валериана туркестанская (*Valeriana turkestanica* Sumn) и пустырник туркестанский (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian) представляют научный и практический интерес как возобновляемые источники растительного сырья. В связи с этим, культивирование валерианы туркестанской *Valeriana turkestanica* Sumn. и пустырника туркестанского *Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian расширит возможности производства отечественных фитопрепаратов седативного, анксиолитического и стресс-протекторного действия в рамках импортозамещения.

С целью обеспечения надлежащего качества растительного сырья впервые разработаны общие подходы и методология внедрения надлежащей практики культивирования и сбора исходного сырья растительного происхождения на отечественных фармацевтических предприятиях. Разработана и внедрена технология культивирования и сбора пустырника туркестанского и валерианы туркестанской на ТОО «ФитОлеум». Экспериментально установлено, что

пустырник туркестанский и валериана туркестанская устойчивы в культуре, размножаются вегетативно и семенами. В результате внедрения принципов GACP получен селекционный материал (семена пустырника туркестанского и валерианы туркестанской), позволяющий воспроизвести растения с заданным содержанием БАВ. Установлен оптимальный период для заготовки надземной части пустырника туркестанского: начало фазы бутонизации и цветения, май – июнь; для подземной части валерианы туркестанской: август - сентябрь.

По результатам внедрения разработанной методологии культивирования и сбора согласованы и утверждены стандартные операционные процедуры по культивированию и сбору пустырника туркестанского и валерианы туркестанской в соответствии с требованиями GACP на производственной базе ТОО «ФитОлеум», Акт внедрения № 1 от 17.05.2015 г.

Впервые проведен полномасштабный фармакогностический анализ травы пустырника туркестанского. Установлены отличительные макроскопические и микроскопические признаки для проведения идентификации и подтверждения качества сырья. Фитохимические исследования сырья травы пустырника туркестанского выявили и идентифицировали 16 соединений: впервые обнаружены лавандулифолизид, вербаскозид, 3-О-кемпферол рутинозид. Полученные результаты использованы для стандартизации сырья травы пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian), семейства Яснотковых (*Lamiaceae*), разработана спецификация качества и АНД на сырье «Пустырника туркестанского трава». Впервые проведена государственная регистрация лекарственного растительного сырья «Пустырника туркестанского трава», Регистрационное удостоверение МЗСР РК № N003209 от 29.07.2016 года, утвержденное Приказом Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности.

Впервые проведен комплексный фармакогностический анализ корневищ с корнями валерианы туркестанской, установлены отличительные макроскопические и микроскопические признаки для проведения идентификации и подтверждения качества сырья.

Впервые проведен фитохимический анализ подземных частей валерианы туркестанской в сравнительном аспекте с валерианой лекарственной. Установлено, что содержание биологически активных веществ (валереновой кислоты и ее производных) в валериане туркестанской соответствует фармакопейным требованиям, а содержание ацетоксивалереновой кислоты в валериане туркестанской превышает в три раза показатели валерианы лекарственной. Разработаны критерии качества и проведена стандартизация сырья корневищ с корнями валерианы туркестанской в соответствии с требованиями ГФ РК.

Валидационная оценка методик контроля качества сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской, проведенная в полном объеме, подтвердила пригодность и правильность методик и достоверность полученных результатов.

Результаты сравнительного анализа культивируемых видов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской с их дикорастущими видами в

рамках проведения стабильности показали, что за исследуемый период, качественный состав БАВ сопоставим в сравниваемых видах растений, количественное содержание БАВ культивируемого пустырника туркестанского и валерианы туркестанской не уступают дикорастущим видам и находятся в пределах регламентируемых норм. В соответствии с требованиями нормативных документов и свойствами сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской научно обоснована упаковка и условия хранения, которые обеспечивают сохранность биологически активных веществ: для пустырника туркестанского температура не выше 25 °С, для корневищ с корнями валерианы туркестанской не выше 18 °С, и относительной влажности не выше 50 %.

Для эффективного управления технологическим процессом экстрагирования установлены фармако-технологические параметры сырья травы пустырника туркестанского и корневищ с корнями валерианы туркестанской. Сравнительный анализ зависимости выхода экстрактивных веществ от степени измельчения сырья показал, что приемлемым является размер частиц 3-5 мм, при котором наблюдается полное смачивание сырья и оптимальный выход экстрактивных веществ.

Теоретически обоснован и разработан методологический подход технологии экстрагирования биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья. Разработанный алгоритм получения экстрактов включает как переменные, так и постоянные факторы, влияющие на физико-химические характеристики извлекаемых биологических веществ, таких, как селективность экстрагента, фитохимический состав, фармако-технологические параметры сырья и методы экстрагирования. Все эти составляющие обеспечили оптимальность процесса экстрагирования и качество конечного продукта.

Проведен анализ рисков при производстве растительных лекарственных средств, установлены основные факторы: исходное растительное сырье, технологический процесс, контроль качества, помещения, оборудования, персонал. С целью минимизации рисков разработан алгоритм фармацевтической разработки растительных лекарственных средств: суммарных экстрактов и комбинированных препаратов с экстрактами.

На основании разработанной методологии с учетом установленных рисков создана технология получения экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской. Установлены показатели качества готовых продуктов в соответствии с фармакопейными требованиями, разработаны спецификации качества и АНД.

Сравнительная характеристика получения экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской и оценка критериев эффективности процесса, экспериментально подтвердила метод дробной мацерации как оптимальный для пустырника туркестанского; метод перколяции – для валерианы туркестанской. Новизна подтверждена патентом на полезную модель № 1763 «Способ получения экстракта жидкого из пустырника туркестанского», зарегистрированными в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 04.10.2016 г.



Результаты валидации технологического процесса получения экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской подтвердили успешность переноса технологии в опытно-промышленные масштабы на фармацевтическом предприятии ТОО «ФитОлеум, Акт внедрения № 3 от 30.10.2015 г., Акт внедрения № 4 от 11.11.2015 г.

Результаты исследования стабильности экстрактов установили срок и условия хранения - 24 месяца при температуре не выше 15 °С и относительной влажности не выше 65 %. В рамках исследуемого периода все показатели качества соответствовали требованиям спецификации стабильности и находились в пределах регламентируемых норм.

Результаты доклинических испытаний острой и подострой токсичности установили, что экстракты валерианы туркестанской и пустырника туркестанского относятся к малотоксичным веществам (V класс токсичности), что подтверждает возможность их использования в качестве активной фармацевтической субстанции при разработке новых лекарственных форм.

На основании требований руководства Европейского Союза по качеству и подхода «Quality by design» разработан рациональный состав и оптимальная технология получения капсул под условным названием «СЕДОКАПС», новизна подтверждена Заявкой на изобретение № 2017/0363.1 от 28.04.2017 года «Лекарственный препарат, обладающий седативным действием». Экспериментальные данные подтвердили целесообразность применения активных и вспомогательных веществ в составе капсул, в граммах:

*Активные вещества:*

Экстракт пустырника туркестанского, густой	0,050
Экстракт валерианы туркестанской, густой	0,030
Экстракт Зизифоры Бунге густой	0,020

*Вспомогательные вещества:*

Лактоза	0,136
Целлюлоза микрокристаллическая	0,058
Магния стеарат	0,003
Каолин	0,003

Разработаны критерии стандартизации и проведена оценка качества капсул «СЕДОКАПС» в соответствии с требованиями ГФ РК по таким показателям, как: описание, идентификация, однородность массы, распадаемость, растворение, количественное содержание и микробиологическая чистота. Установлено, что разработанные капсулы соответствуют регламентируемым нормам нормативных документов.

В результате проведенных исследований разработаны лабораторный и опытно-промышленный регламенты, спецификация качества и АНД на препарат «СЕДОКАПС», капсулы.

Проведена апробация технологии производства и методик контроля качества капсул под условным названием «СЕДОКАПС» на фармацевтическом заводе ПАО «ХФЗ «Красная звезда» г. Харьков, Украина, Акт апробации № б/н от 19.04.2017 г.

Для подтверждения стабильности и установления срока хранения препарата «СЕДОКАПС» проводятся долгосрочные испытания трех опытно-промышленных серий по основным показателям качества. В течение периода испытаний стабильности при температуре  $25 \pm 2$  °С и относительной влажности  $65 \pm 5$  % качественные и количественные характеристики находятся в пределах регламентируемых норм.

Моделирование экономической эффективности внедрения на фармацевтическом предприятии ТОО «ФитОлеум» производства полного цикла капсул под условным названием «СЕДОКАПС» показало экономическую целесообразность проекта и окупаемость в течение трех лет при рентабельности 32%.

На основании проведенных исследований разработана методология производства полного цикла для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья в рамках надлежащих практик GxP, которая успешно внедрена на ТОО «ФитОлеум», Акт внедрения № 7 от 25.12.2017 г.

Таким образом, в результате последовательного решения поставленных задач впервые разработана методология производства полного цикла отечественных фитопрепаратов в рамках GxP и представлены конструктивные решения по надлежащей разработке лекарственной формы капсул «СЕДОКАПС» на основе экспериментально полученных экстрактов из лекарственного сырья травы пустырника туркестанского и корневищ с корнями валерианы туркестанской.

Создание и внедрение безопасных конкурентоспособных импортозамещающих лекарственных средств на основе собственной возобновляемой сырьевой базы будет способствовать успешной реализации Национальной политики лекарственного обеспечения и Стратегического плана Министерства Здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 г.г.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ

Достиженные результаты в рамках выполнения исследований по теме диссертации «Методологические аспекты получения экстрактов валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.), пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kurgian) и разработка лекарственных форм на их основе» имеют прикладное значение и могут быть рекомендованы отечественным производителям.

- результаты полномасштабных исследований пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kurgian), валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn) включить в Государственную Фармакопею РК и Фармакопею ЕАЭС. Государственная регистрация в Республике Казахстан – «Пустырника туркестанского трава», регистрационное удостоверение РК-ЛС-5№022301, дата государственной регистрации 29.07.2016 г., действительно до 29.07.2021 г.

- разработанную методологию производства полного цикла фитопрепаратов в рамках надлежащих практик GxP рекомендовать отечественным производителям для выпуска безопасных, качественных и конкурентноспособных лекарственных средств;

- технологию надлежащего культивирования, заготовки и хранения лекарственного растительного сырья рекомендовать к фитоинтродукции в РК;

- технологию получения экстрактов с учетом возможных рисков и их минимизации рекомендовать как пусковой проект для отечественных производителей, выпускающих растительные фармацевтические субстанции;

- фармацевтическую разработку препарата под условным названием «СЕДОКАПС» рекомендовать для надлежащего проведения доклинических и клинических исследований в соответствии с требованиями Приказа МЗ СР РК «Об утверждении Правил проведения доклинических исследований, требования к доклиническим базам» от 29 мая 2015 г. № 415 и Приказа МЗ РК «Об утверждении Правил проведения клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» от 19 ноября 2009 г. № 744 заинтересованным организациям.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Sermukhamedova O.V., Sakipova Z.B., Ternynko I.I., Gemedzhieva N.G. Representatives of motherwort genus (*Leonurus* spp.): Aspects of pharmacognostic features and relevance of new species application // *Acta Poloniae Pharmaceutica*. – 2017. – Vol.74, №1. – P. 31-40.
- 2 Омарова Р.А., Сермухамедова О.В., Сакипова З.Б., Кесикова А.А., Евтушенко Е.Н., Датхаев У.М. Обзор казахстанского рынка лекарственных средств растительного происхождения // *Фармация Казахстана*. – 2015. – №6. – С. 7-12.
- 3 Сермухамедова О.В., Елемесов С., Сакипова З.Б. Обзор по лекарственным растениям *Leonurus turkestanicus*, *Valeriana turkestanica* // Тезисы докл. II Всероссийская научно-практическая конф. с международным участием «Инновации в здоровье нации». – Санкт-Петербург, 2014. – С. 574-576.
- 4 European pharmacopoeia. – 7rd ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2009. – 1777 p.
- 5 Государственная Фармакопея Республики Казахстан: в 3 т. – Алматы: Издательский дом «Жибек Жолы», 2009. – Т. 2. – 804 с.
- 6 Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 3 т. – Минск: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», 2009. – Т. 3. – 1345 с.
- 7 Державна Фармакопея України. Держ. п–во “Науково–експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид., допов. 2. – Х. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.
- 8 Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. МЗ СССР. – 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1989. - Вып. 2. – 400 с.
- 9 The United States Pharmacopoeia. - USP 32 - NF 27. - Washington: The United States Pharmacopoeial Convention, 2009. – 815 p.
- 10 Данилов С.А., Штрыголь С.Ю., Степанова С.И. Пустырник: фитохимические особенности и новые грани фармакологических свойств // *Провизор*. – 2011. - №9 // [http://www.provisor.com.ua/archive/2011/N09/pust\\_0911.php](http://www.provisor.com.ua/archive/2011/N09/pust_0911.php) 01.05.2015.
- 11 Цѣлебныя силы природы. Полный цѣлебный травникъ или подробное описание отечественныхъ лекарственныхъ растений, ихъ дѣйствія, сбора, хранения, приготовления и употребленія при врачеваніи болезней. – Санктпетербургъ: Вѣ типографіи Скарятина, 1871. – 416 с.
- 12 Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 656 с.
- 13 Самылина И.А. Лекарственные растения Государственной фармакопеи. Фармакогнозия / под. ред. И.А. Самылиной, В.А. Северцова. - М.: АНМИ, 2003. – 534 с.
- 14 Миронов В.А. Золотая книга народной медицины: энцикл. – М.: «Звонница – МГ»; «РИПОЛ КЛАССИК», 2000. – 736 с.

- 15 Кузнецов М.А., Резникова А.С. Сказания о лекарственных растениях – М.: Медицина, 1992. – 272 с.
- 16 Chevallier A. The encyclopedia of medicinal plants. – London: Dorling Kindersley, 1996. – 227 p.
- 17 Кьосев Г.А. Полный справочник лекарственных растений. – М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. – 992 с.
- 18 Мазнев Н.И. Энциклопедия лекарственных растений. - М.: Мартин, 2004. – 496 с.
- 19 Вайс Р.Ф., Финдельман Ф. Фитотерапия: рук. / пер. с нем. – М.: Медицина, 2004. – 552 с.
- 20 The Plant List: database // Leonurus. Version 1.1 // <http://www.theplantlist.org>. 03.04.2015.
- 21 Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР / под ред. П.С. Чиков. – М., 1983. – 292 с.
- 22 Губанов И.А., Киселёва К.В., Новиков В.С., Тихомиров В.Н. Иллюстрированный определитель растений Средней России. – М.: Т-во научных изданий КМК, Ин-т технологических исследований, 2004. – Т. 3. – 129 с.
- 23 Маевский П.Ф. Флора средней полосы европейской части России. - М.: Т-во научных изданий КМК, 2006. – 436 с.
- 24 Яковлев Г.П. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия / под ред. Г.П. Яковлев и К.Ф. Блиновой – СПб.: СпецЛит, 2004. – 756 с.
- 25 Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах. – Женева: Изд-во ВОЗ, 2010. – 233 с.
- 26 Вермейлен Н. Полезные травы. Иллюстрированная энциклопедия // Пустырник обыкновенный / пер. с англ. Б.Н. Головкина. – М.: Лабиринт Пресс, 2002. – 320 с.
- 27 Bernatoniene J., Kopustinskiene D., Jakstas V. et al. The effect of Leonurus cardiaca herb extract and some of its flavonoids on mitochondrial oxidative phosphorylation in the heart // *Planta Med.* – 2014. – Vol. 80, №7. – P. 525-532.
- 28 Jafari S., Moradi A., Salaritabar A., Hadjiakhoondi A., Khanavi M. Determination of Total Phenolic and Flavonoid Contents of Leonurus cardiaca L. in Compare with Antioxidant Activity // *Research Journal of Biological Sciences.* – 2010. - Vol. 5, №7. – P. 484-487.
- 29 Kuchta K., Ortwein J., Hennig L., Rauwald H.W. H-qNMR for direct quantification of stachydrine in Leonurus japonicus and L. cardiac // *Fitoterapia.* - 2014. – Vol. 96. – P. 8-17.
- 30 Kuchta K., Volk R.B., Rauwald H.W. Stachydrine in Leonurus cardiaca, Leonurus japonicus, Leonotis leonurus: Detection and quantification by instrumental HPTLC and 1H-qNMR analyses // *Die Pharmazie.* – 2013. – Vol. 68, №7. – P. 534–40.
- 31 Weinges K., Kloss P., Henkels W. D. Natural products from medicinal plants. XVII. Picroside-II, a new 6-vanilloyl-catapol from Picrorhiza kurooa Royle and Benth // *Justus Liebigs Annalen der Chemie.* – 1973. – №4. – P. 566.

- 32 Tan N.H., Zhou J. Plant cyclopeptides // Chem. Rev. – 2006. – №106. – P. 840 - 895.
- 33 Wojtyniak K., Szymański M., Matławska I. *Leonurus cardiaca* L. (motherwort): a review of its phytochemistry and pharmacology // Phytother. Res. – 2013. – Vol. 27, №8. – P. 1115-1120.
- 34 Janicsak G.K., Veres A., Kakasy Z., Mathe I. Study of the oleanolic and ursolic acid contents of some species of the Lamiaceae // Biochemical Systematics and Ecology. – 2006. – Vol. 34, №5. – P. 392-396.
- 35 Mnonopi N., Levendal R.A., Davies-Coleman M.T., Frost C.L. The cardioprotective effects of marrubiin, a diterpenoid found in *Leonotis leonurus* extracts // J. Ethnopharmacol. – 2011. – Vol. 138, №1. – P. 67-75.
- 36 Popoola O.K., Elbagory A.M., Ameer F., Hussein A.A. Marrubiin // Molecules. – 2013. – Vol. 18, №8. – P. 9049-9060.
- 37 Miłkowska-Leyck K., Filipek B., Strzelecka H. Pharmacological effects of lavandulifolioside from *Leonurus cardiac* // Journal of Ethnopharmacology. – 2002. – Vol. 80, №1. – P. 85-90.
- 38 Agnihotri V.K., ElSohly H.N., Smillie T. et al. New labdane diterpenes from *Leonurus cardiaca* // Planta Med. – 2008. – Vol. 74, №10. – P. 1288-90.
- 39 Giang P.M., Son P.T., Matsunami K., Otsuka H. New bis-spirolabdane-type diterpenoids from *Leonurus heterophyllus* // Sw. chemical & pharmaceutical bulletin. – 2005. – Vol. 53. – P. 1475 - 1479.
- 40 Mockute D., Bernotiene G., Judzentiene A. Stor age-induced changes in essential oil composition of *leonurus cardiaca* L plants growing in vilnius and of commercial herbs // Chimija. – 2005. – Vol. 16, №2. – P. 29-32.
- 41 Morteza-Semnani K., Saeedi M., Akbarzadeh M. The essential oil composition of *Leonurus cardiaca* // J. of Essential Oil Research. – 2008. – Vol. 20. – P. 107-109.
- 42 Yang H, Zhou Q., Peng Ch. et al. Coumarins from *Leonurus japonicus* and their anti-platelet aggregative activity // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 2014. – Vol. 39, №22. – P. 4356-4359.
- 43 Tahmouzi S., Ghodsi M. Optimum extraction of polysaccharides from motherwort leaf and its antioxidant and antimicrobial activities // Carbohydr. Polym. – 2014. – Vol. 112, №4. – P. 396-403.
- 44 Pang S., Tsuchiya S., Horie S. et al. Enhancement of Phenylephrine-Induced Contraction in the Isolated Rat Aorta With Endothelium by H<sub>2</sub>O-Extract From an Oriental Medicinal Plant *Leonuri herba* // Japanese Journal of Pharmacology. – 2001. – Vol. 86, №2. – P. 215-222.
- 45 Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Makarov V.G. et al. Effect of *Leonurus cardiaca* oil extract in patients with arterial hypertension accompanied by anxiety and sleep disorders // Phytotherapy Research. – 2011. – Vol. 25, №4. – P. 540-543.
- 46 Brenyo A., Aktas M.K. Review of complementary and alternative medical treatment of arrhythmias // Am. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 113, №5. – P. 897-903.
- 47 Guo W., Zhang Ch., Liao Y.-L. et al. Effect of *Leonurus stachydrine* on myocardial cell hypertrophy. // Zhong Yao Cai. – 2012. – Vol. 35, №6. – P. 940.

- 48 Babushkina A.V. Combination Drug Therapy Kratal in Cardiovascular Disease // Practitioners. – 2010. – Vol. 78, №4. – P. 6-9.
- 49 Zhu Y.Z., Huang S.H., Tan B. et al. Antioxidants in Chinese herbal medicines: a biochemical perspective // Natural Product Reports. – 2004. – Vol. 21. – P. 478-489.
- 50 Sun S., Yin Y., Yin X. et al. Anti-oxidative stress effects of Herba Leonuri on ischemic hearts // Life Sciences. – 2005. – Vol. 76. – P. 3043-3056.
- 51 Bernatoniene J., Kucinskaite A., Masteikova R. et al. The comparison of anti-oxidative kinetics in vitro of the fluid extract from maidenhair tree, motherwort and hawthorn // Acta Pol. Pharm. – 2009. – Vol. 66, №4. – P. 415-421.
- 52 Mao F., Zhang L., Cai M.-H. et al. Leonurine hydrochloride induces apoptosis of H292 lung cancer cell by a mitochondria-dependent pathway // Pharm. Biol. – 2015. – Vol. 53, №11. – P. 1684-1690.
- 53 Большакова И.В., Лосовская Е.Л., Сапежницкий И.И. Фотосенсибилизирующая и фотопротекторная способность экстрактов, выделенных из ряда лекарственных растений // Биофизика. – 1997. – №42. – С. 926 - 932.
- 54 Song X., Wang T., Zhang Z. et al. Leonurine exerts anti-inflammatory effect by regulating inflammatory signaling pathways and cytokines in LPS-induced mouse mastitis // Inflammation. – 2015. – Vol. 38, №1. – P. 79-88.
- 55 Ali M.S., Ibrahim S.A., Jalil S., Choudhary M.I. Ursolic acid: a potent inhibitor of superoxides produced in the cellular system // Phytother. Res. – 2007. – Vol.21, №6. – P. 558 - 561.
- 56 Chen H-yu., Huang B., Lin Yi H. et al. Identifying Chinese herbal medicine for premenstrual syndrome: implications from a nationwide database // BMC Complement Altern. Med. – 2014. – Vol. 14. - P. 206.
- 57 Boer de H.J., Cottingtingde C. Medicinal plants for women's healthcare in southeast Asia: a meta-analysis of their traditional use, chemical constituents, and pharmacology // J. Ethnopharmacol. – 2014. – Vol. 151, №2. – P. 747-767.
- 58 Chen L.C., Wang B.R., Chen I.C., Shao C.H. Use of Chinese herbal medicine among menopausal women in Taiwan // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2010. – Vol. 109, №1. – P. 63-66.
- 59 Lans C., Turner N., Brauer G., Khan T. Medicinal plants used in British Columbia, Canada for reproductive health in pets // Prev. Vet. Med. – 2009. – Vol. 90, №3-4. – P. 268-273.
- 60 Ахмедов Р.Б. Растения - твои друзья и недруги. – Уфа: Китап, 2006. – 313 с.
- 61 Государственный Реестр лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Республики Казахстан, 2014 // [http://www.adilet.zan.kz/category/Gosudarstvennyi\\_reestr](http://www.adilet.zan.kz/category/Gosudarstvennyi_reestr) 10.12.2014.
- 62 Государственный реестр лекарственных средств, 2014 // <http://grls.rosminzdrav.ru> 10.12.2014.
- 63 Государственный Реестр лекарственных средств в Украине. - 2014. // <http://www.drlz.kiev.ua> 10.12.2014.

- 64 VIDAL Казахстан. Справочник лекарственных препаратов (Русский). - 2014 // <http://www.vidal.kz> 10.12.2014.
- 65 Компендиум 2014 Лекарственные препараты. Специализированное медицинское интернет-издание для врачей, провизоров, фармацевтов, студентов медицинских и фармацевтических вузов, Морион. – Киев, 2014 // <http://compendium.com.ua> 10.12.2014.
- 66 Абдулина С.А. Список сосудистых растений Казахстана / под ред. Р.В. Камелина. – Алматы, 1999. – 187 с.
- 67 Грудзинская Л.М., Есимбекова М.А., Гемеджиева Н.Г., Мукин К.Б. Дикорастущие полезные растения Казахстана (каталог). – Алматы, 2008. – 100 с.
- 68 Байтенов М.С. Флора Казахстана: в 2 т / под ред. И.О. Байтулин. – Алматы: Ғылым, 1999. – Т.1. – 400 с.; 2001. – Т. 2. – 280 с.
- 69 Gemedjieva N., Teixeira da Silva Jaime A., Ryabushkina N. Representation of Endemics in Floristic Subprovinces of Kazakhstan // *The Asian and Australasian Journal of Plant Science and Biotechnology*. – 2010 – Vol. 4. – P. 56-63.
- 70 Павлов Н.В. Флора Казахстана: в 9 т. - Алма-Ата: Академия наук Казахской ССР, 1964. – Т. 7. – 497 с.
- 71 Грудзинская Л.М., Гемеджиева Н.Г., Нелина Н.В., Каржаубекова Ж.Ж. Аннотированный список лекарственных растений Казахстана: справочное издание. – Алматы, 2014. - С. 146-147.
- 72 Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений Казахстана / под научной ред. Кукунова М.К. – Алматы: Ғылым, 1994. – 167 с.
- 73 Аталыкова Ф.М. Полезные растения хребта Западный Тарбагатай и их рациональное использование: автореф. ... канд. биол. наук. – Душанбе, 1986. – 23 с.
- 74 Кукунов М.К., Аверина В.Ю. Распространение и запасы лекарственных растений в западных отрогах Тянь-Шаня, в Изучение лекарственных растений Казахстана. - Алма-Ата, 1988. - 167 с.
- 75 Ходжиматов М. Дикорастущие лекарственные растения Таджикистана. – Душанбе: Главная научная редакция Таджикской Советской Энциклопедии, 1989. – 368 с.
- 76 Халматов Х.Х. Дикорастущие лекарственные растения Узбекистана. – Ташкент: Медицина УзССР, 1964. – 280 с.
- 77 Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство Яснотковые. – Спб.: Наука, 1993. – 349 с.
- 78 Eisenman S.W., Struwe L., Zaurov D.E. In Medicinal Plants of Central Asia: Uzbekistan and Kyrgyzstan. - New York; USA; Heidelberg, Germany; Dordrecht; The Netherlands; London, UK: Springer, 2013. – 340 p.
- 79 Лекарства из растений / под ред. Н.Д. Беклемишева. – Алматы: Мектеп, 2002. – 56 с.
- 80 Жизнь растений. Цветковые растения: в 6 т. / под ред. акад. А.Л. Тахтаджяна. - М.: Просвещение, 1981. – Т.5, ч. 2. – С. 378-382.



81 Горбунов Ю.Н. Валерианы флоры России и сопредельных государств. Морфология, систематика, перспективы использования. – М.: Наука, 2002. – С. 3-57; 83; 207.

82 Цельные растения для жизни «Экофабрика СТАРОСЛАВ» // <http://www.staroslav.ru/> 15.01.2015.

83 Информационный портал по садоводству, цветоводству и ландшафтному дизайну // <http://www.greeninfo.ru/> 03.02.2015

84 Отчет оценки *Valeriana Officinalis* Комитета по лекарственной продукции растительного происхождения (The Committee on Herbal Medicinal Products/НМРС). Европейское агентство лекарственных средств. Оценка лекарственных средств, предназначенных для применения человеком. – Электронное издание. - Лондон, 2007. - Док: ЕМЕА/КП ЛР/16739/2006.

85 Чирков А.И., Серый В.С. Лекарственные сборы. – М.: Медицина, 1993. - С. 40-57.

86 Сермухамедова О.В., Сакипова З.Б., Гемеджиева Н.Г., Тернинко И.И., Ибрагимова Л.Н. Обзор современного состояния изученности казахстанских видов *P. Valeriana L. (Valerianaceae Batsch)* // Вестник Карагандинского университета. Серия Биология. Медицина. География. – 2017. - №2 (86). – С. 78-88.

87 Бурмистров А.Н., Никитина В.А. Медоносные растения и их пыльца: Справочник. – М.: Росагропромиздат, 1990. – С. 29.

88 Современная фитотерапия / под. ред. В. Петкова. – София: Медицина и физкультура, 1988. –358 с.

89 Мацку Я., Крейча И. Атлас лекарственных растений. – Братислава: Издательство словацкой академии наук, 1972. – 368 с.

90 Сермухамедова О.В., Сакипова З.Б., Тернинко И.И. Изучение углеводного состава отдельных эфиромасленичных растений // Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясының хабаршысы. - 2014. - №3 (68) - С. 132-134.

91 Фурса Н.С. Изучение состава эфирного масла свежих и высушенных корневищ с корнями валерианы лекарственной // Фармация. – 2013. – №8. – С. 7-9.

92 Фурса Н.С. Изучение элементного состава валерианы лекарственной // Фармация. – 2012. - №5. - С. 18-21.

93 Фурса Н.С., Парфенов А.А., Шкроботько П.Ю. Возможности обнаружения, количественного определения основных действующих веществ и прогноза на их основе седативного эффекта сырья валерианы, его лекарственных форм заводского и аптечного приготовления // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – 2007. – № 2. – С. 319-322.

94 Шкроботько П.Ю., Ткачёв А.В., Юсубов М.С., Белоусов М.В., Фурса Н.С. Валериана лекарственная: компонентный состав летучих веществ листьев в окрестностях г. ярославля и в окрестностях г. Запорожья // Российский медико – биологический вестник им. Академика И.П. Павлова. – 2010. – Т. 18, №2. – С. 141-150.

95 Головкин Б.Н., Руденская Р.Н., Трофимова И.А., Шретер А.И. Биологически активные вещества растительного происхождения // В 3 т. – М.: Наука, 2001. – Т. 1. – С. 86; 92; 93; 95.

96 Шкробатько П.Ю., Агафонов В.А., Фурма Н.С. Изучение аминокислотного состава отдельных видов из разных секций и подсекций рода валериана // Вестник ВГУ, серия химия, биология, фармация. – 2008. – №2. – С. 159.

97 Дикорастущие полезные растения России / отв. ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. – СПб.: Издательство СПХФА, 2001. – С. 560–561.

98 Donath F. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality // *Pharmacopsychiatry*. – 2000. – №33. – P. 47-53.

99 Schulz H., Stolz C., Muller J. The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study // *Pharmacopsychiatry*. – 1994. – №27. – P. 147-151.

100 Pomerantz J.M. Risk Versus Benefit of Benzodiazepines // *Psychiatric Times*. – 2007. – Vol. 24, №7. – P. 312.

101 Чиков П.С. Лекарственные растения. – Изд. 4-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – С. 77–81.

102 Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Часть 1 – Семейства Lysorodiaceae – Ephedraceae, часть 2 – Дополнения к 1–7 томам. – СПб.: Мир и Семья, 1996. – 272 с.

103 Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Семейства Caprifoliaceae – Lobeliaceae / отв. ред. А.Л. Буданцев. – СПб.; М.: Товарищество научных изданий КМК, 2011. – Т. 4. – С. 32.

104 Czerepanov S.K., Komarov V.L. Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences. Vascular Plants of Russia and Adjacent States (The Former USSR). – New York: Cambridge University Press, 1995. – 494 p.

105 Красная книга Казахстана. - Изд. 2-е, перер. и доп. Растения. – Астана: ТОО «АртPrintXXI», 2014. – Т. 2. – 237 с.

106 Флора Казахстана. – Алма-Ата: Издательство «НАУКА», 1965. – Т. 8. – С. 247–252.

107 WHO Guidelines on Good Practice for the cultivation and harvesting (GACP) of medicinal plants. – Geneva: World Health Organization, 2003. – P. 9-21.

108 Терехин А.А., Вандышев В.В. Технология возделывания лекарственных растений: учеб. пособие. – М.: РУДН, 2008. – С. 82-86; 144-147.

109 Парламентские слушания по вопросам лекарственного обеспечения и развития фармацевтической отрасли, Мажилис Парламента РК. – Астана, 2017 // <http://портал.ratel.kz>. 01.10.2017.

110 Государственная Фармакопея Республики Казахстан // В 3 т. – Алматы: Издательский дом «Жибек Жолы», 2014. – Т. 3. – 872 с.

111 Государственная Фармакопея Республики Казахстан // В 3 т. – Алматы: Издательский дом «Жибек Жолы», 2008. – Т. 1. – 592 с.

- 112 Чуешов В.И., Гладух Е.В., Сайко И.В. и др. Технология промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. завед. / пер. с укр.: в 2 ч. – Винница: Нова Книга, 2014. – Ч. 1. - 696 с.
- 113 Чуешов В.И., Гладух Е.В., Сайко И.В. и др. Технология промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. завед. / пер. с укр.: в 2 ч. – Винница: Нова Книга, 2014. – Ч. 2. – 664 с.
- 114 Фурст Г.Г. Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей. – М.: Наука, 1979. – 154 с.
- 115 Вехов В.Н., Лотова Л.И., Филин В.Р. Практикум по анатомии и морфологии высших растений. – М.: МГУ, 1980. – 560 с.
- 116 Пермяков А.И. Микротехника. – М., 1988. – С. 11-18; 28-29.
- 117 Барыкина Р.П., Веселова Т.Д., Девятов А.Г. и др. Справочник по ботанической микротехнике (Основы и методы). – М.: МГУ, 2004. – 312 с.
- 118 Sermukhamedova O.V., Gladukh Ie.V. Anatomic–morphological study of plant raw material of turkestan valerian // Збірник тез наукових робіт Учасників Міжнародної Науково-практичної конференції «Актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку» – Одеса, 2017. – С. 8-14.
- 119 ICH Q1A(R2). Stability Testing of New Drug Substances and Products. - 2nd edion. – Geneva: ICH, 2003. – 25 p.
- 120 ICH Q1. Изучение стабильности. Группа компании ВИАЛЕК. - 2015 // <http://www.vialek.ru> 10.10.2016
- 121 Тулегенова А.У. Некоторые аспекты испытания стабильности лекарственных средств (Сообщение 1) // Фармация Казахстана. - 2006. - №3. - С. 29-31.
- 122 Тулегенова А.У. Некоторые аспекты испытания стабильности лекарственных средств (Сообщение 2) // Фармация Казахстана. - 2006. - №4. - С.38-40.
- 123 Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. изд. 2-ое., перер. и доп. - М.: Медицина, 2005. - 832 с.
- 124 Прагина Л.Л., Иноземцем А.Н., Тушмалова Н.А. Влияние вновь синтезированных психотропных препаратов на поведение крыс в «открытом поле» // Биологические науки. – 1992. – №6. – С. 84-87.
- 125 Sermukhamedova O.V., Sakipova Z.B., Basargina YU.G. Implementation of good principles of cultivation and gathering of medicinal plant raw materials of turkestan motherwort and turkestan valerian in the Republic of Kazakhstan // Вестник АТУ. – 2017. – Вып. 1, №114. – С. 78-83.
- 126 Фармакогнозия. Атлас / под ред. Н.И.Гринкевич, Е.Я.Ладыгиной. – М.: Медицина, 1989. – С. 376-380.
- 127 Sermukhamedova O., Wojtanowski K.K., Widelski J. et al. Metabolic Profile of and Antimicrobial Activity in the Aerial Part of *Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz. et Kuprian. from Kazakhstan // J AOAC Int. – 2017. – Vol. 100, №6. – P. 1700-1705.

128 Сермухамедова О.В., Сакипова З.Б., Тернинко И.И. Использование хроматографических методов в подборе маркерных соединений для стандартизации растительного сырья // *Farmatsevtika Jurnalı* «Фармацевтический журнал». – 2014. – №4. – С. 36-40.

129 Сермухамедова О.В. Разработка критериев идентификации травы пустырника туркестанского // *Proceedings of conference: матер. III Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. уч. «Инновации в здоровье нации»* // Сб. матер. конф. – СПб., 2015. – С. 410-412.

130 Мухитдинов Н.М., Паршина Г.Н. Лекарственные растения. – Алматы: Казак университеті, 2002. - С. 249-250.

131 Sermukhamedova O., Ludwiczuk A., Widelski J., Głowniak K., Sakipova Z., Ibragimova L., Poleszak E., Cordell G.A., Skalicka-Woźniak K. Chemical comparison of the underground parts of *Valeriana officinalis* and *Valeriana turkestanica* from Poland and Kazakhstan // *Open Chemistry*. – 2017. – Vol. 15. – P. 75-81.

132 Mass Finder. In: Hochmuth, D.H., (Ed.) Version 4.0. – Germany: Scientific Consulting, 2008. - 45 p.

133 National Institute of Standards and Technology, NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, PC version 1.7. – USA: Perkin Elmer Corp.; Norwalk; CT, 1999. - 17 p.

134 Joulain D., König W.A. Atlas of Spectral Data of Sesquiterpene Hydrocarbons. – Hamburg: EB-Verlag, 1998. – 658 p.

135 König W.A., Hochmuth, D.H., Joulain, D. Terpenoids and Related Constituents of Essential Oils. Library of Mass Finder 2.1. – Hamburg: Institute of Organic Chemistry, 2001. – 1175 p.

136 Stein S.E., Linstrom P.J. NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database 69, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD // <http://webbok.nist.gov> 19.02.2017.

137 Bos R., Hendriks H., Bruins A.P., Kloosterman J., Sipma G. Isolation and identification of valerenane sesquiterpenoids from *Valeriana officinalis* // *Phytochemistry*. – 1986. – Vol. 25. – P. 133-135.

138 Mathela C.S., Chanotiya C.S., Sammal S.S., Pant A.P., Pandey S. Compositional diversity of terpenoids in the Himalayan *Valeriana* genera // *Chem. Biodiv.* – 2005. – Vol. 2. – P. 1174-1182.

139 Ito S., Kodama M., Nozoe T., Hikino H., Hikino Y., Takeshita Y., Takemoto T. Structures of  $\alpha$ -kessyl alcohol and kessyl glycol // *Tetrahedron Lett.* – 1963. – Vol. 4. – P. 1787-1792.

140 Sermukhamedova O.V., Sakipova Z.B., Ternynko I.I., Datkhayev U.M., Yelemesov S.S. Determination of criteria of standardization and technological parameters of raw material *Valeriana turkestanica* (sumn.) // *International Conference Pharmacy today and tomorrow – Theory and Practice: матер. International Conference Pharmacy today and tomorrow – Theory and Practice.* – Lublin; Poland, 2015. – P. 31.

141 Sermukhamedova O.V., Sakipova Z., Ibragimova L. Development of the identification criterias by thin-layer cromatography (TLC) for valerian Turkestan roots

// 10 th International symposium on chromatography of natural products // Сб. матер. конф. – Lublin, 2016. – Р. 91.

142 Сермухамедова О.В. Установление фармако-технологических параметров сырья *Leonurus turkestanicus* (V.I. Krecz. & Kuprian) // Матер. республиканской науч. – практич. конф. (с международным участием) «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» // Сб. матер. конф. - Ташкент, 2015. – С. 8-9.

143 Сермухамедова О.В., Сакипова З.Б., Тернинко И.И., Ибадуллаева Г.С., Басаргина Ю.Г. Изучение технологических параметров сырья *Valeriana turkestanica* (sumn) и *Leonurus turkestanicus* (V.I. Krecz. & Kuprian) // Вестник Алматинского технологического университета. – 2015. – Вып. 4 (109). – С. 97-102.

144 Sermukhamedova O., Sakipova Z., Ibragimova L. Development and validation assessment of flavonoids quantification technique in the grass of *Leonurus turkestanicus* // Cambridge Journal of Education and Science. – 2016. – Vol. 15, №1. – Р. 163 -170.

145 Тулегенова А.У. Верификация фармакопейных методик // <http://dari.kz> 10.10.2016.

146 Минина С.А. Химия и технология фитопрепаратов: уч. пособие. – 2-е изд., перер. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. – 560 с.

147 Sermukhamedova O.V., Sakipova Z.B., Bekezhanova T.S., Omarova R.A., Ibragimova L.N., Shukirbekova A.B., Kenzhebekkyzy M. Production and prospects of developing extraction preparations // Фармация Казахстана. – 2016. – №8. – С. 49-53.

148 Bruneton J. Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes medicinales. – Paris: Lavoisier, 1993. – 915 p.

149 Swarbrick J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. - 3rd edition. – USA: Informa Healthcare, 2007. – 1171 p.

150 PDR for herbal medicines. – Montvale: Medical Economics Company, 2007. – 1108 p.

151 Mollah A.H., Mike Long, Harold S. Baseman. Risk management application in pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing. – Canada: Wiley, 2013. – 414 p.

152 ICH Q 9 Quality Risk Management. - 4rd edition. – Geneva: ICH, 2005. – 23 p. // [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf) 05.02.2017.

153 ISO 31000:2009 – Риск менеджмент – принципы и руководства // [http://www.pqm-online.com/assets/files/lib/std/iso\\_31000-2009%28r%29.pdf](http://www.pqm-online.com/assets/files/lib/std/iso_31000-2009%28r%29.pdf) 05.02.2017.

154 Короткова Ю.С. Препараты заводского изготовления: методические указания к практическим занятиям для студентов. - Негосударственное образовательное учреждение Ивановский фармацевтический колледж, 2011. – 122 с.

- 155 Коничев А.С., Баурин П.В. Традиционные и современные методы экстракции биологически активных веществ из растительного сырья: перспективы, достоинства, недостатки // Вестник МГОУ. Серия Естественные Науки. – 2011. – №3. – С.49-54.
- 156 Чуешов В.И. Промышленная Технология Лекарств. - Харьков: Национальный Фармацевтический Университет, 2010. – 208 с.
- 157 Букеева А.Б., Кудайбергенова С.Ж. Обзор современных методов выделения биоактивных веществ из растений // Вестник ЕНУ им. Л.Н. Гумилева – 2012. – №2. – С. 19-23.
- 158 Дмитриевский Д.И. Технология лекарственных препаратов промышленного производства: учебное пособие. Основные процессы и аппараты в фармацевтическом производстве. Экстракционные препараты. - Х.: Изд-во НФаУ, 2005. - Ч.1. – 145 с.
- 159 Gad S.C. Pharmaceutical manufacturing handbook: Production and Processes. - 1rd ed. – Wiley-Interscience, 2008. – 1384 p.
- 160 Касьянов Г.И., Мхитарьянц Г.А. Суб- и сверхкритическая CO<sub>2</sub> -экстракция ценных компонентов из растительного сырья // Тезисы докл. международной научно-технической интернет-конференции «Суб- и сверхкритические флюидные технологии в пищевой промышленности». – Краснодар: КубГТУ, 2012. – С. 80-83.
- 161 Устенова, Г.О. Экстрагирование сжиженными газами: учебное пособие. – Алматы: Экономика, 2010. – 66 с.
- 162 Касьянов Г.И. CO<sub>2</sub> -экстракты. Производство и применение / под ред. проф. Щербакова В.Г. – Краснодар: Экоинвест, 2010. – 176 с.
- 163 Сермухамедова О.В., Сакипова З.Б., Ибрагимова Л.Н. Технология получения экстракта жидкого пустырника туркестанского методом ремацерации // Вестник КазНМУ. - 2015. - №3. – С. 255-258.
- 164 Тулегенова, А.У. Концепция эффективности и безопасности лекарственных средств в Государственной фармакопее Республики Казахстан // Фармация Казахстана. – 2007. – №11. – С. 12-14
- 165 Стандартизація фармацевтичної продукції. – К.: МОЗ України, 2012. – 728 с.
- 166 Sermukhamedova O.V., Gladukh E.V., Sakipova Z.B., Ibragimova L.N., Tleshova G.B., Maulen Zh.N., Nasyr A.S. Evaluation of criteria for the efficiency of the extraction process of root and rhizomes of turkestan valerian // В мире научных открытий. – 2017. - Т.9, № 3.- С. 76-86.
- 167 Левашова И.Г. и др. Надлежащие практики в фармации / под ред. Черных В.П., Коваленко С.Н. – Киев: Морион, 2006. – 300 с.
- 168 Гэд Ш.К. Производство лекарственных средств. Контроль качества. – СПб.: Профессия, 2013. – 960 с.
- 169 European medicines agency. Sciencemedicines health. (руководящие принципы) // <http://www.ema.europa.eu/ema/> 10.03.2017.

170 Руководство «Guideline on quality of herbal medicinal products /traditional herbal medicinal products» // [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/09/WC500113209.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/09/WC500113209.pdf) 05.03.2017.

171 WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines. - Geneva:World Health Organization, 2007. – 92 p. // <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14215e/s14215e.pdf> 04.05.2015.

172 Good manufacturing practices: updated supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicines. – Geneva:WHO, 2005. – 21 p. // [http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04\\_050Rev3\\_GMPHerbal\\_Final\\_Sept05.pdf](http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04_050Rev3_GMPHerbal_Final_Sept05.pdf) 04.05.2015.

173 The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Manufacture of Herbal Medicinal Products. – Brussel: Europese Commissie, 2009. – Vol. 4. - P. 6 // [http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol4/vol4\\_an7\\_2008\\_09\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol4/vol4_an7_2008_09_en.pdf) 22.02.2017.

174 Stability testing for new dosage forms. Annex to the ICH Harmonised Tripartite Guideline on Stability Testing for New Drugs and Products. Q1C. Current Step.– 1996. – Version 4. – 41 p.

175 Surhone L.M., Tennoe M.T., Henssonow S.F. Ishikawa Diagram. - Betascript Publishing, 2010. – 18 p.

176 Elmer J., Miller J.H.McB. Method Validation in Pharmaceutical Analysis. A Guide to Best Practice. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH&Co.KGaA, 2005. – 411 p.

177 Контроль параметров чистых помещений: сборник. – М.:Клинрум, 2008. – 288 с.

178 Whyte W. Cleanroom Technology: Fundamentals Of Design, Testing And Operation. – 2 nd ed. – Wiley, 2010. – 367 p.

179 ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development. - Geneva: ICH, 2009.- 24 p.

180 Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / под. Ред С.Н.Быковского, И.А.Василенко, Н.Б. Деминой. и др. – М.:Перо, 2015. – 472 с.

181 Чуешов В.И., Сайко И.В., Ляпунова О.А. и др. Теоретические основы фармацевтической технологии: учеб.пособ. для студ. – 3-е изд. – Х.: НФаУ, 2007. – 176 с.

182 Сидоров Ю.І., Чуешов D.I., Новіков В.П. Процеси і апарати хіміко-фармацевтичної промисловості. – Вінниця: Нова Книга, 2009. – 816 с.

183 Литвиненко В.И. Химия природных соединений флавоноидов и создание препаратов при комплексной переработке растительного сырья. – Х., 1990. – 79 с.

184 Пономарев, В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.:Медицина, 1976. – 580 с.

- 185 Сидоров Ю.И., Губицька І.І., Конечна Р.Т., Новіков В.П. Екстракція рослинної сировини: навч. посібник. – Львів: Нац. Ун-т «Львівська політехніка», 2008. – 336 с.
- 186 Пятигорская Н.В., Самылина И.А., Береговых В.В. и др. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств из растительного сырья : уч.-метод, пособие. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 367 с.
- 187 Сермухамедова О.В., Кенжебеккызы М., Омарбек Ж.Ж. и др. Стандартизация экстракта жидкого пустырника туркестанского // Тезисы докл. Международная научно-практическая конференция «Инновационные достижения в современной фармации и медицине». - Шымкент, 2016. - С. 136.
- 188 Сермухамедова О.В., Сакипова З.Б., Ибрагимова Л.Н. и др. Валидационная оценка технологического процесса производства экстракта жидкого пустырника туркестанского // Scientific Journal «ScienceRise». – 2016. – Vol. 18, №1-4. - С.52 – 62.
- 189 Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Беляев В.В. и др. Валидация в производстве лекарственных средств. – М.: Русский врач, 2010. - 286 с.
- 190 Odum J. Technology transfer as a Strategic Tool: Bridging the Valley of Death Pharm // Engineering - 2007. - Vol. 7, №5. – 468 p.
- 191 Technology Transfer. Good Practice Guide. - ISPE, 2003. - 124 p.
- 192 WHO Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing // WHO Technical Report Series. – 2011. – №961, annex 7. – P. 286-309.
- 193 Sermukhamedova O.V., Sakipova Z.B., Ibragimova L.N. et al. Validation evaluation of the technological process of manufacturing thick extract of turkestan valerian // Фармация Казахстана. – 2017. - № 7. – P. 41 – 46.
- 194 Сермухамедова О.В., Басаргина Ю.Г., Ибрагимова Н.А., Сакипова З.Б., Сатбаева Э.М. Изучение токсичности экстрактов из валерьяны туркестанской и пустырника туркестанского *in vivo* // Вестник КазНМУ. – 2017. – №2. – С. 279-288.
- 195 Сермухамедова О.В., Сакипова З.Б., Басаргина Ю.Г., Елемесов С.С., Парманкулова Т.Н. Обзор седативных препаратов на основе валерианы и пустырника на казахстанском рынке // Медицина. – 2016. – №3 (165). – С. 52-57.
- 196 Михайлов И.В. Современные препараты из лекарственных растений: справочник. – М.: АСТ, 2003. – 319 с.
- 197 Sermukhamedova O.V. Pharmaceutical development of «SEDOCAPS» capsules // Фармация Казахстана. – 2017. – №6. – С. 15-19.
- 198 Класифікатор лікарських форм // Еженедельник «Аптека». – 2002. – №31. - С. 7.
- 199 Jones В.Е. Hard gelatin capsules and the pharmaceutical formulator // Pharm Technol. – 1985. – Vol. 9. – P. 106–112.
- 200 Оболенцева Г.В., Чайка И.В., Васильченко Е.А. Классификация лекарственных форм, их значение в медицине. Лекарственные формы нового поколения. Биофармацевтические аспекты // Технология и стандартизация лекарств. – Х., 1996. – С. 286-316.
- 201 All about hard gelatin capsules. – Basel: Capsugel, 1994. – 47 p.



- 202 Все о твердой капсуле из желатина. – Библиотека Капсугель, 1995. – 51 с.
- 203 The two-piece gelatin capsule Handbook. – Qualicaps, 2011. - 43 p.
- 204 Technical Reference File Hard Gelatin Capsules. - 3rd ed.- CAPSUGEL, 2010. – 55 p.
- 205 Miller R.W. Roller compaction technology / in: Parikh DM, ed. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. – New York: Marcel Dekker, 1997. – P. 100-150.
- 206 Алексеев К.В., Кедик С.А., Блынская Е.В. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы. – М.:ЗОО «Институт фармацевтических технологий, 2011. – 661 с.
- 207 Sandler N., Lammens R.F. Pneumatic dry granulation: potential to improve roller compaction technology in drug manufacture // Expert. Opin. Drug Deliv. – 2011. – Vol.8, №2. – p. 225-236.
- 208 Ullah I., Himanshu K.S., Basuri T. Recent advances in granulation technology // Int.J.Pharmsci.Rev. Res. – 2010. – Vol. 5, №3. – P. 8-21.
- 209 Ullah I., Wang J., Chang S.Y. et. al. Moisture-Activated Dry Granulation. Part I A Guide to Excipient and Equipment Selection and Formulation Development // PharmTech. – 2009. – Vol. 33, №11. – P. 62-70.
- 210 Ullah I., Wang J., Chang S.Y. et. al. Moisture-Activated Dry Granulation. Part II . The Effects of Formulation Ingredients and Manufacturing-Process Variables on Granulation Quality Attributes // Pharm Tech – 2009. – Vol. 33, №12. – P. 42-51.
- 211 Демина Н.Б., Скатков С.А., Анурова М.Н. Влагоактивизированная грануляция - технологии применения // Фармацевтические технологии и упаковка. - 2012. - №4. - С. 22- 24.
- 212 ICH Q 10 Pharmaceutical Quality System. - Geneva: ICH, 2008. – 17 p.
- 213 ICH Q 11 Development and manufacture of drugs substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) - Geneva: ICH, 2012. – 30 p.
- 214 Жапаркулова К.А. Фармацевтическая разработка лекарственных средств на основе растительного сырья *Ziziphora bungeana*: дис. ... PhD док. – Алматы: КазНМУ, 2016. – 150 с.
- 215 Wade A., Weller P.J. Handbook of pharmaceutical excipients. - 2<sup>nd</sup> ed. - American Pharmaceutical Association. – Washington; USA: The Pharmaceutical London UK: Society of Great Britain, 1994. - 344 p.
- 216 Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. - 6th ed. - London; Chicago: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. — 917 p.
- 217 Shangraw R.F., Demarest D.A. A survey of current industrial practices in the formulation and manufacture of tablets and capsules // Pharm Tech. – 1993. – №17. – P. 32–44.
- 218 Das N.G., Das S.K. Controlled-release of oral dosage forms. Formulation, Fill Finish // Supplement to Pharmaceutical Technology. – 2003. – №27. – P. 10–16.
- 219 Sarfaraz K. N. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Compressed Solid Products. - CRC, 2004. - Vol. 1-6. - 328 p.

220 Swarbrick J. Generic Drug Product Development Solid Oral Dosage Forms. - Marcel Dekker, 2005.- 389 p.

221 Allen L.V. The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding. - 4rd ed. – Washington: American Pharmaceutical Association, 2017. – 493 p.

222 Ходжава М.В., Демина Н.Б., Скатков С.А., Кеменова В.А. Влияние скользящих веществ на качество таблетированных лекарственных средств // Фармация. – 2011. - №7. – С. 31-34.

223 Парамонов Д.А. Смазывающие вещества в производстве твердых лекарственных форм // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. - №2 (7). – С 46-50.

224 Jain R., Railkar A.S., Malick A.W. Stability of a hydrophobic drug in presence of hydrous and anhydrous lactose // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 1998. - №46. - P. 177-182.

225 Sermukhamedova O.V., Sakipova Z.B., Ibragimova L.N. Pharmaceutical availability of capsules of sedative profile // 2 International Conference and Expo on «Drug Discovery & Designing». - Rome Italy, 2016. - P. 64.

226 Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / под ред. Шохина И.Е. – М.: Перо, 2015. – 320 с.

227 Hanson R., Gray V. Handbook of Dissolution Testing. - 3rd ed. – Hockessin: DE. Dissolution Technologies, 2004. – 540 p.

228 Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. - Rockville: FDA/CDER, 2007. – 68 p.

229 Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов / под ред. Быковского С.Н., Василенко И.А., Харченко М.И., Белова А.Б., Шохина И.Е., Дориной Е.А. – М.: Перо, 2014. – 656 с.

230 Резніков О.Г., Соловійов А.І., Добреля Н.В. и др. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. Рекомендації // Вестник фармакології та фармації . – 2007. - №7. – С. 47-61.

231 Цивунин В.В. и др. Нейропротекторные свойства сухих экстрактов димьянки Шлейхера и базилика камфорного // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2013. – Т. 11, №3. - С. 66-71.

232 Сермухамедова О.В., Гладох Е.В., Сакипова З.Б. Влияние фитокапсул на ориентировочное исследовательское и эмоциональное поведение крыс в тесте «Открытое поле» // Вестник КазНМУ. – 2017. - №3. – С. 350-351.

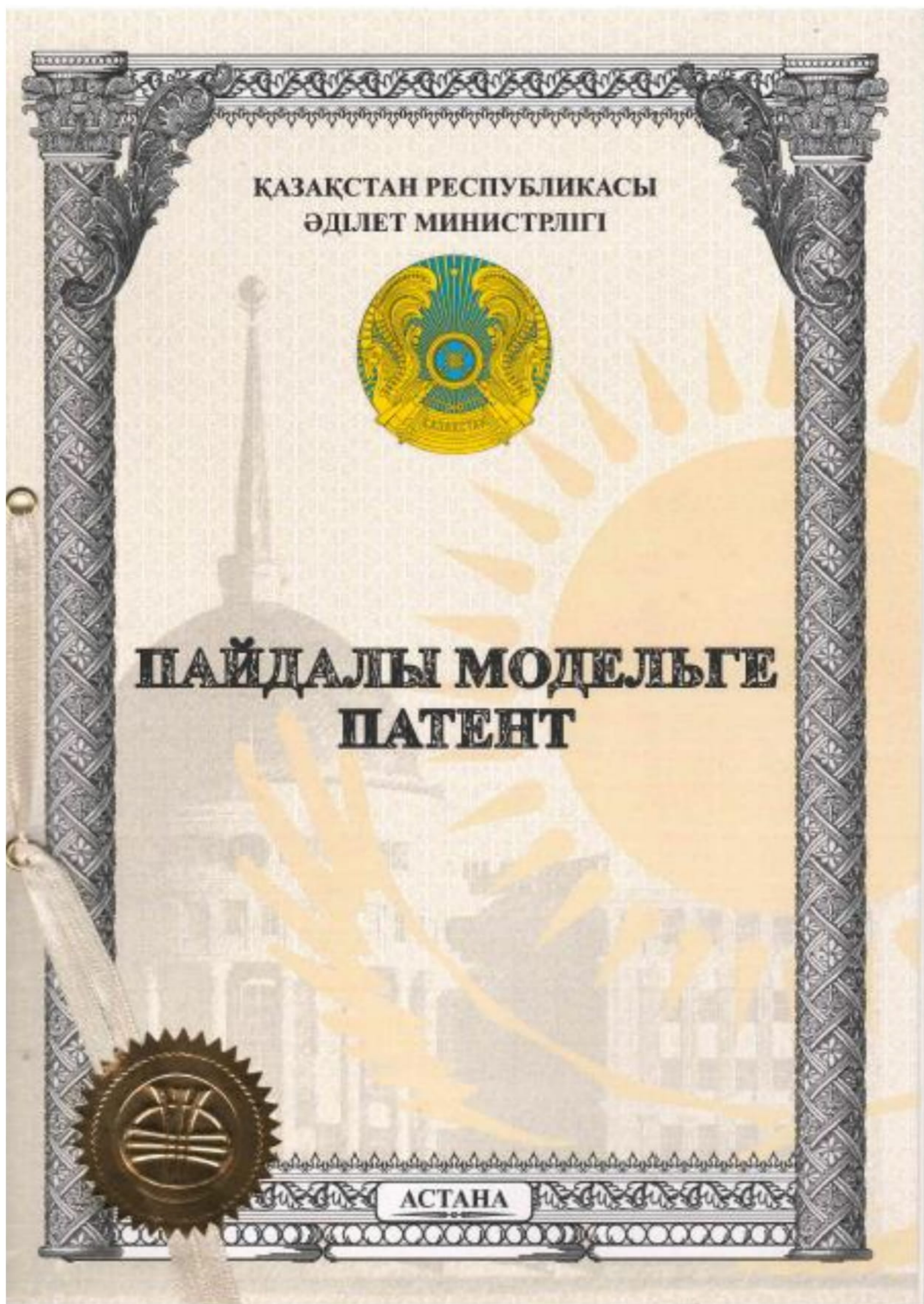
233 Сермухамедова О.В., Сакипова З.Б., Евтушенко Е.Н., Куатова А.Н. Технично-економическое обоснование внедрения в производство лекарственных препаратов из растительного сырья // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. Управление, экономика и обеспечение качества в фармации. – 2017. - №2(50). - С. 46-52.

234 Sermukhamedova O.V., Ievtushenko O.M., Sakipova Z.B., Zhadko S.V. Approaches to formation of the list of medicines which are purchased with state funds

// International Conference Pharmacy today and tomorrow – Theory and Practice:  
матер. International Conference Pharmacy today and tomorrow – Theory and Practice.  
– Lublin; Poland, 2015. – 101 p.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Патент на полезную модель №1763 «Способ получения экстракта жидкого из  
пустырника туркестанского»





(19) ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ӘДІЛЕТ МИНИСТРЛІГІ

## ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ

(11) № 1763

(12) **ПАТЕНТ**

(54) **АТАУЫ:** ТҮРКІСТАНДЫҚ САСЫҚШӨПТЕН СҰЙЫҚ ЭКСТРАКТТЫ АЛУ ТӘСІЛІ

(73) **ПАТЕНТ ИЕЛЕНУШІСІ:** "ФитОлеум" жауапкершілігі шектеулі серіктестігі (KZ)

(72) **АВТОР (АВТОРЛАР):** СЕРМУХАМЕДОВА Ольга Владимировна (KZ);  
ПЕРЕПЕЛИЦА Нина Николаевна (RU); ХОХЛОВА Юлия Владимировна (RU);  
ЦОМКОЛ Ольга Яковлевна (KZ); САКИПОВА Зуриядда Бектемировна (KZ);  
ИБРАГИМОВА Лилия Николаевна (KZ); КУАТОВА Айгерим Нурлановна (KZ)

(21) **Өтінім №** 2015/0385.2

(22) **Өтінім берілген күн:** 26.10.2015

04.10.2016 Қазақстан Республикасы Пайдалы модельдерінің мемлекеттік тізілімінде тіркелді.

Патентті күшінде ұстау ақысы уақытылы төленген жағдайда, патенттің күші Қазақстан Республикасының бүкіл аумағында қолданылады.

Қазақстан Республикасы  
Әділет министрінің орынбасары

Э. Әзімова

Өзгерістер енгізу туралы мәліметтер осы патентке қосымша түрінде жеке-парақта келтіріледі

001426



(19) **МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

## **ПАТЕНТ**

(11) **№ 1763**

(12) **НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ**

(54) **НАЗВАНИЕ:** СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТА ЖИДКОГО ИЗ ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО

(73) **ПАТЕНТООБЛАДАТЕЛЬ:** Товарищество с ограниченной ответственностью "ФитОлеум" (KZ)

(72) **АВТОР (АВТОРЫ):** СЕРМУХАМЕДОВА Ольга Владимировна (KZ); ПЕРЕПЕЛИЦА Нина Николаевна (RU); ХОХЛОВА Юлия Владимировна (RU); ЦОМКОЛ Ольга Яковлевна (KZ); САКИПОВА Зуриядда Бектемировна (KZ); ИБРАГИМОВА Лилия Николаевна (KZ); КУАТОВА Айгерим Нурлановна (KZ)

(21) Заявка № 2015/0385.2

(22) Дата подачи заявки: 26.10.2015

Зарегистрирован в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 04.10.2016.

Действие патента распространяется на всю территорию Республики Казахстан при условии своевременной оплаты поддержания патента в силе.

**Заместитель министра юстиции  
Республики Казахстан**

**Э. Азимова**

Сведения о внесении изменений приводятся на отдельном листе в виде приложения к настоящему патенту



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

(19) KZ (13) U (11) 1763  
(51) A61K 36/533 (2006.01)

МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

## ОПИСАНИЕ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К ПАТЕНТУ

(21) 2015/0385.2

(22) 26.10.2015

(45) 31.10.2016, бюл. №14

(72) СЕРМУХАМЕДОВА Ольга Владимировна (KZ); ПЕРЕПЕЛИЦА Нина Николаевна (RU); ХОХЛОВА Юлия Владимировна (RU); ЦОМКОЛ Ольга Яковлевна (KZ); САКИПОВА Зуриядда Бектемировна (KZ); ИБРАГИМОВА Лилия Николаевна (KZ); КУАТОВА Айгерим Нурлановна (KZ)

(73) Товарищество с ограниченной ответственностью "ФитОлеум"

(74) Русакова Нина Васильевна; Жукова Галина Алексеевна; Лядкин Владимир Алексеевич; Лядкин Алексей Владимирович

(56) Патент РФ №2189240, 20.09.2002

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТА ЖИДКОГО ИЗ ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО

(57) Полезная модель относится к области фармацевтики, в частности к производству фармацевтических продуктов растительного происхождения в виде экстракта жидкого с использованием высушенного фрагментируемого сырья.

Способ получения экстракта жидкого травы пустырника туркестанского, включает экстрагирование измельченного сырья 70%-ным

водным раствором спирта этилового. Измельченное сырьё загружают равными частями в три мацерационные емкости, сырьё в первой мацерационной емкости заливают 70%-ным водным раствором спирта этилового в соотношении сырьё/экстрагент 1:3; экстрагирование производят без принудительного перемешивания в течение 72-х часов при температуре не выше 25°C, затем производят слив и отжим шрота, шрот удаляют а слив и отжим заливают во вторую мацерационную емкость. Экстрагирование производят без принудительного перемешивания в течение 72-х часов при температуре не выше 25°C. Производят слив и отжим шрота, шрот удаляют, а слив и отжим заливают в третью мацерационную емкость. Экстрагирование производят без принудительного перемешивания в течение 72-х часов при температуре не выше 25°C. Производят слив и отжим шрота, шрот удаляют а слив и отжим отстаивают при температуре не выше 8°C в течение 24 часов с последующим отделением полученной над осадочной жидкости и её фильтрацией. Полезная модель позволяет получить экстракт жидкий травы пустырника туркестанского, представляющий собой субстанцию фармакопейного качества для разработки новых высокоэффективных лекарственных средств для фармацевтической промышленности.

(19) KZ (13) U (11) 1763

Полезная модель относится к области фармацевтики, в частности к производству лекарственных препаратов растительного происхождения в виде экстракта жидкого с использованием высушенного фрагментируемого сырья.

Известен способ получения жидкого экстракта конского каштана из семян конского каштана обыкновенного. Известный способ включает 2-кратное экстрагирование измельченных семян конского каштана 60% водным раствором спирта этилового при соотношении сырье : экстрагент 1:7, отстаивание, декантирование спиртового экстракта с последующей фильтрацией. Полученный продукт содержит эсцина не менее 1,0% и сухого остатка не менее 5,0% [Патент РФ №2310465 МПК А61К 36/49, опубликовано: 20.11.2007].

Недостатком известного способа является то, что 2-кратное экстрагирование неспособно в полной мере истощить сырье, а так же продукт с соотношением сырье: экстрагент 1:7 без процесса сгущения не является экстрактом жидким. Способ не может быть использован для получения экстракта жидкого травы пустырника туркестанского.

Известен способ получения экстракта астрагала экарпетного жидкого. Известный способ получения включает экстракцию сырья противоточным многоступенчатым способом 70%-ным спиртом в течение 6 дней, применяют соотношение сырье: экстрагент 1:1,7. Число диффузоров 6. Время настаивания 8 или 16 ч на каждой ступени. Изобретение позволяет увеличить выход продукта [Патент РФ №2189240 МПК 7 А61К 35/78, В01D 11/0221, опубликовано: 20.09.2002].

Недостатком известного способа является высокая энергозатратность, сложность оборудования и затруднительная его очистка.

В известных источниках патентной и научного технической информации не выявлены аналоги способа получения экстракта жидкого травы пустырника туркестанского.

Задачей полезной модели является упрощение способа экстрагирования, который позволяет получить качественный продукт.

Техническим результатом заявляемого способа является разработка относительно простого способа экстрагирования. Технический результат заключен в получении жидкого экстракта путем деления предварительно измельченного сухого сырья травы пустырника туркестанского на три равные части и экстракцией первой части чистым экстрагентом 70%-ным спиртом этиловым, в последующих - отпусками после извлечения предыдущего сырья, отстаивания и фильтрацией.

Заявляемый способ получения экстракта жидкого из пустырника туркестанского схематично изображен на фиг.1. Способ осуществляют следующим образом. Рассчитанное количество травы пустырника туркестанского измельчают до размера 3-5 мм любым известным способом, например при помощи траворезки. Полученное сырье загружают равными частями в три мацерационные емкости. Сырье в первой

мацерационной емкости заливают 70%-ным водным раствором спирта этилового в соотношении сырье/экстрагент 1:3 (с учетом коэффициента поглощения сырья) и производят экстрагирование при температуре не выше 25°C без принудительного перемешивания. По истечении 72 часов проводят слив и отжим шрота, шрот удаляют а слив и отжим заливают во вторую мацерационную емкость, где производят экстрагирование при температуре не выше 25°C без принудительного перемешивания. По истечении 72 часов производят слив и отжим шрота, шрот удаляют а слив и отжим заливают в третью мацерационную емкость, где производят экстрагирование при температуре не выше 25°C без принудительного перемешивания. По истечении 72 часов производят слив и отжим шрота, шрот удаляют а слив и отжим отстаивают при температуре не выше 8°C в течение 24 часов с последующим отделением полученной над осадочной жидкости и её фильтрацией.

Готовый экстракт жидкий травы пустырника туркестанского представляет собой жидкость зеленовато-коричневого цвета. Запах и вкус свойственный используемому сырью, без постороннего привкуса и запаха.

Таким образом, разработан доступный способ получения экстракта жидкого из травы пустырника туркестанского, позволяющий произвести продукт высокого качества.

#### ФОРМУЛА ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ

1. Способ получения экстракта жидкого травы пустырника туркестанского, включающий экстрагирование измельченного сырья 70%-ным водным раствором спирта этилового, отличающийся тем, что:

- измельченное сырье загружают равными частями в три мацерационные емкости;
- сырье в первой мацерационной емкости заливают 70%-ным водным раствором спирта этилового в соотношении сырье/экстрагент 1:3;
- экстрагирование производят без принудительного перемешивания в течение 72-х часов при температуре не выше 25°C;
- производят слив и отжим шрота, шрот удаляют, а слив и отжим заливают во вторую мацерационную емкость;
- экстрагирование производят без принудительного перемешивания в течение 72-х часов при температуре не выше 25°C;
- производят слив и отжим шрота, шрот удаляют, а слив и отжим заливают в третью мацерационную емкость;
- экстрагирование производят без принудительного перемешивания в течение 72-х часов при температуре не выше 25°C;
- производят слив и отжим шрота, шрот удаляют а слив и отжим отстаивают при температуре не выше 8°C в течение 24 часов с последующим отделением полученной над осадочной жидкости и её фильтрацией.



## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Заявка на изобретение № 2017/0363.1 от 28.04.2017 года «Лекарственный препарат, обладающий седативным действием»

Дата поступления  28 АПР 2017	(85) Дата перевода международной заявки на национальную фазу	(21) Регистрационный №  2017/0363.1	(22) Дата подачи
<input type="checkbox"/> (86) регистрационный номер международной заявки и дата международной подачи, установленные получающим ведомством <input type="checkbox"/> (87) номер и дата международной публикации международной заявки <input type="checkbox"/> (96) номер евразийской заявки и дата подачи заявки, установленные получающим ведомством <input type="checkbox"/> (97) номер и дата публикации евразийской заявки			
<b>ЗАЯВЛЕНИЕ о выдаче патента Республики Казахстан на изобретение</b>		В РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности» Министерства Юстиции Республики Казахстан  010000, Республика Казахстан, г. Астана, Левобережье, проспект Мәңгілік Ел 8, Корпус 1, Подъезд № 1, № 2	
Предоставляя указанные ниже документы, прошу (просим) выдать патент Республики Казахстан на имя заявителя(ей) (71) Заявитель(и):  <b>Товарищество с ограниченной ответственностью «ФитОлеум»</b>  040400, Республика Казахстан, Алматинская обл., Енбекшиказахский р-он, г. Есик, ул. Маметова, д. 25			Код страны по стандарту ВОИС ST.3 (если он установлен)  <b style="font-size: 1.2em;">KZ</b>
<small>(указывается полное имя или наименование и местожительство или местонахождение. Данные о местожительстве авторов-заявителей приводятся в графе, рядом с графой с кодом 97)</small>			
Заполняется только при испрашивании приоритета по дате, более ранней, чем дата подачи заявки в НИИС Прошу (просим) установить приоритет изобретения по дате:			
<input type="checkbox"/> подачи первой(ых) заявки(ок) в государстве-участнике Парижской конвенции (п.2 ст.20 Закона) <input type="checkbox"/> подачи более ранней заявки в НИИС в соответствии с п. 4 ст. 20 Закона <input type="checkbox"/> подачи первоначальной заявки в НИИС в соответствии с п. 5 ст. 20 Закона (номер заявки _____, дата подачи _____) <input type="checkbox"/> поступления дополнительных материалов к более ранней заявке (п. 3 ст. 20 Закона)			
<input type="checkbox"/> (31) № первой, более ранней, первоначальной заявки	<input type="checkbox"/> (32) Дата испрашиваемого приоритета	(33) Код страны подачи по ST.3 (при испрашивании конвенционного приоритета)	
(54) Название изобретения  <b>ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ОБЛАДАЮЩИЙ СЕДАТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ТЫНЫШТАНДЫРУ ӘСЕРІ БАР ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ</b>			
<input type="checkbox"/> Соблюдены требования п. 4 ст. 9 Закона			
Адрес для переписки (полный почтовый адрес и имя адресата)  <b>050010, КАЗАХСТАН, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 86, ТОО «БЮРО ПЛИС»</b>			
Телефон: 727-2919773		Факс: 727- 2502178	
(74) Патентный поверенный (полное имя, регистрационный номер, адрес) или представитель заявителя(ей) (полное имя или наименование, адрес) Русакова Нина Васильевна, регистрационный № 20 Жукова Галина Алексеевна, регистрационный № 31 Ляджин Владимир Алексеевич, регистрационный № 68 Ляджин Алексей Владимирович, регистрационный № 140			

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

Методология производства полного цикла для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья в рамках надлежащих практик GxP на ТОО «ФитОлеум» (Есик, Казахстан), Акт внедрения № 7 от 25.12.2017 года.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 7

г. Есик

«25» декабря 2017 г.

результатов PhD диссертационной работы Сермухамедовой О.В.

1. Наименование внедрения: методология производства полного цикла для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья в рамках надлежащих практик GxP.
2. Наименование организации и адрес: ТОО «ФитОлеум», РК, г. Есик, ул. Маметовой, 25.
3. Область применения: фармацевтическое производство.
4. Основное содержание внедрения, разработанного в рамках PhD диссертационной работы: методология производства полного цикла для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья в рамках надлежащих практик GxP включает последовательность действий для надлежащего внедрения и результативного функционирования фармацевтической системы качества: анализ со стороны руководства надлежащих практик GxP, мониторинг фармацевтической системы качества, оценка возможностей улучшения и управление рисками в соответствии с ICH Q9: определение, идентификация, анализ, оценка рисков, обзор риска, минимизация риска.
5. Формы и методы внедрения: разработанная методология при внедрении и дальнейшем надлежащем функционировании производства полного цикла для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья в рамках надлежащих практик GxP включает алгоритм действий:
  - научно-исследовательскую работу, фармакогностический анализ лекарственных растений. Стандартизацию лекарственного растительного сырья (CTD формат);
  - технологию культивирования, сбора, сушки и хранения в соответствии с требованиями GACP «Надлежащая практика культивирования и сбора исходного сырья растительного происхождения»;
  - фармацевтическую разработку в соответствии с требованиями ICH Q8. Доклинические и клинические исследования в соответствии с надлежащими требованиями GLP и GCP;
  - стандартизацию готового продукта (CTD формат);
  - производство в соответствии с требованиями GMP, дистрибьюцию в соответствии с требованиями GDP и фармаконадзор в соответствии с требованиями GVP.
6. Эффективность внедрения: по разработанной методологии производства полного цикла для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья в рамках надлежащих практик GxP проходила подготовка к инспектированию производственной площадки ТОО «ФитОлеум» на соответствие требованиям GMP. Результат эффективного внедрения подтвержден Сертификатом № 6 от 29.11.2017 г. на соответствие требованиям надлежащих фармацевтических практик в сфере обращения лекарственных средств, выдан ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан, Алматинская область, г. Есик, ул. Маметовой, 25 на соответствие Стандарту надлежащей производственной практики GMP, утвержденного приложением 3 к приказу Министра здравоохранения и социального развития РК от 27.05. 2015 г. № 392. Фармацевтический инспекторат, выдавший сертификат - Комитет Фармации МЗ РК.

Директор  
«ФитОлеум»  
Начальник производства  
Руководитель ОКК  
Руководитель ООК



А.Ш. Курдоглы  
Г.Б. Наден  
И.В. Переверзева  
А.Н. Куатова

Протокол № 7  
от «25» 12 2017 «25» декабря 2017

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

### Акт внедрения производства полного цикла на фармацевтическом заводе ТОО «ФитОлеум»: культивирование пустырника туркестанского и валерианы туркестанской в соответствии с требованиями GACP № 1 от 17.05.2015 года

#### АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 1

г. Есик « 17 » мая 2015 г.  
результатов PhD диссертационной работы Сермухамедовой О.В.

Наименование: внедрение «Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin» GACP (Надлежащая практика выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения), и внедрение производства полного цикла в рамках требований международных надлежащих практик GACP и GMP, разработка стандартных операционных процедур согласно реестра СОП, Таблица 1, культивирование пустырника туркестанского и валерианы туркестанской, разработка на их основе лекарственных средств фармакопейного качества.

1.  
Таблица 1 – Реестр СОП по GACP

№ п/п	Наименование СОП	Код	Версия
1	2	3	4
<b>Культивирование и сбор лекарственных растений</b>			
1.	Идентификация/ определение культивируемых лекарственных растений	КЛР – 0001	Версия 01
2.	Выбор поставщиков семян и материалов для размножения	КЛР – 0002	Версия 01
3.	Закуп семян и материалов для размножения	КЛР – 0003	Версия 01
4.	Порядок размножения семян и другого материала	КЛР – 0004	Версия 01
5.	Ротация культур в местности выращивания лекарственных растений	КЛР – 0005	Версия 01
6.	Метод (ика) культивирования лекарственных растений	КЛР – 0006	Версия 01
7.	Использование оборудования для сбора урожая культивируемых лекарственных растений	КЛР – 0007	Версия 01
8.	Сбор урожая культивируемых лекарственных растений	КЛР – 0008	Версия 01
9.	Требования к персоналу, занятому выращиванием и сбором лекарственных растений	КЛР – 0009	Версия 01
10.	Порядок сбора дикорастущих лекарственных растений	КЛР – 0010	Версия 01
11.	Порядок обработки лекарственного растительного сырья после сбора	КЛР – 0011	Версия 01
12.	Порядок сушки лекарственного растительного сырья	КЛР – 0012	Версия 01
13.	Требования к помещениям	КЛР – 0013	Версия 01
14.	Упаковка и маркировка обработанного лекарственного растительного сырья	КЛР – 0014	Версия 01
15.	Порядок хранения и транспортировки лекарственного растительного сырья	КЛР – 0015	Версия 01

2. Название организации: ТОО «ФитОлеум», РК, г. Есик, ул. Маметовой, 25.

3. Область применения: фармацевтическое производство

4. Основное содержание внедрения разработанного в рамках диссертационной работы: внедрение GACP, надлежащая практика культивирования и сбора лекарственного растительного

Страница 1 из 2

сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской состоит из следующих технологических стадий: подготовительные работы, идентификация, сбор посадочного материала для размножения, культивирование, заготовка, обработка, сушка, маркировка и упаковка, хранение.

5. Формы и методы внедрения: Для культивирования нами были отобраны дикорастущие виды пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V. I. Krecz. & Kuprian), представляющего собой многолетнее травянистое растение семейства Яснотковых (*Lamiaceae*) и валерианы туркестанской (*Valeriana Turkestanica* (Sumn)) из рода многолетних травянистых растений подсемейства Валериановые (*Valerianoideae*) семейства Жимолостные (*Caprifoliaceae*). Идентификацию растений проводили сотрудники «Института ботаники и фитоинтродукции» г. Алматы. Методология проведения идентификации включала определение ботанической видовой принадлежности, составление отчета (время и место сбора). В ходе полевых исследований указанный вид растения был собран в гербарий. В лабораторных условиях с целью изучения особенностей анатомической структуры растения растительный материал для сохранения прижизненного состояния был зафиксирован (т.е. каждый экземпляр был: разрезан на кусочки, величина которых составляла примерно до 40 мм; помещен в емкость с хорошо притертой пробкой и залит фиксирующим составом). Семена и корневища используемые нами для культивирования собраны надлежащим образом в предгорьях Заилийского Алатау. Культивирование пустырника туркестанского и валерианы туркестанской проводили на опытно-промышленном участке в Алматинской области на прилегающей территории фармацевтического предприятия ТОО «ФитОлеум».

6. Эффективность внедрения: внедрение производства полного цикла в рамках требований международных надлежащих практик GACP и GMP, обеспечит качество, эффективность и безопасность лекарственных средств, увеличит номенклатуру и конкурентоспособность, снизит импортозависимость, предоставит возможность отечественным производителям выход на внешние рынки.

Директор ТОО «ФитОлеум»



А.Ш.Курдоглы

Руководитель ООК

А.Н. Куатова

Протокол № 1  
От «17» нояб 2015г.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Государственная регистрация в Республике Казахстан «Пустырника туркестанского трава», Регистрационное удостоверение РК -ЛС -5№022301, дата государственной регистрации 29.07.2016, действительно до 29.07.2021

Қазақстан Республикасының  
Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму  
министрлігі  
010000, Қазақстан Республикасы, Астана  
қ., Сол жағалау, Орынбор к-сі, 8  
(Министрліктер үйі), 5-кіреберіс  
Номер НИКАД: KZ76VBN00021190



Министерство здравоохранения и  
социального развития Республики  
Казахстан  
010000, Республика Казахстан, г. Астана,  
Левый берег, ул. Орынбор, 8 (Дом  
Министерств), 5 подъезд

### РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ РК-ЛС-5№022301

В соответствии с Кодексом Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», настоящее удостоверение выдано:

1. Наименование держателя регистрационного удостоверения	ФитОлеум ТОО
2. Страна держателя регистрационного удостоверения	Казахстан

в том, что лекарственное средство зарегистрировано и разрешено к применению в медицинской практике на территории Республики Казахстан.

#### Информация о зарегистрированном лекарственном средстве

3. Торговое наименование препарата	Пустырника туркестанского трава
4. Для отечественных производителей торговое наименование для экспорта	
5. Международное непатентованное название (при наличии)	Нет данных
6. Лекарственная форма	Цельное и измельченное сырье
7. Дозировка	
8. Фасовка	По 10 кг, 15 кг в мешки из крафт-бумаги, трехслойные.
9. Код АТХ	0 Нет данных
10. Состав активных веществ	Пустырника туркестанского трава
11. Срок хранения	2 года
12. Порядок отпуска (по рецепту, без рецепта)	Без рецепта

#### Информация о производителе лекарственного средства

№	Тип организации или участок производства	Наименование организации	Страна
1.	Производитель	ФитОлеум ТОО	Казахстан
2.	Упаковщик	ФитОлеум ТОО	Казахстан

Дата государственной регистрации (перерегистрации): 29.07.2016, №N003209

Действительно до: 29.07.2021

Дата внесения изменений:

Ф.И.О. руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): ПАК ЛАРИСА ЮН-БОЙЕВНА

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Бұл құжаттың 2003 жылғы қаңтардың 7-сінде қабылданып, 2003 жылғы қаңтардың 7-сінде күшіне енген «Электрондық құжат және электрондық қолтаңба туралы» Заңының 7-ші бабының 1-тармағына сәйкес бекітілген. Электрондық құжаттың www.elicense.kz порталында құрылған. Электрондық құжаттың www.elicense.kz порталында тексеріле алады. Бұл құжаттың 2003 жылғы қаңтардың 7-сінде қабылданып, 2003 жылғы қаңтардың 7-сінде күшіне енген «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе. Электронный документ сформирован на портале www.elicense.kz. Проверить подлинность электронного документа вы можете на портале www.elicense.kz.



## ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Внедрены в производство технологии получения экстрактов пустырника туркестанского на фармацевтическом заводе ТОО «ФитОлеум» (Есик, Казахстан), Акт внедрения № 3 от 30.10.2015 года.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 3

г. Есик

« 30 » октября 2015 г.  
результатов PhD диссертационной работы Сермухамедовой О.В.

1. Наименование: внедрение технологии получения жидкого и густого экстракта пустырника туркестанского в производство ТОО «ФитОлеум», г. Есик, Республики Казахстан.
2. Название организации: ТОО «ФитОлеум», РК, г. Есик, ул. Маметовой, 25.
3. Область применения: фармацевтика, в области технологии лекарственных форм.
4. Основное содержание внедрения, разработанного в рамках PhD диссертационной работы: производство экстракта жидкого и густого пустырника туркестанского состоит из следующих технологических стадий: подготовка флаконов и укупорочных средств, подготовка ингредиентов, приготовление экстрактов, смешение сливов экстракта, отстаивание, фильтрация экстракта, сгущение, маркировка и упаковка. Перед началом технологического процесса все используемые в производстве ингредиенты и материалы проходят стандартизацию в соответствии с нормативными документами. Рассчитанное количество травы пустырника туркестанского измельчают до размера 3-5 мм любым известным способом, например при помощи траворезки. Полученное сырьё загружают равными частями в три мацерационные емкости. Сырьё в первой мацерационной емкости заливают 70%-ным водным раствором спирта этилового в соотношении сырьё/экстрагент 1:3 (с учетом коэффициента поглощения сырья) и производят экстрагирование при температуре не выше 25°C без принудительного перемешивания. По истечении 72 часов проводят слив и отжим шрота, шрот удаляют, а слив и отжим заливают во вторую мацерационную емкость, где производят экстрагирование при температуре не выше 25°C без принудительного перемешивания. По истечении 72 часов производят слив и отжим шрота, шрот удаляют, а слив и отжим заливают в третью мацерационную емкость, где производят экстрагирование при температуре не выше 25°C без принудительного перемешивания. По истечении 72 часов производят слив и отжим шрота, шрот удаляют, а слив и отжим отстаивают при температуре не выше 8°C в течение 24 часов с последующим отделением полученной над осадочной жидкости и её фильтрацией. При необходимости полученный экстракт сгущают при помощи вакуум выпарного аппарата до густого экстракта.
5. Формы и методы внедрения: разработана технология получения экстракта жидкого и густого пустырника туркестанского. Разработана технологическая схема производства, успешно проведен перенос технологии производства с лабораторной модели на опытно-промышленную, что подтверждено валидацией технологического процесса. Полученные данные позволяют утверждать о стабильности технологического процесса и выпуска качественной продукции, соответствующей требованиям спецификации качества и ГФ РК. На основании полученных данных разработан технологический регламент производства.
6. Эффективность внедрения: импортозамещение, расширение ассортимента, увеличение конкурентоспособности и ориентирование на внешние рынки. Развитие фармацевтической промышленности и обеспечения населения качественными, эффективными и безопасными лекарственными средствами отечественного производства.
7. Охраноспособность объекта: Патент на полезную модель № 1763 «Способ получения экстракта жидкого из пустырника туркестанского», зарегистрирован в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 04.10.2016 года.

Директор ТОО «ФитОлеум»

(подпись)

А.Ш.Курдоглы

Начальник производства

(подпись)

Г.Б. Наден

Руководитель ОКК

(подпись)

Е.В. Кузнецова

Протокол № 3  
от « 30 » 10 20 15

М.П. организации

« 30 » октября 20 15 г.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Внедрены в производство технология получения экстракта валерианы туркестанской на фармацевтическом заводе ТОО «ФитОлеум» (Есик, Казахстан), Акт внедрения № 4 от 11.11.2015 года.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 4

г. Есик

« 11 » ноября 2015 г.

результатов PhD диссертационной работы Сермухамедовой О.В.

1. Наименование: внедрение технологии получения густого экстракта валерианы туркестанской в производство ТОО «ФитОлеум», г. Есик, Республики Казахстан.
2. Название организации: ТОО «ФитОлеум», РК, г. Есик, ул.Маметовой, 25.
3. Область применения: фармацевтика, в области технологии лекарственных форм.
4. Основное содержание внедрения, разработанного в рамках PhD диссертационной работы: производство экстракта густого валерианы туркестанской состоит из следующих технологических стадий: подготовка флаконов и укупорочных средств, подготовка ингредиентов, приготовление экстрактов, отстаивание, фильтрация экстракта, сгущение, маркировка и упаковка. Перед началом технологического процесса все используемые в производстве ингредиенты и материалы проходят стандартизацию в соответствии с нормативными документами. Корни и корневища валерианы туркестанской измельчают на траворезке до размера 3-5 мм. Регламентируемое количество измельченного сырья загружают в перколятор с ложным дном, заливают рассчитанным количеством спирта этилового 70 % с учетом коэффициента поглощения и настаивают в течение 24 ч. Затем начинают процесс экстракции (перколяции), слив перколята и одновременная подача экстрагента осуществляют со скоростью 3-4 мл/мин. Полученный полупродукт отстаивают при температуре не выше 8 °С в течение 24 ч. Отстоявшийся экстракт отделяют от балластной массы, подвергают трехступенчатой фильтрации (размер пор фильтров: 1.0 мкм; 0.5 мкм; 0.65/0.45 мкм), упаривают в роторном вакуум-выпарном аппарате при заданных параметрах: температура 40±1 °С, скорость вращения 80-100 об/мин, вакуум 0.08 МПа и фасуют в контейнеры из оранжевого стекла для фармацевтического применения, производят маркировку в соответствии с требованиями приказа № 227.
5. Формы и методы внедрения: разработана технология получения экстракта густого валерианы туркестанской. Разработана технологическая схема производства, успешно проведен перенос технологии производства с лабораторной модели на опытно-промышленную, что подтверждено валидацией технологического процесса. Полученные данные позволяют утверждать о стабильности технологического процесса и выпуска качественной продукции, соответствующей требованиям спецификации качества и ГФ РК. На основании полученных данных разработан технологический регламент производства.
6. Эффективность внедрения: импортозамещение, расширение ассортимента, увеличение конкурентоспособности и ориентирование на внешние рынки. Развитие фармацевтической промышленности и обеспечения населения качественными, эффективными и безопасными лекарственными средствами отечественного производства

Директор ТОО «ФитОлеум»

Начальник производства

Руководитель ОКК



М.П. организации

« 11 » ноября 2015 г.

А.Ш.Курдоглы

Г.Б. Наден

Е.В. Кузнецова

Протокол № 4  
От « 11 » 11 2015 г.

## ПРИЛОЖЕНИЕ И

Апробирована технология производства и методик контроля качества (спецификация качества) под условным названием «СЕДОКАПС» на фармацевтическом заводе ПАТ «ХФЗ «Красная звезда» (Харьков, Украина), Акт апробации № б/н от 19.04.2017 года



Директор ПАТ «ХФЗ «Красная Звезда»  
Трутаев И.В.  
«19» апреля 2017 г.

### АКТ АПРОБАЦИИ

Результаты диссертационной работы PhD докторанта Сермухамедовой О.В. на тему «Методологические аспекты получения экстрактов валерианы туркестанской (*Valeriana Turkestanica* Sumn.), пустырника туркестанского (*Leonurus Turkestanicus* V.I.Krecz.&Kuprian) и разработка лекарственных форм на их основе» были использованы при апробации технологии производства капсул под условным названием «СЕДОКАПС», согласно разработанного проекта технологического регламента и проекта Методик контроля качества.

В результате проведенного исследования установлено полное воспроизведение технологии, которая изложена в проекте регламента, а изготовленные образцы отвечают требованиям проекта МКК на данный препарат.

Ответственный за внедрение:

Директор по производству

«19» апреля 2017 г.

 Кропивка А.А.

PhD докторант

«19» апреля 2017 г.

 Сермухамедова О.В.



## ПРИЛОЖЕНИЕ К

### Справка с НЦГНТЭ о наличии публикации в базе Scopus

КАЗАХСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ  
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ  
«ҰЛТТЫҚ МЕМЛЕКЕТТІК ҒЫЛЫМИ-  
ТЕХНИКАЛЫҚ САРАПТАМА ОРТАЛЫҒЫ»  
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН  
КОМИТЕТ НАУКИ  
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ГОСУДАРСТВЕННОЙ  
НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ»

050026, Қазақстан Республикасы  
Алматы қ., Бөгенбай батыр көш., 221  
Тел.: +7 (727) 378-05-09, Факс: +7 (727) 378-05-47  
Email: info@ncste.kz http://www.inti.kz

050026, Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Бөгенбай батыра, 221  
Тел.: +7 (727) 378-05-09, Факс: +7 (727) 378-05-47  
Email: info@ncste.kz http://www.inti.kz

Исх №: 1441/10-02-02  
« 16 » 05 2014

Казахский национальный  
медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова

На № 1658-04-01-01-09  
от 03.05.2017 г.

АО «Национальный центр государственной научно-технической экспертизы» предоставляет информацию о наличии публикации докторанта PhD **Сермухамедовой Ольги Владимировны** в журнале «Acta Poloniae Pharmaceutica» (Poland), ISSN:0001-6837, входящем в базу данных Scopus с 1961 года по настоящее время. Предметная область – **фармакология, токсикология и фармацевтика - фармацевтические науки, фармакология.**

Статья **Сермухамедовой О.В.:**

**Sermukhamedova O.V., Sakipova Z.B., Ternynko I.I., Gemedzhieva N.G.**  
Representatives of motherwort genus (Leonurus SPP.): Aspects of pharmacognostic features and relevance of new species application // Acta Poloniae Pharmaceutica. – 2017. – Vol. 74. – Iss. 1. – P. 31-40.

Статья **выявлена** в базе Scopus. В момент её опубликования в первой половине 2017 года журнал имеет **SJR** за 2015 год, равный **0,335**, действительный до июля 2017 г.

Вице-президент АО «НЦГНТЭ»

М. Баниева

Қнарбек П.А.  
8 (727) 378-05-13

003021

Бланк серийных номеров жарамсыз болып табылады. Жауап кайтарғанда міндетті түрде бланктің № және күні көрсетілуі керек.  
Бланк без серийного номера не действителен. При ответе обязательно сослаться на наш № и дату.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Л

### Справка с НЦГНТЭ о наличии публикации в базе Scopus и Web of Science Core Collection

КАЗАКСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ  
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ  
«ҰЛТТЫҚ МЕМЛЕКЕТТІК ҒЫЛЫМИ-  
ТЕХНИКАЛЫҚ САРАПТАМА ОРТАЛЫҒЫ»  
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН  
КОМИТЕТ НАУКИ  
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ГОСУДАРСТВЕННОЙ  
НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ»

050026, Қазақстан Республикасы  
Алматы қ., Бөгенбай батыр көш., 221  
Тел.: +7 (727) 378-05-09  
Email: info@ncste.kz http://www.ncste.kz

050026, Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Бөгенбай батыра, 221  
Тел.: +7 (727) 378-05-09  
Email: info@ncste.kz http://www.ncste.kz

Исх №: 0346/10-02-02  
«30» 01-2018

Казахский национальный  
медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова

На № 308-04-01-09  
от 25.01.2018 г.

АО «Национальный центр государственной научно-технической экспертизы» предоставляет информацию о наличии публикации докторанта PhD **Сермухамедовой Ольги Владимировны** в журнале «Open Chemistry» (Germany), ISSN 2391-5420, входящем в международные информационные ресурсы **Web of Science** и в базу данных **Scopus** с 2015 года по настоящее время, **Cite Score** 2016 года равен **0,61**. Предметная область – **материаловедение – химия материалов; химия – общая химия.**

Статья **Сермухамедовой О.В.:**

**Sermukhamedova O.,** Ludwiczuk A., Widelski J., Głowniak K., Sakipova Z., Ibragimova L., Poleszak E., Cordell G., Skalicka-Woźniak K. Chemical comparison of the underground parts of Valeriana officinalis and Valeriana turkestanica from Poland and Kazakhstan // Quality - Access to Success. – 2017. – Vol. 15. – Iss. 1. – P. 75-81.

Данная статья выявлена в **Web of Science Core Collection** и в базе **Scopus**.

Вице-президент АО «НЦГНТЭ»

Т. Досанов

Муслимов Р.  
8 (727) 378-05-13

000556

## ПРИЛОЖЕНИЕ М

### Справка с НЦГНТЭ о наличии публикации в базе Web of Science Core Collection

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ  
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ  
«ҰЛТТЫҚ МЕМЛЕКЕТТІК ҒЫЛЫМИ-  
ТЕХНИКАЛЫҚ САРАПТАМА ОРТАЛЫҒЫ»  
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН  
КОМИТЕТ НАУКИ  
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ГОСУДАРСТВЕННОЙ  
НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ»

050026, Қазақстан Республикасы  
Алматы қ., Бөгенбай батыр көш., 221  
Тел.: +7 (727) 378-05-09  
Email: info@ncste.kz http://www.ncste.kz

050026, Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Бөгенбай батыра, 221  
Тел.: +7 (727) 378-05-09  
Email: info@ncste.kz http://www.ncste.kz

Исх №: 0695/10-02-02  
«05» 03.2018

Казахский национальный  
медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова

На № 307-04-01-09  
от 25.01.2018 г.

АО «Национальный центр государственной научно-технической экспертизы» предоставляет информацию о наличии публикации докторанта PhD **Сермухамедовой Ольги Владимировны** в журнале «**Journal of AOAC International**» (USA), ISSN 1060-3271, входящем в международные информационные ресурсы **Web of Science** с 1992 года по настоящее время. Предметная область – **аналитическая химия; нутрициология и технологии.**

Статья **Сермухамедовой О.В.:**

**Sermukhamedova O.,** Wojtanowski K., Widelski J., Korona-Glowniak I., Elansary H., Sakipova Z., Malm A., Glowniak K., Skalicka-Wozniak K. Metabolic Profile of and Antimicrobial Activity in the Aerial Part of *Leonurus turkestanicus* VI Krecz. et Kuprian. from Kazakhstan // *Journal of AOAC International*. – 2017. – Vol. 100. – Iss. 6. – P. 1700-1705. – Special Issue – SI.

Данная статья **выявлена** в базе **Web of Science Core Collection**. В момент её опубликования во второй половине 2017 года, журнал «**Journal of AOAC International**», имел **Impact Factor** за 2016 год, **равный 0,962.**

Вице-президент АО «НЦГНТЭ»

А. Маулитов

Бланк серийный номер жарамсыз болып табылады. Жауап қайтарғанда міндетті түрде бланк № және күні көрсетілуі керек.  
Бланк без серийного номера не действителен. При ответе обязательно ссылаться на наш № и дату.

Муслимов Р.  
8 (727) 378-05-13

001216

## ПРИЛОЖЕНИЕ Н

Растение идентифицировано специалистами РГП «Института ботаники и фитоинтродукции» Республики Казахстан справка № 01-04/214

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ  
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ

Қазақстан Республикасы Білім және ғылым  
Министрлігі ғылым Комитетінің  
шаруашылық жүргізу құқығындағы  
Республикалық мемлекеттік кәсіпорны  
«Ботаника және фитоинтродукция  
институты»



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И  
НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН  
КОМИТЕТ НАУКИ

Республиканское государственное  
предприятие на праве хозяйственного  
ведения «Институт ботаники и  
фитоинтродукции» КН Министерства  
образования и науки Республики Казахстан

050040, Алматы к., Тимирязев к., 36 «Д»,  
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

№ 01-04/214

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева 36 «Д»,  
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

« 09 » июня 2015 г.

PhD докторанту 1 курса,  
Технологии фармацевтического производства  
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова  
Сермухамедовой О.В.

### Справка

Растение предоставленное Вами для идентификации относится к роду *Leonurus*. Видовая принадлежность *Leonurus turkestanicus* V.Krecz.et Kuprian. Определение проводила Н.В. Нелина - снс лаборатории Флоры высших растений, кандидат биологических наук.

Зам.директора по науке



Веселова П.В.

## ПРИЛОЖЕНИЕ П

Растение идентифицировано в РГП «Институт ботаники и фитоинтродукции»  
Республики Казахстан справка № 01-04/315-1

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ  
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ

Қазақстан Республикасы Білім және ғылым  
Министрлігі ғылым Комитетінің шаруашылық  
жүргізу құқығындағы Республикалық  
мемлекеттік кәсіпорныны «Ботаника және  
фитоинтродукция институты»



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН  
КОМИТЕТ НАУКИ

Республиканское государственное предприятие  
на праве хозяйственного ведения «Институт  
ботаники и фитоинтродукции» КН  
Министерства образования и науки Республики  
Казахстан

050040, Алматы қ., Тимирязев к., 36 «Д»,  
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева 36 «Д», тел.  
8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

№ 01-04/315-1

«20» сентября 2016 г.

PhD докторанту 2 курса  
технологии фармацевтического  
производства КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова  
Сермухамедовой О.В.

Уважаемая Ольга Владимировна!

В ответ на Ваше письмо от 20.09.2016 года сообщаем, что представленный Вами для видовой идентификации гербарный образец растения р. *Valeriana* L., собранный на хребте Заилийский Алатау, в ущелье Большое Алматинское, на склоне западной экспозиции на высоте 2500 м над ур. м. 10 августа 2016 года, соответствует виду валериана туркестанская *Valeriana turkestanica* Sumn. из сем. *Valerianaceae* Batsch, который по ботанической номенклатуре С.К. Черепанова (1995) является синонимом вида валериана сомнительная *Valeriana dubia* Bunge.

Генеральный директор,  
академик КазНАЕН,  
доктор биологических наук



Ситпаева Г.Т.

Отв. исп.: зав. лаб. флоры высших растений,  
к.б.н. Құдабаева Г.М., тел.: 87273948040

## ПРИЛОЖЕНИЕ Р

### Спецификация качества на корневища и корни валерианы туркестанской

Показатели качества	Нормы отклонений	Методы испытаний
Определение	Высушенные цельные или фрагментированные подземные органы <i>Valeriana turkestanica</i> Sumn представляют собой корневище, окружённое корнями и столонами.	По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, Общая статья "Корни, корневища, луковичы, клубни, клубнелуковичы»
Идентификация: А. Макроскопия	<p>Корневище длиной 2-5 см, толщиной 1-2 см, с корнями желтовато цвета длиной около 10-17 см и более, размер в поперечнике 1-2 мм, излом корневища и корней светло-бурого цвета; у основания удлинённые либо уплощённые, обычно с многочисленными придаточными корнями.</p> <p>На верхушке обычно имеются чашевидные рубцы от надземных частей; у основания изредка встречаются остатки стебля. На продольном срезе видна центральная полость поперечной перегородки. Имеется незначительное количество хрупких нитевидных вторичных корней. Излом ровный.</p>	В соответствии с АНД РК
В. Микроскопия	<p>Порошок бледно желтовато-серого или серовато-коричневого цвета. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием <i>раствора хлоралгидрата Р</i> наблюдаются следующие диагностические элементы: клетки содержат светло-коричневую смолу или капельки эфирного масла; группы маленьких прямоугольных склереидов с толстыми стенками и узкими разветвленными просветами; редкие большие группы склереидов с тонкой стенкой у основания стебля; единичные или в маленьких группах лигнифицированные сетчато-утолщенные сосуды; тонкостенные удлинённые клетки всасывающей зоны корня, некоторые с корневыми волосками; редкие фрагменты коры.</p> <p>Исследование микропрепарата с использованием 50 % (об/об) <i>раствора глицерина Р</i> показывает наличие в порошке большого количества крахмальных зерен, в основном скупенных по 4-6 зернышек, чаще</p>	ГФ РК I, т. 1

	всего распадающихся на отдельные шарообразные, иногда бесформенные зерна диаметром до 15 мкм; большинство зерен имеют нечеткие трещинки.	
С. Валериановая кислота и ацетоксивалериановая кислота	На хроматограмме испытуемого раствора должны наблюдаться фиолетовые зоны валериановой кислоты $R_f$ (от 0,5 до 0,8) и ацетоксивалериановой кислоты $R_f$ (от 0,3 до 0,6), $R_f$ которых соответствует раствору сравнения	Тонкослойная хроматография, ГФ РК I, т. 1, 2.2.27
Посторонние примеси	Стеблей не более 5 %, других посторонних примесей не более 2 %	ГФ РК, т. 1, 2.8.2
Потеря в массе при высушивании	Не более 12,0 %	ГФ РК I, т. 1, 2.2.32
Общая зола	Не более 12,0 %	ГФ РК I, т. 1, 2.4.16
Зола, нерастворимая в хлороводородной кислоте	Не более 5,0 %	ГФ РК I, т. 1, 2.8.1
Микробиологическая чистота	Лекарственное растительное сырье должно соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 4 А - Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов: не более $10^7$ бактерий и не более $10^5$ грибов в грамме; - Не более $10^2$ <i>Escherichia coli</i> в 1 г.	ГФ РК I, т. 1 2.6.12, 2.6.13
Эфирное масло в цельном сырье в резаном сырье	не менее 4 мл/кг не менее 3 мл/кг	ГФ РК I, т. 1, 2.8.12
Сесквитерпеновые кислоты в пересчете на валереновую кислоту в цельном сырье в резаном сырье	Не менее 0,17 % (м/м) Не менее 0,10 % (м/м)	ГФ РК I, т. 1, 2.2.29
Радионуклиды	Должно соответствовать требованиям «Гигиенические нормативы «Санитарно-эпидемиологические требования к обеспечению радиационной безопасности»»	Санитарные правила от 27.02.2015г. №155 Утверждены приказом Министра национальной экономики Республики Казахстан
Тяжелые металлы	В соответствии с требованиями государственного органа	
Упаковка	Сырье по 10 кг и 15 кг упаковывают в мешки из крафт-бумаги, трехслойные.	В соответствии с АНД РК, ГОСТ 2228-81

Маркировка	См. утвержденный макет упаковки	В соответствии с АНД РК
Транспортирование	В соответствии с ГОСТ 17768-90Е	ГОСТ 17768-90Е
Хранение	В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 18 °С.	В соответствии с АНД РК
Срок хранения	2 года	В соответствии с АНД РК
Основное фармакологическое действие	Седативное действие	В соответствии с АНД РК



## ПРИЛОЖЕНИЕ С

Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья Пустырника туркестанского трава (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian), семейства Яснотковых (*Lamiaceae*) дикорастущего, серия 1

Упаковка: мешки из крафт-бумаги, трехслойные.		Партия: 10614 Дата начала испытания: 06.2014 г Дата окончания испытания: 07.2016 г						
Температура: (25 ± 2) °С. Относительная влажность: (50±5) %								
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
<b>Описание</b>	<i>A.</i> <i>B.</i>	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
<b>Идентификация:</b> УФ-спектр - флавоноиды	- максимум поглощения 209±3 нм и 325±3 нм - минимум поглощения 270±3 нм	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
<b>Качественные реакции</b> - флавоноиды	При прибавлении <i>магния Р</i> и <i>хлороводородной кислоты Р</i> должно наблюдаться коричнево-красное окрашивание При прибавлении 2 % спиртового раствора алюминия хлорида <i>Р</i> наблюдается появление зеленовато-желтого окрашивания, усиливающегося со временем	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
<b>Тонкослойная хроматография</b> - рутин	Тонкослойная хроматография, ГФ РК I, т. 1, 2.2.27.	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
<b>Посторонние примеси</b>	Посторонние примеси ГФ РК I, т. 1 2.8.2	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
<b>Потеря в массе при высушивании</b>	Не более 12,0 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
<b>Микробиологическая чистота</b>	ГФ РК I, т. 1, 2.6.12 и т. 2, 2.6.13	+						+
<b>Количеств. определение:</b> - сумма флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.2 %	0,590	0,590	0,580	0,578	0,573	0,570	0,575

## ПРИЛОЖЕНИЕ Т

Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья Пустырника туркестанского трава (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian), семейства Яснотковых (*Lamiaceae*) дикорастущего, серия 2

Упаковка: мешки из крафт-бумаги, трехслойные.								
Температура: (25 ± 2) °С. Относительная влажность: (50±5) %		Партия: 20615 Дата начала испытания: 06.2015 г Дата окончания испытания: 07.2017 г						
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
<b>Описание</b>	A. B.	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
<b>Идентификация:</b> УФ-спектр - флавоноиды	- максимум поглощения 209±3 нм и 325±3 нм - минимум поглощения 270±3 нм	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
<b>Качественные реакции</b> - флавоноиды	При прибавлении <i>магния Р</i> и <i>хлороводородной кислоты Р</i> должно наблюдаться коричнево-красное окрашивание При прибавлении 2 % спиртового раствора алюминия хлорида <i>Р</i> наблюдается появление зеленовато-желтого окрашивания, усиливающегося со временем	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
<b>Тонкослойная хроматография</b> - рутин	Тонкослойная хроматография, ГФ РК I, т. 1, 2.2.27.	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
<b>Посторонние примеси</b>	Посторонние примеси ГФ РК I, т. 1 2.8.2	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
<b>Потеря в массе при высушивании</b>	Не более 12,0 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
<b>Микробиологическая чистота</b>	ГФ РК I, т. 1, 2.6.12 и т. 2, 2. 6.13	+						+
<b>Количеств. определение:</b> - сумма флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.2 %	0,610	0,611	0,612	0,610	0,608	0,605	0,603

## ПРИЛОЖЕНИЕ У

Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья Пустырника туркестанского трава (*Leonurus turkestanicus* V. I. Krecz&Kurgian), семейства Яснотковых (*Lamiaceae*) дикорастущего, серия 3

Упаковка: мешки из крафт-бумаги, трехслойные.		Партия: 30615 Дата начала испытания: 06.2015 г Дата окончания испытания: 07.2017 г						
Температура: (25 ± 2) °С. Относительная влажность: (50±5) %								
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	A. B.	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Идентификация: УФ-спектр - флавоноиды	- максимум поглощения 209±3 нм и 325±3 нм - минимум поглощения 270±3 нм	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Качественные реакции - флавоноиды	При прибавлении магния Р и хлороводородной кислоты Р должно наблюдаться коричнево-красное окрашивание При прибавлении 2 % спиртового раствора алюминия хлорида Р наблюдается появление зеленовато-желтого окрашивания, усиливающегося со временем	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Тонкослойная хроматография - рутин	Тонкослойная хроматография, ГФ РК I, т. 1, 2.2.27.	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Посторонние примеси	Посторонние примеси ГФ РК I, т. 1 2.8.2	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Потеря в массе при высушивании	Не более 12,0 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Микробиологическая чистота	ГФ РК I, т. 1, 2.6.12 и т. 2, 2. 6.13	+						+
Количеств. определение: - сумма флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.2 %	0,665	0,660	0,662	0,660	0,663	0,665	0,662

## ПРИЛОЖЕНИЕ Ф

Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья Пустырника туркестанского трава (*Leonurus turkestanicus* V. I. Krecz&Kuprian), семейства Яснотковых (*Lamiaceae*) культивируемого, серия 1

Упаковка: мешки из крафт-бумаги, трехслойные.									Партия: 10616 Дата начала испытания: 06.2016 г Дата окончания испытания: 07.2018 г	
Температура: (25 ± 2) °С. Относительная влажность: (50±5) %										
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.								
		0	3	6	9	12	18	24		
Описание	A. B.	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	Исследования стабильности и установление сроков хранения продолжается	
Идентификация: УФ-спектр - флавоноиды	- максимум поглощения 209±3 нм и 325±3 нм - минимум поглощения 270±3 нм	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст		
Качественные реакции - флавоноиды	При прибавлении <i>магния Р</i> и <i>хлороводородной кислоты Р</i> должно наблюдаться коричнево-красное окрашивание При прибавлении 2 % спиртового раствора алюминия хлорида <i>Р</i> наблюдается появление зеленовато-желтого окрашивания, усиливающегося со временем	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст		
Тонкослойная хроматография - рутин	Тонкослойная хроматография, ГФ РК I, т. 1, 2.2.27.	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст		
Посторонние примеси	Посторонние примеси ГФ РК I, т. 1 2.8.2	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст		
Потеря в массе при высушивании	Не более 12,0 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст		
Микробиологическая чистота	ГФ РК I, т. 1, 2.6.12 и т. 2, 2.6.13	+								
Количеств. определение: - сумма флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.2 %	0,620	0,599	0,602	0,592	0,610	0,609			

## ПРИЛОЖЕНИЕ X

Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья Пустырника туркестанского трава (*Leonurus turkestanicus* V. I. Krecz&Kuprian), семейства Яснотковых (*Lamiaceae*) культивируемого, серия 2

Упаковка: мешки из крафт-бумаги, трехслойные.									Партия: 20616
Температура: (25 ± 2) °С. Относительная влажность: (50±5) %									Дата начала испытания: 06.2016 г
									Дата окончания испытания: 07.2018 г
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.							
		0	3	6	9	12	18	24	
Описание	A. B.	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	Исследования стабильности и установление сроков хранения продолжается
Идентификация: УФ-спектр - флавоноиды	- максимум поглощения 209±3 нм и 325±3 нм - минимум поглощения 270±3 нм	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	
Качественные реакции - флавоноиды	При прибавлении <i>магния Р</i> и <i>хлороводородной кислоты Р</i> должно наблюдаться коричнево-красное окрашивание При прибавлении 2 % спиртового раствора алюминия хлорида <i>Р</i> наблюдается появление зеленовато-желтого окрашивания, усиливающегося со временем	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	
Тонкослойная хроматография - рутин	Тонкослойная хроматография, ГФ РК I, т. 1, 2.2.27.	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	
Посторонние примеси	Посторонние примеси ГФ РК I, т. 1 2.8.2	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	
Потеря в массе при высушивании	Не более 12,0 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	
Микробиологическая чистота	ГФ РК I, т. 1, 2.6.12 и т. 2, 2.6.13	+							
Количеств. определение: - сумма флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.2 %	0,580	0,585	0,575	0,582	0,579	0,576		

## ПРИЛОЖЕНИЕ Ц

Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья Пустырника туркестанского трава (*Leonurus turkestanicus* V. I. Krecz&Kuprian), семейства Яснотковых (*Lamiaceae*) культивируемого, серия 3

Упаковка: мешки из крафт-бумаги, трехслойные.								Партия: 30616 Дата начала испытания: 07.2016 г Дата окончания испытания: 08.2018 г	
Температура: (25 ± 2) °С. Относительная влажность: (50±5) %									
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.							
		0	3	6	9	12	18	24	
Описание	A. B.	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	Исследования стабильности и установление сроков хранения продолжается
Идентификация: УФ-спектр - флавоноиды	- максимум поглощения 209±3 нм и 325±3 нм - минимум поглощения 270±3 нм	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	
Качественные реакции - флавоноиды	При прибавлении магния Р и хлороводородной кислоты Р должно наблюдаться коричнево-красное окрашивание При прибавлении 2 % спиртового раствора алюминия хлорида Р наблюдается появление зеленовато-желтого окрашивания, усиливающегося со временем	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	
Тонкослойная хроматография - рутин	Тонкослойная хроматография, ГФ РК I, т. 1, 2.2.27.	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	
Посторонние примеси	Посторонние примеси ГФ РК I, т. 1 2.8.2	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	
Потеря в массе при высушивании	Не более 12,0 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	
Микробиологическая чистота	ГФ РК I, т. 1, 2.6.12 и т. 2, 2.6.13	+							
Количеств. определение: - сумма флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.2 %	0,545	0,550	0,540	0,551	0,547	0,542		

### ПРИЛОЖЕНИЕ Ш

#### Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья Корневища и корни валерианы туркестанской *Valeriana turkestanica* Sumn дикорастущего, серия 1

Упаковка: мешки из крафт-бумаги, трехслойные.		Партия: 10815 Дата начала испытания: 09.2015 г Дата окончания испытания: 09.2017 г						
Температура: (18 ± 2) °С. Относительная влажность: (50±5) %								
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	
Описание	A. B.	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Идентификация С. Валериановая кислота и ацетоксивалериановая кислота	На хроматограмме испытуемого раствора должны наблюдаться фиолетовые зоны валериановой кислоты R <sub>f</sub> (от 0,5 до 0,8) и ацетоксивалериановой кислоты R <sub>f</sub> (от 0,3 до 0,6), R <sub>f</sub> которых соответствует раствору сравнения	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Посторонние примеси	Стеблей не более 5 %, других посторонних примесей не более 2 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Потеря в массе при высушивании	Не более 12,0 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Микробиологическая чистота	ГФ РК I, т. 1, 2.6.12 и т. 2, 2.6.13	+						+
Эфирное число	Цельное сырье - Не менее 4 мл/кг Резанное сырье – не менее 3 мл/кг	4,8	4,8	4,7	4,7	4,6	4,6	4,5
Сесквитерпеновые кислоты	Цельное сырье - Не менее 0,17 % (м/м) Резанное сырье - 0,10 %	0,26	0,25	0,26	0,25	0,26	0,26	0,25

## ПРИЛОЖЕНИЕ Щ

### Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья Корневища и корни валерианы туркестанской *Valeriana turkestanica* Sumn дикорастущего, серия 2

Упаковка: мешки из крафт-бумаги, трехслойные.		Партия: 20915 Дата начала испытания: 10.2015 г Дата окончания испытания: 10.2017 г						
Температура: (18 ± 2) °С. Относительная влажность: (50±5) %								
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	A. B.	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Идентификация С. Валериановая кислота и ацетоксивалериановая кислота	На хроматограмме испытуемого раствора должны наблюдаться фиолетовые зоны валериановой кислоты R <sub>f</sub> (от 0,5 до 0,8) и ацетоксивалериановой кислоты R <sub>f</sub> (от 0,3 до 0,6), R <sub>f</sub> которых соответствует раствору сравнения	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Посторонние примеси	Стеблей не более 5 %, других посторонних примесей не более 2 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Потеря в массе при высушивании	Не более 12,0 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Микробиологическая чистота	ГФ РК I, т. 1, 2.6.12 и т. 2, 2.6.13	+						+
Эфирное число	Цельное сырье - Не менее 4 мл/кг Резанное сырье – не менее 3 мл/кг	4,5	4,2	4,3	4,4	4,3	4,2	4,2
Сесквитерпеновые кислоты	Цельное сырье - Не менее 0,17 % (м/м) Резанное сырье - 0,10 %	0,21	0,23	0,21	0,22	0,23	0,23	0,21



## ПРИЛОЖЕНИЕ Э

### Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья Корневища и корни валерианы туркестанской *Valeriana turkestanica* Sumn дикорастущего, серия 3

Упаковка: мешки из крафт-бумаги, трехслойные.		Партия: 30915 Дата начала испытания: 10.2015 г Дата окончания испытания: 10.2017 г						
Температура: (18± 2) °С. Относительная влажность: (50±5) %								
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	A. B.	соответст соответст	соответст соответст	соответст соответст	соответст соответст	соответст соответст	соответст соответст	соответст соответст
Идентификация С. Валериановая кислота и ацетоксивалериановая кислота	На хроматограмме испытуемого раствора должны наблюдаться фиолетовые зоны валериановой кислоты R <sub>f</sub> (от 0,5 до 0,8) и ацетоксивалериановой кислоты R <sub>f</sub> (от 0,3 до 0,6), R <sub>f</sub> которых соответствует раствору сравнения	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Посторонние примеси	Стеблей не более 5 %, других посторонних примесей не более 2 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Потеря в массе при высушивании	Не более 12,0 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Микробиологическая чистота	ГФ РК I, т. 1, 2.6.12 и т. 2, 2.6.13	+						+
Эфирное число	Цельное сырье - Не менее 4 мл/кг Резанное сырье – не менее 3 мл/кг	4,1	4,1	4,3	4,2	4,2	4,2	4,1
Сесквитерпеновые кислоты	Цельное сырье - Не менее 0,17 % (м/м) Резанное сырье - 0,10 %	0,19	0,21	0,20	0,20	0,21	0,20	0,19

## ПРИЛОЖЕНИЕ Ю

### Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья Корневища и корни валерианы туркестанской *Valeriana turkestanica* Sumn культивируемого, серия 1

Упаковка: мешки из крафт-бумаги, трехслойные.								Партия: 10916 Дата начала испытания: 09.2016 г Дата окончания испытания: 09.2018 г
Температура: (18 ± 2) °С. Относительная влажность: (50±5) %								
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	
Описание	A. B.	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	Исследования стабильности и установление сроков хранения продолжается
Идентификация С. Валериановая кислота и ацетоксивалериановая кислота	На хроматограмме испытуемого раствора должны наблюдаться фиолетовые зоны валериановой кислоты R <sub>f</sub> (от 0,5 до 0,8) и ацетоксивалериановой кислоты R <sub>f</sub> (от 0,3 до 0,6), R <sub>f</sub> которых соответствует раствору сравнения	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	
Посторонние примеси	Стеблей не более 5 %, других посторонних примесей не более 2 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	
Потеря в массе при высушивании	Не более 12,0 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	
Микробиологическая чистота	ГФ РК I, т. 1, 2.6.12 и т. 2, 2.6.13	+						
Эфирное число	Цельное сырье - Не менее 4 мл/кг Резанное сырье – не менее 3 мл/кг	4,1	4,3	3,9	4,0	4,1	4,0	
Сесквитерпеновые кислоты	Цельное сырье - Не менее 0,17 % (м/м) Резанное сырье - 0,10 %	0,20	0,19	0,21	0,20	0,19	0,19	

## ПРИЛОЖЕНИЕ Я

### Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья Корневища и корни валерианы туркестанской *Valeriana turkestanica* Sumn культивируемого, серия 2

Упаковка: мешки из крафт-бумаги, трехслойные.							Партия: 20916	
Температура: (18 ± 2) °С. Относительная влажность: (50±5) %							Дата начала испытания: 10.2016 г	
							Дата окончания испытания: 10.2018 г	
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	A. B.	соответст соответст	соответст соответст	соответст соответст	соответст соответст	соответст соответст	Исследования стабильности и установление сроков хранения продолжается	
Идентификация С. Валериановая кислота и ацетоксивалериановая кислота	На хроматограмме испытуемого раствора должны наблюдаться фиолетовые зоны валериановой кислоты R <sub>f</sub> (от 0,5 до 0,8) и ацетоксивалериановой кислоты R <sub>f</sub> (от 0,3 до 0,6), R <sub>f</sub> которых соответствует раствору сравнения	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст		
Посторонние примеси	Стеблей не более 5 %, других посторонних примесей не более 2 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст		
Потеря в массе при высушивании	Не более 12,0 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст		
Микробиологическая чистота	ГФ РК I, т. 1, 2.6.12 и т. 2, 2.6.13	+						
Эфирное число	Цельное сырье - Не менее 4 мл/кг Резанное сырье – не менее 3 мл/кг	4,2	4,0	3,8	3,9	4,0		
Сесквитерпеновые кислоты	Цельное сырье - Не менее 0,17 % (м/м) Резанное сырье - 0,10 %	0,20	0,18	0,18	0,19	0,18		

## ПРИЛОЖЕНИЕ D

### Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья Корневища и корни валерианы туркестанской *Valeriana turkestanica* Sumn культивируемого серия 3

Упаковка: мешки из крафт-бумаги, трехслойные.							Партия: 30916 Дата начала испытания: 10.2016 г Дата окончания испытания: 10.2018 г	
Температура: (18 ± 2) °С. Относительная влажность: (50±5) %								
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	A. B.	соответст соответст	соответст соответст	соответст соответст	соответст соответст	соответст соответст	Исследования стабильности и установление сроков хранения продолжается	
Идентификация С. Валериановая кислота и ацетоксивалериановая кислота	На хроматограмме испытуемого раствора должны наблюдаться фиолетовые зоны валериановой кислоты R <sub>f</sub> (от 0,5 до 0,8) и ацетоксивалериановой кислоты R <sub>f</sub> (от 0,3 до 0,6), R <sub>f</sub> которых соответствует раствору сравнения	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст		
Посторонние примеси	Стеблей не более 5 %, других посторонних примесей не более 2 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст		
Потеря в массе при высушивании	Не более 12,0 %	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст		
Микробиологи-ческая чистота	ГФ РК I, т. 1, 2.6.12 и т. 2, 2.6.13	+						
Эфирное число	Цельное сырье - Не менее 4 мл/кг Резанное сырье – не менее 3 мл/кг	3,8	3,9	3,7	3,9	3,9		
Сесквитерпеновые кислоты	Цельное сырье - Не менее 0,17 % (м/м) Резанное сырье - 0,10 %	0,19	0,18	0,20	0,18	0,18		

## ПРИЛОЖЕНИЕ F

### Спецификация качества экстракта жидкого пустырника туркестанского

Показатели качества	Нормы отклонений	Методы испытаний
Описание	Жидкость от темно зеленого до зеленовато-коричневого цвета	По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, Общая статья "Экстракты".
Идентификация: А. Гликозиды  В. Дубильные вещества  С. Иридоиды D. Тонкослойная хроматография - рутин	Появляется красное окрашивание  Появляется черно-бурое окрашивание, исчезающее при добавлении кислоты серной разбавленной  Появляется сиреневое окрашивание На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются не менее 3 зон (полос) адсорбции от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета с Rf величинами от 0.55 до 0.65 (флавоноиды), ниже 2 зоны серовато-синего или синего цвета с Rf величинами от 0.2 до 0.55 (иридоиды). Выше или ниже допускаются дополнительные зоны синего, серого, розоватого или зеленого цвета, различной степени интенсивности.	Качественные реакции  Качественная реакция  Качественная реакция Тонкослойная хроматография, ГФ РК I, т. 1 2.2.27.
Сухой остаток	Не менее 3.0 %.	ГФ РК, т. 1, 2.8.16
Относительная плотность	Не менее 0,85	ГФ РК, т. 1, 2.2.5
Этанол	Не менее 64 %	ГФ РК, т. 1, 2.9.10
Тяжелые металлы	Не более 10 млн <sup>-1</sup>	ГФ РК I, т. 1, 2.4.8, метод А
Объем содержимого упаковки	Не менее 50.0 мл	В соответствии с АНД
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В. Общее число аэробных бактерий – не более 10000 в 1 г. Общее число грибов – не более 100 мл в 1 г.	ГФ РК I, т. 1 2.6.12, 2.6.13

	Не более 100 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий в 1 г. Отсутствие Salmonella в 10 г. Отсутствие Escherichia coli, Staphylococcus aureus в 1 г.	
Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.4 %	ГФ РК, т. 1, 2.2.25
Упаковка	<p>По 50 мл препарата в стеклянные флаконы для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I (ГФ РК I, т. 1, 3.2.1) с винтовой горловиной, укупоривают полиэтиленовыми капельницами и навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия (ГФ РК I, т. 1, 3.2.2).</p> <p>На флаконы наклеивают этикетки из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86Е. Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках упаковывают в коробку из картона коробочного марки хром-эрзац по ГОСТ 7933-89 или из картона хром-эрзац для складных коробок по ТУ 63.151-01-03. для потребительской тары по ГОСТ 7933-89. Коробки упаковывают в групповую тару по 50 штук, на которую наклеивают этикетку в соответствии с ГОСТ 17768-90Е.</p>	В соответствии с АНД
Маркировка	См. утвержденный макет упаковки	В соответствии с АНД
Транспортирование	В соответствии с ГОСТ 17768-90	ГОСТ 17768-90
Хранение	В оригинальной упаковке при температуре не выше 15 °С	В соответствии с АНД
Срок хранения	2 года	В соответствии с АНД
Основное фармакологическое действие	Седативное действие	В соответствии с АНД РК

## ПРИЛОЖЕНИЕ G

### Спецификация качества экстракта густого пустырника туркестанского

Показатели качества	Нормы отклонений	Методы испытаний
Описание	Вязкая масса от темнозеленого до зеленовато-коричневого цвета	По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, Общая статья "Экстракты".
Идентификация: А. Гликозиды	Появляется красное окрашивание	Качественные реакции
В. Дубильные вещества	Появляется черно-бурое окрашивание, исчезающее при добавлении кислоты серной разбавленной	Качественная реакция
С. Иридоиды Д. Тонкослойная хроматография - рутин	Появляется сиреневое окрашивание На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются не менее 3 зон (полос) адсорбции от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета с Rf величинами от 0.55 до 0.65 (флавоноиды), ниже 2 зоны серовато-синего или синего цвета с Rf величинами от 0.2 до 0.55 (иридоиды). Выше или ниже допускаются дополнительные зоны синего, серого, розоватого или зеленого цвета, различной степени интенсивности.	Качественная реакция Тонкослойная хроматография, ГФ РК I, т. 1 2.2.27.
Потеря в массе при высушивании	Не более 25,0 %.	ГФ РК, т. 1, 2.2.32
Тяжелые металлы	Не более 10 млн <sup>-1</sup>	ГФ РК I, т. 1, 2.4.8, метод А
Масса содержимого упаковки	Не менее 250.0 г	В соответствии с АНД
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В. Общее число аэробных бактерий – не более 10000 в 1 г. Общее число грибов – не более 100 мл в 1 г. Не более 100 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий в 1 г. Отсутствие Salmonella в 10 г. Отсутствие Escherichia coli, Staphylococcus aureus в 1 г.	ГФ РК I, т. 1 2.6.12, 2.6.13
Количественное определение суммы	Не менее 0.6 %	ГФ РК, т. 1, 2.2.25

флавоноидов в пересчете на рутин		
Упаковка	<p>По 250 г препарата в стеклянные банки для лекарственных средств из оранжевого стекла <i>класса I</i> (ГФ РК I, т. 1, 3.2.1) с винтовой горловиной, укупоривают навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия (ГФ РК I, т. 1, 3.2.2).</p> <p>На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86Е. Каждую банку вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках упаковывают в коробку из картона коробочного марки хром-эрзац по ГОСТ 7933-89 или из картона хром-эрзац для складных коробок по ТУ 63.151-01-03. для потребительской тары по ГОСТ 7933-89. Коробки упаковывают в групповую тару по 50 штук, на которую наклеивают этикетку в соответствии с ГОСТ 17768-90Е.</p>	В соответствии с АНД
Маркировка	См. утвержденный макет упаковки	В соответствии с АНД
Транспортирование	В соответствии с ГОСТ 17768-90	ГОСТ 17768-90
Хранение	В оригинальной упаковке при температуре не выше 15 °С	В соответствии с АНД
Срок хранения	2 года	В соответствии с АНД
Основное фармакологическое действие	Седативное действие	В соответствии с АНД РК



## ПРИЛОЖЕНИЕ J

### Лабораторный регламент экстракта пустырника туркестанского жидкого

ТОО «ФитОлеум»	ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ НА ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТА ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО ЖИДКОГО	
ФСК – СМК- РК -ЛР №1 – 15	Версия 01	

Для служебного пользования. Экз. № 1



---

### ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ №1 НА ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТА ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО ЖИДКОГО

---

	Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись
СОГЛАСОВАНО	Наден Т.Б. Начальник производства	17.08.2015г.	
РАЗРАБОТАНО	Сермуханова С.В. PhD-докторант	14.08.2015г.	

Фармацевтическая компания ТОО «ФитОлеум», Казахстан  
КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

## ПРИЛОЖЕНИЕ I

### Лабораторный регламент экстракта пустырника туркестанского густого

ТОО «ФитОлеум»	ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ НА ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТА ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО ГУСТОГО	
ФСК – СМК- РК -ЛР №2 – 15	Версия 01	

Для служебного пользования. Экз. № 1



УТВЕРЖДАЮ»

Директор ТОО «ФитОлеум»

*Курдочин А.Ш.*

(Подпись, Фамилия И.О.)

*августа 2015 г.*

---

### ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ №2 НА ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТА ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО ГУСТОГО

---

	Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись
СОГЛАСОВАНО	<i>Наден Т.Б.</i>	<i>20.08.2015г.</i>	<i>[Signature]</i>
	<i>Генеральный директор</i>		
РАЗРАБОТАНО	<i>Сергеев Александр С.В.</i>	<i>19.08.2015г.</i>	<i>[Signature]</i>
	<i>Ph.D.-докторант</i>		

Фармацевтическая компания ТОО «ФитОлеум», Казахстан  
КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

## ПРИЛОЖЕНИЕ N

### Опытно-промышленный регламент экстракта пустырника туркестанского жидкого

ТОО «ФитОлеум»	ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ НА ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТА ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО ЖИДКОГО	
ФСК – СМК- РК -ОПР №1 – 15	Версия 01	

Для служебного пользования. Экз. № 1



УТВЕРЖДАЮ»

Директор ТОО «ФитОлеум»

*(Кургоzman A.M.)*

(Подпись, Фамилия И.О.)

*сентябрь 2015 г.*

---

### ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ №1 НА ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТА ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО ЖИДКОГО

---

	Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись
СОГЛАСОВАНО	<i>Наден Т.Б. Начальник производства</i>	<i>14.09.2015г.</i>	<i>[Signature]</i>
РАЗРАБОТАНО	<i>Сергеев Александр Ф.В. Ph.D-докторант</i>	<i>11.09.2015г.</i>	<i>[Signature]</i>

Фармацевтическая компания ТОО «ФитОлеум», Казахстан  
КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

## ПРИЛОЖЕНИЕ Q

### Опытно-промышленный регламент экстракта пустырника туркестанского густого

ТОО «ФитОлеум»	ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ НА ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТА ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО ГУСТОГО	
ФСК – СМК- РК -ОПР №2 – 15	Версия 01	

Для служебного пользования. Экз. № 1



УТВЕРЖДАЮ»

Директор ТОО «ФитОлеум»

ФИТОЛЕУМ

(Подпись, Фамилия И.О.)

Курвоган А.И.  
сентябрь 2015 г.

---

### ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ №2 НА ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТА ПУСТЫРНИКА ТУРКЕСТАНСКОГО ГУСТОГО

---

	Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись
СОГЛАСОВАНО	Наден Т.Б. Начальник производства	15.09.2015г.	
РАЗРАБОТАНО	Серишхалидов О.В. PhD-докторант	14.09.2015г.	

Фармацевтическая компания ТОО «ФитОлеум», Казахстан  
КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

## ПРИЛОЖЕНИЕ R

Проект АНД на экстракт пустырника туркестанского жидкий



**ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА**  
РГП на ПХВ «Национальный центр  
экспертизы лекарственных средств,  
изделий медицинского назначения и  
медицинской техники» МЗСР РК  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

**ПРИКАЗ**  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
МЗСР РК  
от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.  
№ \_\_\_\_\_

### АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

**Наименование лекарственного препарата**

Түркістандық сасықшөбінің сұйық сығындысы  
Экстракт пустырника туркестанского жидкий

**МНН:-**

**Наименование и страна организации производителя**

ТОО «ФитОлеум», Казахстан

**Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения**

ТОО «ФитОлеум», Казахстан

**Наименование и страна организации упаковщика**

ТОО «ФитОлеум», Казахстан

АНД РК 42 –  
Вводится впервые

Срок введения установлен с  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Срок действия до  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

**ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА**

## ПРИЛОЖЕНИЕ S

Проект АНД на экстракт пустырника туркестанского густой



**ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА**  
РГП на ПХВ «Национальный центр  
экспертизы лекарственных средств,  
изделий медицинского назначения и  
медицинской техники» МЗСР РК  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

**ПРИКАЗ**  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
МЗСР РК  
от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.  
№ \_\_\_\_\_

### АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

**Наименование лекарственного препарата**

Түркістандық сасықшөбінің қою сығындысы  
Экстракт пустырника туркестанского густой

**МНН:-**

**Наименование и страна организации производителя**

ТОО «ФитОлеум», Казахстан

**Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения**

ТОО «ФитОлеум», Казахстан

**Наименование и страна организации упаковщика**

ТОО «ФитОлеум», Казахстан

АНД РК 42 –  
Вводится впервые

Срок введения установлен с  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Срок действия до  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

**ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА**

## ПРИЛОЖЕНИЕ U

### Спецификация качества экстракта густого валерианы туркестанской

Показатели качества	Нормы отклонений	Методы испытаний
Описание	Вязкая масса коричневого цвета	По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, Общая статья "Экстракты".
Идентификация: А. Кислота изовалериановая	Нижний хлороформный слой окрашивается в желтый цвет	Качественные реакции
В. Кислота изовалериановая	Обнаруживается запах кислоты изовалериановой	Качественная реакция
Потеря в массе при высушивании	Не более 25,0 %.	ГФ РК, т. 1, 2.2.32
Тяжелые металлы	Не более 10 млн <sup>-1</sup>	ГФ РК I, т. 1, 2.4.8, метод А
Масса содержимого упаковки	Не менее 250.0 г	В соответствии с АНД
Микробиологическая чистота	<p>Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В.</p> <p>Общее число аэробных бактерий – не более 10000 в 1 г.</p> <p>Общее число грибов – не более 100 мл в 1 г.</p> <p>Не более 100 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий в 1 г.</p> <p>Отсутствие <i>Salmonella</i> в 10 г. Отсутствие <i>Escherichia coli</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г.</p>	ГФ РК I, т. 1 2.6.12, 2.6.13
Количественное определение кислоты изовалериановой	Не менее 0.4 %	Титриметрия
Упаковка	<p>По 250 г препарата в стеклянные банки для лекарственных средств из оранжевого стекла <i>класса I</i> (ГФ РК I, т. 1, 3.2.1) с винтовой горловиной, укупоривают навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия (ГФ РК I, т. 1, 3.2.2).</p> <p>На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86Е. Каждую банку вместе с инструкцией по медицинскому применению на</p>	В соответствии с АНД

	государственном и русском языках упаковывают в коробку из картона коробочного марки хром-эрзац по ГОСТ 7933-89 или из картона хром-эрзац для складных коробок по ТУ 63.151-01-03. для потребительской тары по ГОСТ 7933-89. Коробки упаковывают в групповую тару по 50 штук, на которую наклеивают этикетку в соответствии с ГОСТ 17768-90Е.	
Маркировка	См. утвержденный макет упаковки	В соответствии с АНД
Транспортирование	В соответствии с ГОСТ 17768-90	ГОСТ 17768-90
Хранение	В оригинальной упаковке при температуре не выше 15 °С	В соответствии с АНД
Срок хранения	2 года	В соответствии с АНД
Основное фармакологическое действие	Седативное действие	В соответствии с АНД РК



## ПРИЛОЖЕНИЕ V

### Лабораторный регламент экстракта валерианы туркестанской густого

ТОО «ФитОлеум»	ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ НА ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТА ВАЛЕРИАНЫ ТУРКЕСТАНСКОЙ ГУСТОГО	
ФСК – СМК- РК -ЛР №3– 15	Версия 01	

Для служебного пользования. Экз. № 1



УТВЕРЖДАЮ»

Директор ТОО «ФитОлеум»

*(Подпись, Фамилия И.О.)*

*Куррозмет А.Ш.*

*05.10.2015 г.*

---

### ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ №3 НА ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТА ВАЛЕРИАНЫ ТУРКЕСТАНСКОЙ ГУСТОГО

---

	Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись
СОГЛАСОВАНО	<i>Назар Т.Б.</i>	<i>06.10.2015 г.</i>	<i>(Подпись)</i>
РАЗРАБОТАНО	<i>Сермуханова Ф.В.</i> <i>Ph.D-докторант</i>	<i>05.10.2015 г.</i>	<i>(Подпись)</i>

Фармацевтическая компания ТОО «ФитОлеум», Казахстан  
КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

## ПРИЛОЖЕНИЕ W

### Опытно-промышленный регламент экстракта валерианы туркестанской густого

ТОО «ФитОлеум»	ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ НА ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТА ВАЛЕРИАНЫ ТУРКЕСТАНСКОЙ ГУСТОГО	
ФСК – СМК- РК -ОПР №3– 15	Версия 01	

Для служебного пользования. Экз. № 1



УТВЕРЖДАЮ»

Директор ТОО «ФитОлеум»

*(Курвогам А.Ш.)*

(Подпись, Фамилия И.О.)

7 октября 2015г.

---

### ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ №3 НА ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТА ВАЛЕРИАНЫ ТУРКЕСТАНСКОЙ ГУСТОГО

---

	Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись
СОГЛАСОВАНО	<i>Наден Т.Б.</i>	<i>26.10.2015г.</i>	<i>(Подпись)</i>
	<i>Надзавник производства</i>		
РАЗРАБОТАНО	<i>Сермухамрова С.В.</i>	<i>23.10.2015г.</i>	<i>(Подпись)</i>
	<i>PhD-докторант</i>		

Фармацевтическая компания ТОО «ФитОлеум», Казахстан  
КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

## ПРИЛОЖЕНИЕ Z

Проект АНД на экстракт валерианы туркестанской густой



УТВЕРЖДЕН  
ТОО «ФитОлеум»

Директор  
А.Ш. Курдоглы  
« 02 » октября 2015 г.

### ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗСР РК

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

### ПРИКАЗ

Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗСР РК

от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

№ \_\_\_\_\_

## АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

### Наименование лекарственного препарата

Түркістандық шүйгіншөбінің қою сығындысы

Экстракт валерианы туркестанской густой

МНН:-

### Наименование и страна организации производителя

ТОО «ФитОлеум», Казахстан

### Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «ФитОлеум», Казахстан

### Наименование и страна организации упаковщика

ТОО «ФитОлеум», Казахстан

АНД РК 42 –  
Вводится впервые

Срок введения установлен с  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Срок действия до  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

### План валидации технологического процесса производства экстракта жидкого пустырника туркестанского

Стадии процесса	Параметры	Регламентируемые нормы	Количество отбора проб в одной серии
Стадия 1 Приготовление экстрагента	Качество исходного сырья	В соответствии НТД: тех. регл	1
	Масса (объем) используемого сырья	± 0.05 кг	1
	Время смешивания	30 мин	1
	Скорость смешивания	15 об/мин	Каждые 10 мин
	Концентрация этанола	69 – 71 %	9 точек
	Количество спирта этилового	± 0.05 кг	1
Стадия 2 Подготовка ЛРС	Качество сырья	В соответствии НТД: тех. регл	1
	Масса используемого сырья	± 0.05 кг	1
Стадия 3 Получение извлечения из ЛРС	Температура экстракции	от 20 до 25 °С	Каждые 10 мин
	Время экстракции		1
	Экстракция 1	72 ч	
	Экстракция 2	72 ч	
	Экстракция 3	72 ч	
	Идентификация биологически активных веществ (БАВ)	В соответствии с СП-фирмы	9 точек
	Концентрация спирта этилового	В соответствии с СП-фирмы	9 точек
Стадия 4 Отстаивание	Количественное определение	В соответствии с СП-фирмы	9 точек
	Температура при отстаивании	Не выше 8 °С	Каждые 10 мин
Стадия 5 Фильтрация	Время отстаивания	24 ч	1
	Размер пор фильтров	1.0 мкм; 0.5 мкм; 0.65/0.45 мкм	1
Стадия 6 Подготовка флаконов, пробок и крышек	Качество полупродукта	В соответствии с СП-фирмы	9 точек
	Качество упаковочных материалов	В соответствии с СП-фирмы	9 проб
Стадия 7 Фасовка, маркировка и упаковка в пачки	Микробиологическая чистота	В соответствии с СП	9 проб
	Объем заполнения упаковки	В соответствии НТД: тех. регл, СП	В начале
			В середине
В конце			

готовой продукции	Комплектность	В соответствии с СП	9
	В начале		9
	В середине		9
	В конце	9	
	Качество маркировки	В соответствии с СП	9
	В начале		9
В середине	9		
В конце	9		
Стадия 8 Упаковка в картонные коробки	Комплектность	В соответствии с СП	1
	Маркировка	В соответствии с СП	1

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### План валидации технологического процесса производства экстракта густого валерианы туркестанской

Стадии процесса	Параметры	Регламентируемые нормы	Количество отбора проб в одной серии
Стадия 1 Измельчение сырья	Дисперсность сырья/ ситовой анализ	3-5 мм	9 точек
Стадия 2 Приготовление экстрагента	Качество исходного сырья	В соответствии НТД: тех. регла	1
	Масса (объем) используемого сырья	± 0.05 кг	1
	Время смешивания	30 мин	1
	Скорость смешивания	15 об/мин	Каждые 10 мин
	Концентрация этанола	69 – 71 %	9 точек
Стадия 3 Подготовка ЛРС	Количество спирта этилового	± 0.05 кг	1
	Качество сырья	В соответствии НТД: тех. регла	1
Стадия 4 Настаивание	Масса используемого сырья	± 0.05 кг	1
	Температура экстракции	от 20 до 30 °С	Каждые 30 мин
Стадия 5 Перколяция	Время настаивания	24 ч	1
	Скорость перколяции	10 мл/мин	Каждые 60 мин
	Идентификация биологически активных веществ (БАВ)	В соответствии с СП-фирмы	9 точек
	Концентрация спирта этилового	В соответствии с СП-фирмы	9 точек
Стадия 6 Отстаивание	Количественное определение	В соответствии с СП-фирмы	9 точек
	Температура при отстаивании	Не выше 8 °С	Каждые 60 мин
Стадия 7 Фильтрация	Время отстаивания	24 ч	1
	Размер пор фильтров	1.0 мкм; 0.5 мкм; 0.65/0.45 мкм	1
Стадия 8 Упаривание	Качество полупродукта	В соответствии с СП-фирмы	9 точек
	Температура	40±1 °С	Каждые 30 мин
	Скорость вращения	80-100 об/мин	Каждые 30 мин
	Вакуум	0,08 МПа	Каждые 30 мин
	Качество in bulk продукта	В соответствии с СП-фирмы	9 точек

Стадия 9 Подготовка контейнеров, крышек	Качество упаковочных материалов	В соответствии с СП- фирмы	9 проб
	Микробиологическая чистота	В соответствии с СП	9 проб
Стадия 10 Фасовка, маркировка и упаковка в пачки готовой продукции	Объем заполнения упаковки	В соответствии НТД: тех. регл, СП	1
	Комплектность	В соответствии с СП	1
	Качество маркировки	В соответствии с СП	1
Стадия 11 Упаковка в картонные коробки	Комплектность	В соответствии с СП	1
	Маркировка	В соответствии с СП	1

### ПРИЛОЖЕНИЕ 3

#### Результаты испытаний стабильности экстракта жидкого пустырника туркестанского, серия 1

Упаковка: стеклянные флаконы для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I объемом 50 мл с винтовой горловиной, укупоренные полиэтиленовыми капельницами и навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия								
Температура: (15 ± 2) °С. Относительная влажность: (65±5) %							Серия: 01PT15 Дата начала испытания: 10.2015 г Дата окончания испытания: 10.2017 г	
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	Жидкость от темнозеленого до зеленовато-коричневого цвета	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Идентификация	Появляется красное окрашивание	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
А. Гликозиды								
В. Дубильные вещества	Появляется черно-бурое окрашивание, исчезающее при добавлении кислоты серной разбавленной	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
С. Иридоиды	Появляется сиреневое окрашивание	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Д. Рутин	На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются не менее 3 зон (полос) адсорбции от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета с Rf величинами от 0.55 до 0.65 (флавоноиды), ниже 2 зоны серовато-синего или синего цвета с Rf величинами от 0.2 до 0.55 (иридоиды).	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Сухой остаток	Не менее 3,0 %.	4,72	4,70	4,71	4,70	4,68	4,68	4,69
Относительная плотность	Не менее 0,85	0,9149	0,9149	0,9148	0,9148	0,9149	0,9148	0,9149
Этанол	Не менее 64 %	70,0	69,8	69,7	69,4	69,1	69,4	69,3
Объем содержимого упаковки	Не менее 50.0 мл	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В.	соответст						соответст
Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.4 %	0,9427	0,9517	0,9464	0,9591	0,9506	0,9472	0,9485



## ПРИЛОЖЕНИЕ 4

### Результаты испытаний стабильности экстракта жидкого пустырника туркестанского, серия 2

Упаковка: стеклянные флаконы для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I объемом 50 мл с винтовой горловиной, укупоренные полиэтиленовыми капельницами и навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия

Температура:  $(15 \pm 2)^\circ\text{C}$ . Относительная влажность:  $(65 \pm 5)\%$

Серия: 02PT15

Дата начала испытания: 10.2015 г

Дата окончания испытания: 10.2017 г

Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	Жидкость от темнозеленого до зеленовато-коричневого цвета	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Идентификация	Появляется красное окрашивание	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
А. Гликозиды								
В. Дубильные вещества	Появляется черно-бурое окрашивание, исчезающее при добавлении кислоты серной разбавленной	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
С. Иридоиды	Появляется сиреневое окрашивание	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Д. Рутин	На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются не менее 3 зон (полос) адсорбции от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета с Rf величинами от 0.55 до 0.65 (флавоноиды), ниже 2 зоны серовато-синего или синего цвета с Rf величинами от 0.2 до 0.55 (иридоиды).	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Сухой остаток	Не менее 3,0 %.	4,80	4,78	4,78	4,76	4,76	4,76	4,77
Относительная плотность	Не менее 0,85	0,9148	0,9149	0,9149	0,9149	0,9148	0,9148	0,9149
Этанол	Не менее 64 %	69,7	69,8	69,8	69,6	69,6	69,4	69,5
Объем содержимого упаковки	Не менее 50.0 мл	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В.	соответст						соответст
Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.4 %	0,9612	0,9685	0,9723	0,9677	0,9624	0,9609	0,9615

## ПРИЛОЖЕНИЕ 5

### Результаты испытаний стабильности экстракта жидкого пустырника туркестанского, серия 3

Упаковка: стеклянные флаконы для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I объемом 50 мл с винтовой горловиной, укупоренные полиэтиленовыми капельницами и навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия

Температура:  $(15 \pm 2) ^\circ\text{C}$ . Относительная влажность:  $(65 \pm 5) \%$

Серия: 03РТ15

Дата начала испытания: 10.2015 г

Дата окончания испытания: 10.2017 г

Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	Жидкость от темнозеленого до зеленовато-коричневого цвета	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Идентификация	Появляется красное окрашивание	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
А. Гликозиды								
В. Дубильные вещества	Появляется черно-бурое окрашивание, исчезающее при добавлении кислоты серной разбавленной	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
С. Иридоиды	Появляется сиреневое окрашивание	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Д. Рутин	На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются не менее 3 зон (полос) адсорбции от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета с Rf величинами от 0.55 до 0.65 (флавоноиды), ниже 2 зоны серовато-синего или синего цвета с Rf величинами от 0.2 до 0.55 (иридоиды).	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Сухой остаток	Не менее 3,0 %.	4,76	4,79	4,74	4,75	4,77	4,78	4,76
Относительная плотность	Не менее 0,85	0,9148	0,9149	0,9149	0,9148	0,9148	0,9148	0,9149
Этанол	Не менее 64 %	69,8	69,7	69,7	69,5	69,3	69,0	69,4
Объем содержимого упаковки	Не менее 50.0 мл	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В.	соответст						соответст
Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.4 %	0,9412	0,9239	0,9395	0,9386	0,9205	0,9364	0,9297

## ПРИЛОЖЕНИЕ 6

### Результаты испытаний стабильности экстракта густого пустырника туркестанского, серия 1

Упаковка: стеклянные банки для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I объемом 250 мл с винтовой горловиной, укупоренные навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия								
Температура: $(15 \pm 2)$ °С. Относительная влажность: $(65 \pm 5)$ %							Серия: 04РТ15 Дата начала испытания: 10.2015 г Дата окончания испытания: 10.2017 г	
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	Вязкая масса от темно-зеленого до зеленовато-коричневого цвета	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Идентификация	Появляется красное окрашивание	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
А. Гликозиды								
В. Дубильные вещества	Появляется черно-бурое окрашивание, исчезающее при добавлении кислоты серной разбавленной	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
С. Иридоиды	Появляется сиреневое окрашивание	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
D. Рутин	На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются не менее 3 зон (полос) адсорбции от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета с Rf величинами от 0.55 до 0.65 (флавоноиды), ниже 2 зоны серовато-синего или синего цвета с Rf величинами от 0.2 до 0.55 (иридоиды).	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Потеря в массе при высушивании	Не более 25,0 %.	14,85	14,86	14,92	14,90	14,95	14,95	14,93
Масса содержимого упаковки	Не менее 250.0 г	250	250	250	250	250	250	250
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В.	соответст						соответст
Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.6 %	1,46	1,46	1,48	1,42	1,40	1,40	1,41

## ПРИЛОЖЕНИЕ 7

### Результаты испытаний стабильности экстракта густого пустырника туркестанского, серия 2

Упаковка: стеклянные банки для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I объемом 250 мл с винтовой горловиной, укупоренные навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия								
Температура: $(15 \pm 2)$ °С. Относительная влажность: $(65 \pm 5)$ %							Серия: 05PT15 Дата начала испытания: 10.2015 г Дата окончания испытания: 10.2017 г	
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	Вязкая масса от темно-зеленого до зеленовато-коричневого цвета	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Идентификация А. Гликозиды	Появляется красное окрашивание	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
В. Дубильные вещества	Появляется черно-бурое окрашивание, исчезающее при добавлении кислоты серной разбавленной	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
С. Иридоиды	Появляется сиреневое окрашивание	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Д. Рутин	На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются не менее 3 зон (полос) адсорбции от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета с Rf величинами от 0.55 до 0.65 (флавоноиды), ниже 2 зоны серовато-синего или синего цвета с Rf величинами от 0.2 до 0.55 (иридоиды).	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Потеря в массе при высушивании	Не более 25,0 %.	14,64	14,67	14,69	14,71	14,71	14,76	14,73
Масса содержимого упаковки	Не менее 250.0 г	250	250	250	250	250	250	250
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В.	соответст						соответст
Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.6 %	1,52	1,53	1,52	1,50	1,50	1,48	1,49

## ПРИЛОЖЕНИЕ 8

### Результаты испытаний стабильности экстракта густого пустырника туркестанского, серия 3

Упаковка: стеклянные банки для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I объемом 250 мл с винтовой горловиной, укупоренные навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия								
Температура: $(15 \pm 2)$ °С. Относительная влажность: $(65 \pm 5)$ %							Серия: 06РТ15 Дата начала испытания: 10.2015 г Дата окончания испытания: 10.2017 г	
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	Вязкая масса от темно-зеленого до зеленовато-коричневого цвета	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Идентификация	Появляется красное окрашивание	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
А. Гликозиды								
В. Дубильные вещества	Появляется черно-бурое окрашивание, исчезающее при добавлении кислоты серной разбавленной	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
С. Иридоиды	Появляется сиреневое окрашивание	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
D. Рутин	На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются не менее 3 зон (полос) адсорбции от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета с Rf величинами от 0.55 до 0.65 (флавоноиды), ниже 2 зоны серовато-синего или синего цвета с Rf величинами от 0.2 до 0.55 (иридоиды).	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Потеря в массе при высушивании	Не более 25,0 %.	14,72	14,78	14,75	14,8	14,79	14,79	14,78
Масса содержимого упаковки	Не менее 250.0 г	250	250	250	250	250	250	250
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В.	соответст						соответст
Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.6 %	1,39	1,41	1,42	1,38	1,36	1,33	1,34

## ПРИЛОЖЕНИЕ 9

### Результаты испытаний стабильности экстракта густого валерианы туркестанской, серия 1

Упаковка: стеклянные банки для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I объемом 250 мл с винтовой горловиной, укупоренные навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия								
Температура: (15 ± 2) °С. Относительная влажность: (65±5) %							Серия: 01VT15 Дата начала испытания: 10.2015 г Дата окончания испытания: 10.2017 г	
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	Вязкая масса коричневого цвета	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Идентификация: А. Кислота изовалериановая	Нижний хлороформный слой окрашивается в желтый цвет	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
В. Кислота изовалериановая	Обнаруживается запах кислоты изовалериановой	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Потеря в массе при высушивании	Не более 25,0 %.	15,9	16,2	16,2	16,3	16,2	16,4	16,3
Масса содержимого упаковки	Не менее 250.0 г	250	250	250	250	250	250	250
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В.	соответст						соответст
Количественное определение кислоты изовалериановой	Не менее 0.4 %	0,86	0,86	0,85	0,83	0,83	0,83	0,84

## ПРИЛОЖЕНИЕ 10

### Результаты испытаний стабильности экстракта густого валерианы туркестанской, серия 2

Упаковка: стеклянные банки для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I объемом 250 мл с винтовой горловиной, укупоренные навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия								
Температура: (15 ± 2) °С. Относительная влажность: (65±5) %							Серия: 02VT15 Дата начала испытания: 10.2015 г Дата окончания испытания: 10.2017 г	
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	Вязкая масса коричневого цвета	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Идентификация: А. Кислота изовалериановая	Нижний хлороформный слой окрашивается в желтый цвет	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
В. Кислота изовалериановая	Обнаруживается запах кислоты изовалериановой	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Потеря в массе при высушивании	Не более 25,0 %.	16,3	16,5	16,4	16,4	16,6	16,6	16,5
Масса содержимого упаковки	Не менее 250.0 г	250	250	250	250	250	250	250
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В.	соответст						соответст
Количественное определение кислоты изовалериановой	Не менее 0.4 %	0,87	0,87	0,86	0,86	0,85	0,85	0,84

## ПРИЛОЖЕНИЕ 11

### Результаты испытаний стабильности экстракта густого валерианы туркестанской, серия 3

Упаковка: стеклянные банки для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I объемом 250 мл с винтовой горловиной, укупоренные навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия								
Температура: (15 ± 2) °С. Относительная влажность: (65±5) %							Серия: 03VT15 Дата начала испытания: 10.2015 г Дата окончания испытания: 10.2017 г	
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	Вязкая масса коричневого цвета	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Идентификация: А. Кислота изовалериановая	Нижний хлороформный слой окрашивается в желтый цвет	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
В. Кислота изовалериановая	Обнаруживается запах кислоты изовалериановой	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст	соответст
Потеря в массе при высушивании	Не более 25,0 %.	15,4	15,4	15,5	15,4	15,5	15,5	15,4
Масса содержимого упаковки	Не менее 250.0 г	250	250	250	250	250	250	250
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В.	соответст						соответст
Количественное определение кислоты изовалериановой	Не менее 0.4 %	0,84	0,84	0,83	0,83	0,82	0,83	0,81



## ПРИЛОЖЕНИЕ 12

Одобрение локальной этической комиссии № 5 от 02.06.2016 года

С.Ж.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ  
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

ЛОКАЛЬНАЯ ЭТИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ  
ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА ЗАСЕДАНИЯ

### ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА

Заседания № 5

Локальная Этическая Комиссия (ЛЭК)

Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова.

Дата заседания: 2 июня 2016г.

Присутствовали:

Председатель: д.м.н., Рамазанова Б.А. – проректор по научной работе и инновационным проектам КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова;

Секретарь: Шалабекова М.Т. Ст. методист ОМИ НИР НИИ ФПМ им Б. Атчабарова КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова.

Члены ЛЭК:

1. Ералиева Ляззат Тасбулатовна - д.м.н, доцент кафедры детских инфекционных болезней. Директор НИИ ФПМ им. Б.А. Атчабарова;
2. Калмаханов Сундетгали Беркинулы – к.м.н., к.м.н. директор института сестринского дела;
3. Устенова Гульбарам Омаргазиевна - д.ф.н., доцент модуля «фармацевт-технолог», директор Учебного департамента фармации;
4. Сатбаева Эльмира Маратовна - к.м.н., доцент кафедры фармакологии;
5. Супиев Турган Курбанович. – д.м.н., профессор кафедры стоматологии ИПО;
6. Исаков Бауыржан Самикович - д.м.н., проф. каф. интернатуры и резиден. по терапии № 3;
7. Шамсутдинова Альфия Гумаровна - Начальник отдела ОМИ НИР НИИФПМ им. Б.Атчабарова;
8. Соколов Александр Дмитриевич - д.м.н., профессор кафедры нормальная физиология;
9. Иманбаева Жайсан Абильтсейтовна - к.м.н., доцент кафедры интернатуры и резидентуры по акушерству и гинекологии;
10. Смагул Айбек Оразакулы - м.н.с. ЦКП НИИФПМ им. Б.Атчабарова. Магистр права по специальности «Юриспруденция». Магистр Биотехнологии;
11. Кайрбеков Акылтай - д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии;
12. Жакипбеков Кайрат Сапарханович - Магистр медицинских наук. Преподаватель модуля «Фармацевт менеджер»;
13. Стабаева Гульсум Сейдиловна – к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии.

ПОВЕСТКА ДНЯ

Дата: 02.06.2016г.

Рассмотрение материалов исследования: №359. PhD диссертационная работа. «**Методологические аспекты получения экстрактов валерианы туркестанской (*ValerianaTurkestanica*), пустырника туркестанского (*LeonurusTurkestanicus*) и разработка лекарственных форм на их основе**». Главный исследователь: Сермухамедова О.В., PhD докторант 2-го курса по специальности «Технология фармацевтического производства». Научный руководитель: Сакипова З.Б., д.фарм.н., доцент, руководитель модуля «Фармацевт-технолог».

На рассмотрение представлены следующие документы:

1. Заявка с протоколом планируемых экспериментов;
2. Аннотация НИР;
3. Профессиональная автобиография главного исследователя и его научного руководителя.



ЛОКАЛЬНАЯ ЭТИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ  
ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА ЗАСЕДАНИЯ

**Эксперт № 1.:** Дизайн исследования: представлен, описана методология, этапы исследования, общее количество животных и т.д. Рекомендации эксперта по протоколу исследования: Согласно Руководству по проведению доклинических испытаний Миронова наблюдение за животными при изучении подострой токсичности (или субхронической) ведется в течение 28 дней, поэтому срок эксперимента составит 1 месяц. При изучении подострой токсичности введение испытуемой субстанции должно быть многократным, а не однократным. Планируется изучение двух фитосубстанций из разных лекарственных растений, поэтому в протоколе исследований необходимо было указать по отдельности, каким группам животных будут вводиться разные растительные экстракты. Необходимо указать метод получения экстрактов, так как в случае использования спирта как экстрагента, необходимо провести деалкоголизацию испытуемых экстрактов методом упаривания и последующего растворения в воде очищенной. Необходимо в качестве индифферентного растворителя использовать тот, в котором экстракт будет растворяться. Если экстракт не растворяется в воде, рекомендуется использовать другой растворитель или вводить суспензию внутривентриально. **Заключение эксперта:** рекомендовать к одобрению с поправками.

**Эксперт № 2.:** Цель. Разработка лекарственных форм на основе экстрактов валерианы туркестанской и пустырника туркестанского, исследование их безопасности в рамках доклинических испытаний. Задачи: Определить острую и подострую токсичность фитосубстанций. Обоснование выбора данного вида и количества животных. Резюме исследования. Определить острую и подострую токсичность экстрактов из травы валерианы туркестанской и пустырника туркестанского. Вид исследования: токсикологическое. Характер исследований: острый и подострый. Детальное описание выбранной модели исследования: Перед экспериментами животные должны пройти двухнедельный карантин и содержаться на стандартном рационе вивария. Оценка острой токсичности будет проведена на 36 белых беспородных белых мышах (масса 18-25 г.), которые будут разделены на 6 групп по 6 особей. Препарат будет введен однократно, перорально. Количество фармакологического вещества получаемого животными за один прием, рассчитывают на единицу массы тела животного в пересчете на действующее вещество. Все препараты будут вводиться перорально в виде суспензии в воде очищенной в дозах: 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 мг/кг. Оценка подострой токсичности будет проведена в течение 3-4 недель на 36 белых беспородных белых мышах (масса 18-25 г.), которые будут разделены на 6 групп по 6 особей. Препарат будет введен однократно, перорально. Количество фармакологического вещества получаемого животными за один прием, рассчитывают на единицу массы тела животного в пересчете на действующее вещество. Рекомендации эксперта по плану (протоколу) исследования. Дать обоснование выбора данного вида и количества животных (36 крыс). Согласно чему идет деление на 6 групп по 6 особей? Дать обоснование невозможности применения менее инвазивных процедур, других видов животных, препаратов изолированных органов, культур клеток или тканей или компьютерного моделирования. Как будет проводиться оценка следующих показателей состояния животных: заторможенность реакций, координацию движений, частоту мочеиспускания, реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители? **Заключение эксперта:** Рекомендовать к одобрению проведение исследования с замечаниями без повторного рассмотрения.

**Принятое решение:** Одобрить проведение исследования после устранения замечаний, без повторного рассмотрения ЛЭК.

Решение ЛЭК с рекомендациями экспертов по устранению замечаний было своевременно передано заявителю. Замечания устранены, ответы на вопросы экспертов предоставлены в полном объеме.



ЛОКАЛЬНАЯ ЭТИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ  
ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА ЗАСЕДАНИЯ

**ПОСТАНОВИЛИ:** Локальная Этическая Комиссия (ЛЭК) КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова считает представленные документы согласно рекомендациям экспертов ЛЭК соответствующими установленным этическим требованиям.

**РЕШЕНИЕ ЛЭК: ОДОБРИТЬ** проведение исследования: PhD диссертационная работа. «Методологические аспекты получения экстрактов валерианы туркестанской (*ValerianaTurkestanica*), пустырника туркестанского (*LeonurusTurkestanicus*) и разработка лекарственных форм на их основе». Главный исследователь: Сермухамедова О.В., PhD докторант 2-го курса по специальности «Технология фармацевтического производства». Научный руководитель: Сакипова З.Б., д.фарм.н., доцент, руководитель модуля «Фармацевт-технолог».

Заключение об одобрении ЛЭК действует один год, со 2 июня 2016 года по 2 июня 2017 года. По истечении указанного срока необходимо представить в ЛЭК отчет о выполненной работе за год, не позднее 2 июня 2017 года. Ответственность за представление в ЛЭК отчета по исследованию возлагается на главного исследователя О.В. Сермухамедову, PhD докторант 2-го курса по специальности «Технология фармацевтического производства» и ее научного руководителя З.Б. Сакипову, д.фарм.н., доцент, руководитель модуля «Фармацевт-технолог».

Председатель: д.м.н.,  
проректор по научной работе  
и инновациям:



Рамазанова Б.А.



Секретарь:

Шалабекова М.Т.


Исп.: Шалабекова М.Т.  
оф. 3 38 70 90 вн. 7125

## ПРИЛОЖЕНИЕ 13

### Лабораторный регламент на производство твердых капсул «Седокапс»

 <b>ФИТОЛЕУМ</b> <small>Жылы-май</small>	<b>ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ НА ПРОИЗВОДСТВО ТВЕРДЫХ КАПСУЛ «СЕДОКАПС»</b>	
<b>ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ</b>		
ФСК – СМК – ЛР – № 1 - ТКС - 2017	Версия 01	

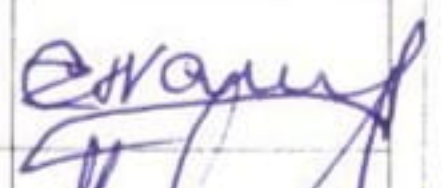
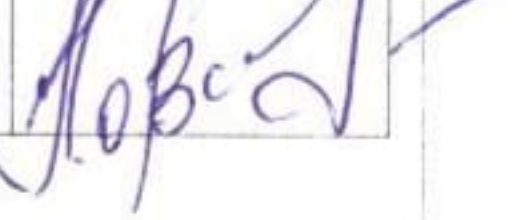
Для служебного пользования. Экз. № 1  
**«УТВЕРЖДАЮ»**


 Директор ТОО «ФитОлеум»  
**Курдоглы А.Ш.**  
 (подпись)  
*10* » февраля 20 *17* г.

---

**ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ №1  
НА ПРОИЗВОДСТВО  
ТВЕРДЫХ КАПСУЛ «СЕДОКАПС»**

---

	Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись
СОГЛАСОВАНО	Наден Г.Б. Начальник производства	« <i>12</i> » февраля 20 <i>17</i> г.	
РАЗРАБОТАНО	Сермухамедова О.В. PhD - докторант	« <i>01</i> » февраля 20 <i>17</i> г.	

Фармацевтическая компания ТОО «ФитОлеум», Казахстан  
**КОНФИДЕНЦИАЛЬНО**


## ПРИЛОЖЕНИЕ 14

### Опытно-промышленный регламент на производство твердых капсул «Седокапс»

	<b>ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ НА ПРОИЗВОДСТВО ТВЕРДЫХ КАПСУЛ «СЕДОКАПС»</b>	
---	--	---

<b>ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ</b>
--------------------------------------

ФСК – СМК – ОПР – № 1 - ТКС - 2017	Версия 01
------------------------------------	-----------


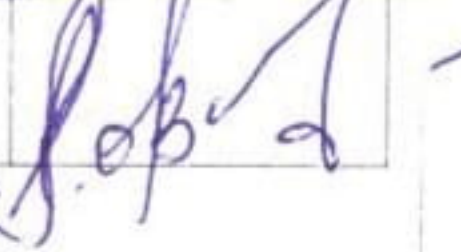


Для служебного пользования. Экз. № 1  
«УТВЕРЖДАЮ»  
Директор ТОО «ФитОлеум»  
Курдоглы А.Ш.  
(подпись)  
«14» марта 20 17 г.

---

**ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ №1  
НА ПРОИЗВОДСТВО  
ТВЕРДЫХ КАПСУЛ «СЕДОКАПС»**

---

	Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись
СОГЛАСОВАНО	Наден Г.Б. Начальник производства	« <u>01</u> » <u>марта</u> 20 <u>17</u> г.	
РАЗРАБОТАНО	Сермухамедова О.В. PhD - докторант	« <u>21</u> » <u>февраля</u> 20 <u>17</u> г.	

Фармацевтическая компания ТОО «ФитОлеум», Казахстан  
КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

## ПРИЛОЖЕНИЕ 15

### Спецификация качества капсул «СЕДОКАПС»

Показатели качества	Нормы отклонений	Методы испытаний
Описание	Твердые желатиновые капсулы состоящие из корпуса и крышечки красного цвета. Содержимое капсулы: гранулы от светло зеленовато-коричневого до темнозеленовато-коричневого цвета со специфическим запахом и горьким вкусом	По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, Общая статья "Капсулы".
Идентификация: А. Флавоноиды	максимум поглощения $330 \pm 2$ нм, минимум поглощения $270 \pm 2$ нм	ГФ РК, т. 1, 2.2.25
В. Кислота изовалериановая	Нижний хлороформный слой окрашивается в желтый цвет	Качественные реакции
С. Кислота изовалериановая	Обнаруживается запах кислоты изовалериановой	Качественная реакция
Д. Флавоноиды	При прибавлении к раствору А магния Р и кислоты хлороводородной Р должно наблюдаться коричневое окрашивание При прибавлении к раствору А 2% спиртового раствора алюминия хлорида Р наблюдается появление зеленовато-желтого окрашивания, усиливающегося со временем	Качественная реакция Качественная реакция
Е. Рутин	На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются не менее трех зон адсорбции от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета Rf величинами от 0,55 до 0,65 (флавоноиды), ниже две зоны серовато-синего или синего цвета с Rf величинами от 0,2 до 0,55 (иридоиды). Выше или ниже допускаются дополнительные зоны синего, серого, розоватого или зеленого цвета, различной степени интенсивности.	ГФ РК, т. 1, 2.2.27
Однородность массы	Средняя масса капсулы $370 \text{ мг} \pm 10 \%$ , средняя масса содержимого капсулы $300 \text{ мг} \pm 10 \%$	ГФ РК, т. 2, 2.9.40
Распадаемость	Не более 30 мин	ГФ РК I, т. 1, 2.9.1
Растворение	Не менее 75 % за 45 мин	ГФ РК, т. 2, 2.9.3
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В. Общее число аэробных бактерий – не более 10000 в 1 г.	ГФ РК I, т. 1 2.6.12, 2.6.13

	Общее число грибов – не более 100 мл в 1 г. Не более 100 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий в 1 г. Отсутствие Salmonella в 10 г. Отсутствие Escherichia coli, Staphylococcus aureus в 1 г.	
Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.5 %	ГФ РК I, т. 1, 2.2.25.
Упаковка	По 50 капсул в банку из полиэтилентерефталата (ПЭТ) с контрольным кольцом первого вскрытия. На банку наклеивается этикетка из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86Е. По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.	В соответствии с АНД
Маркировка	См. утвержденный макет упаковки	В соответствии с АНД
Транспортирование	В соответствии с ГОСТ 17768-90	ГОСТ 17768-90
Хранение	В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С	В соответствии с АНД
Срок хранения	Условно 2 года	В соответствии с АНД
Основное фармакологическое действие	Седативное действие	В соответствии с АНД РК

## ПРИЛОЖЕНИЕ 16

Проект АНД на твердые капсулы «Седокапс»



**ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА**  
РГП на ПХВ «Национальный центр  
экспертизы лекарственных средств,  
изделий медицинского назначения и  
медицинской техники» МЗСР РК  
\_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

**ПРИКАЗ**  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
МЗСР РК  
от “ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.  
№ \_\_\_\_\_

### АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

**Наименование лекарственного препарата**

Седокапс, қатты капсулалар

Седокапс, капсулы твердые

**МНН:-**

**Наименование и страна организации производителя**

ТОО «ФитОлеум», Казахстан

**Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения**

ТОО «ФитОлеум», Казахстан

**Наименование и страна организации упаковщика**

ТОО «ФитОлеум», Казахстан

---

**АНД РК 42 –  
Вводится впервые**

Срок введения установлен с  
“ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Срок действия до  
“ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

---

**ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА**



## ПРИЛОЖЕНИЕ 17

### Результаты испытаний стабильности твердых капсул «Седокапс», серия 1

Упаковка: Упаковка: банка из полиэтилентерефталата (ПЭТ) с контрольным кольцом первого вскрытия		Серия: 01КС0317 Дата начала испытания: 03.2017 г Дата окончания испытания: 03.2019 г						
Температура: (25 ± 2) °С. Относительная влажность: (65±5) %		Периоды контроля, мес.						
Показатели	Нормы	0	3	6	9	12	18	24
Описание	Твердые желатиновые капсулы состоящие из корпуса и крышечки красного цвета. Содержимое капсулы: гранулы от светлозеленовато-коричневого до темнозеленовато-коричневого цвета со специфическим запахом и горьким вкусом	соответст	соответст	соответст	соответст			
Идентификация: А. Флавоноиды	ГФ РК, т. 1, 2.2.25 максимум поглощения 330±2 нм, минимум поглощения 270±2 нм	соответст	соответст	соответст	соответст			
В. Кислота изовалериановая	Качественная реакция. Нижний хлороформный слой окрашивается в желтый цвет	соответст	соответст	соответст	соответст			
С: Кислота изовалериановая	Качественная реакция. Обнаруживается запах кислоты изовалериановой	соответст	соответст	соответст	соответст			
Д: Флавоноиды	Качественная реакция. Зеленовато-желтое окрашивание, усиливающееся со временем	соответст	соответст	соответст	соответст			
Е. Рутин	На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются не менее трех зон адсорбции от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета Rf величинами от 0,55 до 0,65 (флавоноиды), ниже две зоны серовато-синего или синего цвета с Rf величинами от 0,2 до 0,55 (иридоиды). ГФ РК, т. 1, 2.2.27	соответст	соответст	соответст	соответст			
Однородность массы	Средняя масса капсулы 370 мг ± 10 %, средняя масса содержимого капсулы 300 мг ± 10 %.	388,4	387,9	389,6	387,5			
Распадаемость	Не более 30 мин	16	16	15	16			
Растворение	Не менее 75 % за 45 мин	90%	92%	91%	90%			
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В. Общее число аэробных бактерий – не более 10000 в 1 г. Общее число грибов – не более 100 мл в 1 г. Не более 100 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий в 1 г. Отсутствие Salmonella в 10 г. Отсутствие Escherichia coli, Staphylococcus aureus в 1 г.	соответст			соответст			
Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.5 %	0,988	0,987	0,982	0,985			

Исследования стабильности и установление сроков хранения продолжается

## ПРИЛОЖЕНИЕ 18

### Результаты испытаний стабильности твердых капсул «Седокапс», серия 2

Упаковка: Упаковка: банка из полиэтилентерефталата (ПЭТ) с контрольным кольцом первого вскрытия		Серия: 02КС0317 Дата начала испытания: 03.2017 г Дата окончания испытания: 03.2019 г						
Температура: (25 ± 2) °С. Относительная влажность: (65±5) %								
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	Твердые желатиновые капсулы состоящие из корпуса и крышечки красного цвета. Содержимое капсулы: гранулы от светлозеленовато-коричневого до темнозеленовато-коричневого цвета со специфическим запахом и горьким вкусом	соответст	соответст	соответст	соответст			
Идентификация: А. Флавоноиды	ГФ РК, т. 1, 2.2.25 максимум поглощения 330±2 нм, минимум поглощения 270±2 нм	соответст	соответст	соответст	соответст			
В. Кислота изовалериановая	Качественная реакция. Нижний хлороформный слой окрашивается в желтый цвет	соответст	соответст	соответст	соответст			
С: Кислота изовалериановая	Качественная реакция. Обнаруживается запах кислоты изовалериановой	соответст	соответст	соответст	соответст			
Д: Флавоноиды	Качественная реакция. Зеленовато-желтое окрашивание, усиливающееся со временем	соответст	соответст	соответст	соответст			
Е. Рутин	На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются не менее трех зон адсорбции от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета Rf величинами от 0,55 до 0,65 (флавоноиды), ниже две зоны серовато-синего или синего цвета с Rf величинами от 0,2 до 0,55 (иридоиды). ГФ РК, т. 1, 2.2.27	соответст	соответст	соответст	соответст			
Однородность массы	Средняя масса капсулы 370 мг ± 10 %, средняя масса содержимого капсулы 300 мг ± 10 %.	393,4	390,9	391,4	391,3			
Распадаемость	Не более 30 мин	15	15	15	16			
Растворение	Не менее 75 % за 45 мин	91%	90%	92%	91%			
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В. Общее число аэробных бактерий – не более 10000 в 1 г. Общее число грибов – не более 100 мл в 1 г. Не более 100 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий в 1 г. Отсутствие Salmonella в 10 г. Отсутствие Escherichia coli, Staphylococcus aureus в 1 г.	соответст			соответст			
Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.5 %	1,039	1,037	1,042	1,038			

Исследования стабильности и установление сроков хранения продолжается

## ПРИЛОЖЕНИЕ 19

### Результаты испытаний стабильности твердых капсул «Седокапс», серия 3

Упаковка: Упаковка: банка из полиэтилентерефталата (ПЭТ) с контрольным кольцом первого вскрытия		Серия: 03КС0317						
Температура: (25 ± 2) °С. Относительная влажность: (65±5) %		Дата начала испытания: 03.2017 г Дата окончания испытания: 03.2019 г						
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	
Описание	Твердые желатиновые капсулы состоящие из корпуса и крышечки красного цвета. Содержимое капсулы: гранулы от светлозеленовато-коричневого до темнозеленовато-коричневого цвета со специфическим запахом и горьким вкусом	соответст	соответст	соответст	соответст			Исследования стабильности и установление сроков хранения продолжается
Идентификация: А. Флавоноиды	ГФ РК, т. 1, 2.2.25 максимум поглощения 330±2 нм, минимум поглощения 270±2 нм	соответст	соответст	соответст	соответст			
В. Кислота изовалериановая	Качественная реакция. Нижний хлороформный слой окрашивается в желтый цвет	соответст	соответст	соответст	соответст			
С: Кислота изовалериановая	Качественная реакция. Обнаруживается запах кислоты изовалериановой	соответст	соответст	соответст	соответст			
Д: Флавоноиды	Качественная реакция. Зеленовато-желтое окрашивание, усиливающееся со временем	соответст	соответст	соответст	соответст			
Е. Рутин	На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются не менее трех зон адсорбции от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета Rf величинами от 0,55 до 0,65 (флавоноиды), ниже две зоны серовато-синего или синего цвета с Rf величинами от 0,2 до 0,55 (иридоиды). ГФ РК, т. 1, 2.2.27	соответст	соответст	соответст	соответст			
Однородность массы	Средняя масса капсулы 370 мг ± 10 %, средняя масса содержимого капсулы 300 мг ± 10 %.	396,2	395,7	397,5	395,4			
Распадаемость	Не более 30 мин	16	17	17	16			
Растворение	Не менее 75 % за 45 мин	90%	89%	91%	90%			
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В. Общее число аэробных бактерий – не более 10000 в 1 г. Общее число грибов – не более 100 мл в 1 г. Не более 100 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий в 1 г. Отсутствие Salmonella в 10 г. Отсутствие Escherichia coli, Staphylococcus aureus в 1 г.	соответст			соответст			
Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин	Не менее 0.5 %	0,876	0,874	0,871	0,875			