

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

*На правах рукописи*

**УДК 615.453.62**

**ХАКИМОВА КАМОЛА УЙГУНОВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ЦЕРУКАЛ**

**5А 510603 – Промышленная технология лекарственных средств**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание академической степени магистра**

**Научный руководитель:  
доктор фармацевтических наук  
Х.М.Юнусова**

**Ташкент - 2013**

“ТАСДИҚЛАЙМАН”

Кафедра муdiri  
“12” 06 2013 й

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИНИ ЁЗИШ  
БЎЙИЧА ТОПШИРИҚЛАР

Тошкент Фармацевтика институти ректорининг 2012й “15” февраль 10 -  
сон буйруғи билан тасдиқланган 2012 й 15 февраль 10 -  
таърихида кафедраси бўйича

магистрлик диссертациясининг номи

Шерудан табилтадан таъминоти  
маъмурий шартлари мавзудаги магистрлик диссертацияси

Илмий раҳбар Ф.Ф.Ф. пров. Ҳошимова К.М. бошчилигида

(илмий раҳбарнинг исми-фамилияси, лавозими, илмий даражаси ва илмий унвони)

Ҳошимова К.М. Ҳошимова томонидан  
(тингловчининг исми-фамилияси)

туғалланган ҳолда 2013 й “16” июль да 12 ёшли

кафедрасига дастлабки химоя учун тақдим этилади.

Талқикот ишида Маълумот таъминоти аҳолилар илмий  
шартлари аҳолилар аҳолилар, Интернет шартлари

фойдаланилади

Фармацевтика соҳаси, тиббиёт соҳаси бўйича чоп этилган адабиётлардан, замонавий усул  
ва услублардан ва х.к.)

Ишда раҳбарлардан шартлари аҳолилар аҳолилар  
ва шартлари аҳолилар аҳолилар аҳолилар  
ва шартлари аҳолилар аҳолилар

берилиши кўзда тутилади

Ишда куйидаги масалалар баён этилади:

1-боб Илмий шартлари аҳолилар аҳолилар аҳолилар  
ва шартлари аҳолилар аҳолилар аҳолилар  
ва шартлари аҳолилар аҳолилар аҳолилар  
(НОМИ)

2-боб Илмий шартлари аҳолилар аҳолилар аҳолилар  
ва шартлари аҳолилар аҳолилар аҳолилар  
ва шартлари аҳолилар аҳолилар аҳолилар  
(НОМИ)

3-боб Илмий шартлари аҳолилар аҳолилар аҳолилар  
ва шартлари аҳолилар аҳолилар аҳолилар  
ва шартлари аҳолилар аҳолилар аҳолилар  
(НОМИ)

Илмий шартлари аҳолилар аҳолилар аҳолилар  
ва шартлари аҳолилар аҳолилар аҳолилар  
ва шартлари аҳолилар аҳолилар аҳолилар  
ва шартлари аҳолилар аҳолилар аҳолилар

(сана, ой, йил)

Илмий раҳбар Ҳошимова К.М. Ҳошимова  
(исми, фамилияси, илмий даражаси ва унвони)

Магистрант 2012 й “16” февралда топшириқни қабул қилди.

## ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Факультет-- Саноат фармацияси	Магистр - Ҳакимова К.У.
Кафедра- Дори воситаларининг саноат технологияси	Илмий раҳбар - Юнусова Х.М.
Ўқув йили - 2011- 2013	Мутахассислиги-Дори воситаларининг саноат технологияси

### МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АННОТАЦИЯСИ

**Мавзунинг долзарблиги.** Маҳаллий фармацевтика бозорида прокинетик дори препаратлари мавжуд бўлиб, улардан энг кўп қўлланиладигани метоклопрамид асосидаги препаратлардир. Уларнинг аксарияти импорт орқали кириб келган. Маҳаллий фармацевтик корхоналар томонидан уларни ишлаб чиқаришни ташкиллаштириш ҳозирги замон фармация саноатининг долзарб муаммоларидан биридир.

**Ишнинг мақсади ва вазифалари.** Метоклопрамид асосидаги таблеткаларнинг Ўзбекистон фармация бозоридаги ҳолатини ва истемолчилар томонидан бу препаратнинг қўлланилишини ўрганишга ва олинган натижалар асосида церукал таблеткаларини янги таркиб асосида яратишга бағишланган. Бу мақсадга эришиш учун куйидаги вазифалар белгилаб олинди: прокинетикларни Ўзбекистон фармация бозоридаги ҳолатини контент таҳлил қилиш ва муайян таркиб ва рационал технологиясини танлаш, тавсия этилаётган таблеткалар сифати ва миқдорини таҳлил усулларини ишлаб чиқиш, биофармацевтик хоссаларини *in vitro* тажрибаларида ўрганиш, таблеткаларнинг турғунлигини ўрганиш.

**Тадқиқот объекти ва предмети.** Метоклопрамид.

**Тадқиқот услубияти ва услублари.** Тадқиқотлар адабиётларда келтирилган усулларда ўрганилди. Миқдорий таҳлил усуллари спектрофотометрик услубда ишлаб чиқилди.

**Тадқиқот натижаларининг илмий жиҳатдан янгилик даражаси.** бажарилган ишнинг илмий янгилиги олиб борилган тадқиқотлар асосида церукал таблеткаси таркиби ва технологияси яратилди.

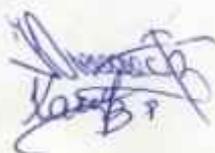
**Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ва тадбиқи.** Тавсия этилаётган таблеткалар учун саноат миқёсида ишлаб чиқариш технологияси таҳлил усуллари яратилди. Керакли МТХлар мажмуаси тайёрланиб ДВ ва ТТСНҚБ Бошқармасига топширилди.

**Иш тузилиши ва таркиби.** Диссертация иши кириш, учта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Иш 79 саҳифада, 5 та жадвал ва 11 та расмда олинган натижалар кўрсатиб ўтилган. Фойдаланилган адабиётлар рўйхати 56 та манбаларни ўз ичига олади.

**Бажарилган ишнинг асосий натижалари.** Церукал таблеткасининг янги таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди. Таҳлил услублари яратилди.

**Хулоса ва тақлифларнинг қисқача умумлаштирилган ифодаси.** Тавсия этилган таблеткалар "SAMO" МЧЖ да синовдан ўтди ва ишлаб чиқаришга шартнома имзоланди.

Илмий раҳбар  
Магистр



TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

Faculty – Industrial pharmacy	Undergraduate – Khakimova K.U.
Chair – Industrial technology of drugs	Scientific supervisor – Yunusova H.M.
Academic year – 2011 – 2013	Specialty - Industrial technology of drugs

ANNOTATION OF MASTER'S THESIS

**Actuality of the theme.** There are prokinetic drugs in local pharmaceuticals market, the most used one is – methoclopramide based drugs. Majority of them are entered through import. Organization of their manufacture by local pharmaceutical enterprises is one of the actual problems of the modern pharmacy industry.

**Purpose and tasks of the work.** Is devoted to condition of methoclopramide based drugs in Uzbek pharmacy market, to learning of application of this medicine by consumers and to create cerucal pills on the basis of gained results. In order to achieve this purpose the following tasks are forwarded: analysis of condition of prokinetic drugs in Uzbek pharmacy market and choose proper content and rational technology of them, development of analysis methods on quality and quantity of manufactured drugs, learn biopharmaceutical features through in vitro experiences, to learn stability of the pills.

**Object and subject of the research.** Methoclopramide

**Methodology and methods of the research.** Research has been learnt on methods specified in literatures. Quantity analysis methods have been developed in spectrophotometric method.

**Scientific newness level of research results.** Scientific newness of carried out work – there has been created content and technology of cerucal pills on the basis of conducted research work.

**Practical significance and implementation of research results.** There have been worked out methods on analysis of manufacturing technology of recommended pills in industry scope. There has been prepared necessary complex of MTH and sent to DB and TTSNKB Department.

**Structure and content of the work.** Thesis consists of preamble, three chapters, conclusion and list of used literature. Work results in 79 pages, 5 tables, and 11 figures. List of used literatures includes 56 recourses.

**Basic results of conducted work.** A new content and technology of cerucal pill has been developed. Analysis methods are worked out.

**Shortened generalized expression of conclusion and proposals.** Recommended pills have undergone test in LLC “SAMO” and there has been signed contract on its manufacture.

Scientific supervisor  signed

Undergraduate 

## О Г Л А В Л Е Н И Е

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	11
1. Фармакотерапевтическая характеристика лекарственных средств, влияющих на функции органов пищеварения.....	11
2. Применение прокинетиков в медицинском практике.....	23
3. Таблетки в арсенале готовых лекарственных форм.....	29
<b>Выводы</b> .....	33
<b>ГЛАВА II. АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ПРОКИНЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ</b> .....	35
1. Маркетинговое исследование лекарственных форм на основе метоклопрамида в Республике Узбекистан.....	35
2. Структура коммерческого рынка препаратов на основе метоклопрамида по ценовым секторам.....	40
3. Соотношение импортных и отечественных препаратов.....	44

<b>ГЛАВА III. ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ</b>	
<b>МЕТОКЛОПРАМИДА.....47</b>	
1.	Исследование технологических свойств субстанции метоклопрамида.....48
2.	Подбор оптимального состава таблеток на основе метоклопрамида.....52
3.	Разработка количественного определения действующего вещества в таблетках «Церукал».....59
4.	Биофармацевтические исследования таблеток на основе метоклопрамида методом in vitro.....62
5.	Изучение условий хранения и сроков годности таблеток «Церукал».....66
<b>Общие выводы.....75</b>	
<b>Заключение.....78</b>	
<b>Список литературы.....80</b>	
<b>Приложения.....86</b>	

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Президентом и Правительством Республики Узбекистан уделяется большое внимание развитию отечественного фармацевтического производства. Согласно направлениям лекарственной политике Республики Узбекистан объемы производства увеличиваются большими темпами. Разработка отечественных препаратов - дженериков важнейших фармакотерапевтических групп, обладающих эффективностью, безопасностью, входит в задачи стратегической импортозамещающей программы Правительства Республики Узбекистан согласно пунктам Постановления Президента Республики Узбекистан № ПП-731 от 19 ноября 2007 года «О программе модернизации, технического и технологического перевооружения предприятий фармацевтической отрасли на период до 2011 года». Согласно данной программе одним из приоритетных направлений является «стимулирование разработки и производства аналогов импортируемых дженериковых и инновационных лекарственных средств». В Узбекистане намечено сократить объемы импортируемых потребительских товаров за счет расширения их производства на отечественных предприятиях. Это следует из постановления Президента «О мерах по дальнейшему повышению конкурентоспособности отечественной продукции и усилению борьбы с незаконным ввозом товаров» от 29 января, текстом которого располагает «Газета.uz». Целями постановления обозначены «дальнейшее противодействие реализации незаконно ввезенных и фальсифицированных товаров на основе применения общепризнанных в мировой практике методов регулирования внешнеторговой деятельности», а также «формирование благоприятных условий для расширения производства отечественными предприятиями высококачественных, конкурентоспособных на внутреннем и внешнем рынках потребительских товаров». Среди основных проблем фармации ведущими являются

расширение ассортимента лекарственных препаратов и улучшение биофармацевтических свойств существующих. В настоящее время из-за быстрого роста многих заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) остро стоит проблема оптимизации и локализации технологии препаратов отечественными производителями. Анализ отечественных и зарубежных литературных источников, характеризующих теоритические аспекты изучения рынка лекарственных препаратов показал, что в последние годы внимание исследователей в области фармации сосредоточено на модернизации существующих и разработке и новых методов и подходов к маркетинговым фармацевтическим исследованиям, определению потребности в лекарственных средствах. Технология лекарственных средств оказывает значительное влияние на будущие экономические показатели производства и практику. В результате возросшей роли и возможностей технологии сокращаются сроки от возникновения идеи, первых результатов научных исследований до их внедрении в промышленном производстве.

На основании Закона Республики Узбекистан «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности» статьи №4 определены полномочия государственных органов в области лекарственного обеспечения. Кроме этого, органы государственной власти на местах осуществляют контроль за обращением лекарственных средств, изделий медицинского назначения, финансирование государственных программ по лекарственному обеспечению [1,2 ].

Среди противорвотных препаратов, встречающиеся на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан наиболее успешно используются препарат Церукал. Препарат оказывает противорвотное действие, успокаивает икоту, и, кроме того, оказывает регулирующее влияние на функции желудочно-кишечного тракта: тонус и двигательная активность органов пищеварения усиливаются, а секреция желудка не меняется. Применяют в качестве противорвотного средства при тошноте,

заводе, связанных с наркозом, лучевой терапией, побочным действием лекарств (препаратов наперстянки, цитостатиков, антибиотиков и др.), при заводе беременных, при нарушениях диеты и др [3,4].

В целях развития фармацевтической промышленности страны и насыщению внутреннего рынка отечественными лекарственными средствами введение в производство и практическое использование лекарственных препаратов противорвотного действия, а также увеличение количества зарегистрированных препаратов - дженериков на фармацевтическом рынке республики является актуальным.

Фактически нет ни одного заболевания желудочно-кишечного тракта, при котором не было бы тех или иных нарушений моторно-эвакуаторной функции пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки. Точная диагностика нарушений моторики, а также возможности ее терапевтической коррекции в клинической практике являются чрезвычайно актуальной проблемой. Те или иные расстройства моторики желудочно-кишечного тракта могут выступать первичным, ведущим патогенетическим фактором таких состояний, как функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), дискинезия желчевыводящих путей, и быть следствием целого ряда заболеваний (сахарный диабет, системная склеродермия и многих других). И если спектр дисмоторных нарушений чрезвычайно широк, то возможности их терапевтического лечения на сегодняшний день достаточно ограничены, несмотря на то что с углублением понимания патофизиологии нарушений моторики ЖКТ разнообразие лекарственных средств, которые применяются для их лечения, возрастает.

В связи со сказанным выше разработка и изучение эффективности различных фармакологических препаратов, оказывающих влияние на моторную функцию желудочно-кишечного тракта, являются актуальными.

Прокинетики, согласно определению, это фармакологические препараты, которые на разных уровнях и с помощью различных механизмов

меняют пропульсивную активность желудочно-кишечного тракта и ускоряют транзит пищевого болюса по нему. В повседневном арсенале гастроэнтеролога используются метоклопрамид (церукал). Метоклопрамид — неселективный блокатор допамина центрального и периферического действия. Он применяется в гастроэнтерологии уже достаточно долго. Опыт его применения показал, что прокинетические свойства метоклопрамида (повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, усиление двигательной активности, ускорение опорожнения желудка и транзита содержимого через тонкий и толстый кишечник), к сожалению, сочетаются с его неблагоприятным центральным побочным действием. Это связано с тем, что метоклопрамид проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает такие серьезные побочные эффекты, как сонливость и заторможенность, а также галакторею, гиперпролактинемию и гинекомастию [8,10,26]. В связи с указанным разработка отечественного дженерикового препарата церукала является важной задачей для фармацевтической промышленности.

**Цель и задачи исследования.** Целью настоящего исследования является изучение фармацевтического рынка Республики Узбекистана по импорту и производству противорвотных препаратов группы специфических блокаторов дофаминовых рецепторов, а также серотониновых рецепторов. Также, изучение физико-химических и технологических характеристик активных субстанций и вспомогательных веществ с целью усовершенствование состава и разработки технологии противорвотного препарата на основе метоклопрамида в форме таблеток.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- маркетинговое исследование таблеток на основе метоклопрамида в Республике Узбекистан;
- изучение динамику потребления таблеток на основе метоклопрамида из разных ценовых категорий;
- провести контент-анализ материалов, отображающих данные узбекского

- рынка препаратов на основе метоклопрамида;
- изучение физико-химических и технологических свойств субстанции метоклопрамида;
- подбор оптимального состава и рациональной технологии таблеток на основе метоклопрамида с применением различных вспомогательных веществ и технологических методов;
- изучение качественных показателей рекомендуемой лекарственной формы;
- разработка количественного определения действующего вещества в таблетках на основе метоклопрамид;
- изучение биофармацевтических характеристик в опытах *in vitro* ;
- изучение стабильности таблеток на основе метоклопрамида;
- на основании полученных результатов, представление в Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз соответствующую НТД для получения разрешения на медицинское применение таблеток на основе метоклопрамида.

**Научная новизна** выполненной работы заключается в том, что на основании комплексных экспериментальных исследований изучены закономерности формирования рынка Узбекистана препаратов ЖКТ. Выявлены основные факторы, влияющие на формирование потребления препаратов ЖКТ. Установлено, что наиболее значимыми факторами являются стереотипы назначения, информированность и предпочтения врачей, фармспециалистов и конечных потребителей. Показано, что структура потребления в большей степени зависит от предпочтения врачей и больных, чем от эффективности препаратов. На основании данных об особенностях терапевтического действия и заключений экспертов дана оценка рациональности имеющейся структуры потребления препаратов ЖКТ в регионах Узбекистана. Определен жизненный цикл (ЖЦ) препаратов на основе метоклопрамида. Разработан научно-обоснованный оптимальный

усовершенствованный состав, рациональная технология и разработан метод количественного определения действующего вещества таблеток на основе метоклопрамида. Биофармацевтическими исследованиями, проведенными в опытах *in vitro*, установлена достаточная биологическая доступность таблеток на основе метоклопрамида. Определены условия хранения и сроки годности предлагаемых лекарственных форм.

**Практическая значимость работы** заключается в том, что на основании комплексных исследований регионального рынка препаратов на основе метоклопрамида позволила оценить представленный ассортимент, структуру потребления, тенденции спроса и предложить меры оптимизации потребления и обеспечения населения препаратом на основе метоклопрамида. Также, усовершенствованы технологии и методы количественного определения действующего вещества таблеток на основе метоклопрамида. В Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз представлена необходимая НТД для получения разрешения на медицинское применение таблеток на основе метоклопрамида (Церукал). Технология и методы анализа рекомендуемых таблеток на основе метоклопрамида апробирована на базе ООО «SAMO». Составлен опытно-промышленный регламент на таблеток метоклопрамида под именем «Церукал» по 0,01г.

**Апробация работы.** Результаты исследований представлены и доложены на:

- IV Международной заочной научно-практической конференции «Научная дискуссия: инновации технических, естественных, математических и гуманитарных науках» Москва, 2012

- научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации» Ташкент, 2012

- научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской науки» посвященный 85-летию профессора Е.Н. Дормидонтова. Ярославль, 2013

**Связь задач исследований с проблемным планом фармацевтических наук.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института.

**На защиту выносятся следующие положения:**

- алгоритм маркетингового исследования регионального рынка противорвотных препаратов;
- результаты анализа и мониторинга узбекского рынка противорвотных препаратов;
- структура потребления противорвотных препаратов на региональном уровне;
- маркетинговый потенциал отдельных наименований;
- результаты изучения физико-химических и технологических свойств субстанции метоклопрамида;
- результаты по подбору оптимального состава и разработке технологии таблеток на основе метоклопрамида «Церукал»;
- результаты исследования по контролю качества рекомендуемого лекарственной формы на основе метоклопрамида «Церукал»;
- биофармацевтические исследования рекомендуемых таблеток «Церукал» в экспериментах *in vitro* ;
  - результаты исследований по определению условий хранения и сроков годности предлагаемого лекарственной формы на основе метоклопрамида.

## ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1. Фармакотерапевтическая характеристика лекарственных средств, влияющих на функции органов пищеварения

К пищеварительным органам относят все отделы желудочно-кишечного тракта, поджелудочную железу и печень. Единство всей системы пищеварения обусловлено регулирующей ролью ЦНС. Поэтому нарушения в одном из отделов пищеварительной системы отрицательно сказывается на функции других ее отделов. Этот взгляд является основой рациональной фармакотерапии заболеваний органов пищеварения.

Для нормализации функции пищеварительных органов имеется большой арсенал лекарственных средств.

Средства, регулирующие процессы пищеварения, можно классифицировать следующим образом:

- средства, влияющие на аппетит;
- средства, регулирующие деятельность желудка, гастропротекторы;
- рвотные и противорвотные средства;
- гепатотропные средства;
- средства, нормализующие функцию кишечника;
- средства заместительной терапии (ферменты и др.)

Рассмотрим фармакотерапевтические характеристики некоторых из приведенных выше классов средств, влияющих на функции органов пищеварения [ 14,18,20,30].

**Гастропротекторы** – средства, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к действию агрессивных факторов желудочного сока.

Они делятся на:

- средства, повышающие защитную функцию слизистой оболочки желудка: мизопростол (Сайтотек), энпростил, натрия карбеноксолон;

- средства, обеспечивающие механическую защиту слизистой оболочки желудка: сукралфат (Вентер), висмута нитрат основной, висмута трикалия дицитрат (Де-нол).

**Мизопростол** - применяется для профилактики и лечения эрозий и язв желудка, двенадцатиперстной кишки у лиц, принимающих НПВС и препараты глюкокортикостероидов.

Мизопростол - гастропротекторное средство, синтетический аналог PGE<sub>1</sub>. Увеличивает образование защитной слизи и гидрокарбоната; способствует усилению кровотока в слизистой оболочке. Ускоряет заживление эрозий, язвы желудка и 12-перстной кишки, в ряде случаев способен предотвратить их образование. Оказывая непосредственное влияние на париетальные клетки желудка, подавляет базальную, ночную, стимулированную (пищей, гистамином, пентагастрином) секрецию HCl. Уменьшает базальную (но не стимулированную гистамином) продукцию пепсина. Действие начинается через 30 мин и продолжается не менее 3-6 ч. При дозе 50 мкг эффект умеренный и короткий, 200 мкг - выраженный. Повышает частоту и силу сокращений миометрия, гладкой мускулатуры кишечника.

При пероральном применении быстро и полно абсорбируется (пища снижает абсорбцию). Связь с белками плазмы - 85%. В стенках ЖКТ и печени метаболизируется до фармакологически активной мизопростоловой кислоты. Ее T<sub>Cmax</sub> - 9-15 мин, T<sub>Css</sub> - 2 сут, C<sub>max</sub> - 1 мкг/л. T<sub>1/2</sub> - 20-40 мин. Выводится почками - 64-73% в течение первых 24 ч (56% в течение первых 8 ч) и с желчью (15% в течение первых 24 ч). При нарушении функции почек может повышаться C<sub>max</sub> почти в 2 раза, удлиняться T<sub>1/2</sub>. Не кумулирует.

**Энпростил** - синтетический аналог простагландина E<sub>2</sub>. По фармакологическим свойствам близок к мизопростолу, однако лучше переносится и реже вызывает побочные эффекты.

**Натрия карбеноксолон** - препарат глицирризиновой кислоты, получаемой из экстракта лакричного (солодкового) корня. Гастропротективный эффект

связан со стимуляцией секреции слизи, увеличением содержания в ней азотистых кислот, нарушением обратной диффузии ионов водорода, повышением регенераторной способности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Поскольку натрия карбеноксолон быстро всасывается в желудке, то гастропротективный эффект в большей степени проявляется при язве желудка. При язве двенадцатиперстной кишки используется капсулированная форма карбеноксолона (Биогастрон).

*Сукралфат (Вентер)* применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; рефлюкс-эзофагит гастрите, гастродуодените, изжоге, медикаментозной язве.

Сукралфат оказывает гастропротективное, противоязвенное действия, формируя защитную пленку, повышая синтез простагландинов, снижая активность пепсина. Оказывает местное действие на язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Растворяется в кислой среде, большая часть препарата образует клейкую полимерную пастообразную массу, обладающую основными свойствами. Находясь в желудке и двенадцатиперстной кишке, трансформируется в полианион с множеством свободных отрицательных зарядов, которые образуют прочные связи с положительными радикалами белков слизистой оболочки. Таким образом, образует прочный барьер, который в течение продолжительного периода защищает пораженные участки слизистой оболочки от влияния агрессивных факторов (кислота, желчь и пепсин не вступают в контакт с изъязвленной поверхностью). Оказывает цитопротективное действие, способствуя синтезу простагландинов в слизистой оболочке. Препарат умеренно ингибирует активность пепсина.

Плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте и поэтому не оказывает существенного системного влияния. Препарат абсорбируется на 3-5% от введенной дозы, более 90% выводится с калом в неизменном виде.

*Висмута трикалия дицитрат (Де-нол)* показан при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; хроническом гастрите в фазе обострения.

Де-нол - противоязвенное средство с бактерицидной активностью в отношении *Helicobacter pylori*, обладает также противовоспалительным, антацидным и вяжущим действиями. Образует нерастворимое защитное покрытие в месте язвы. Улучшает защитные свойства слизистой ЖКТ. Повышает выработку слизи, устойчивость слизистой оболочки к воздействию пепсина, соляной кислоты и ферментов. Увеличивает синтез простагландина E и секрецию бикарбонатов, стимулирует активность цитопротективных механизмов [27,39,54].

### Рвотные и противорвотные средства

**1. Рвотные средства.** Лекарственные препараты, обладающие рвотным действием, можно разделить на средства центрального (прямого) и рефлекторного действия. К рвотным центрального действия относится апоморфин, а рефлекторно рвота может быть вызвана при раздражении задней стенки глотки, а также приеме внутрь настоя термопсиса, 1% раствора меди сульфата или 10% раствора цинка сульфата. Однако эти препараты в качестве рвотных средств имеют крайне ограниченное применение.

*Апоморфин* – полусинтетический алкалоид, получаемый из морфина. Апоморфин оказывает выраженное стимулирующее влияние на дофаминовые D2-рецепторы триггерной зоны. После подкожного введения апоморфин быстро проникает в мозг. Рвота развивается через 5-10 минут. Метаболизируется в печени, выводится почками.

Применяется при острых отравлениях, а также для выработки отрицательного условного рефлекса при лечении хронического алкоголизма.

**2. Противорвотные средства.** Противорвотные препараты подразделяются на следующие группы:

- блокаторы дофаминовых D2-рецепторов – метоклопрамид (Реглан, Церукал), домперидон (Мотилиум), тизитилперазин (Торекан);
- блокаторы серотониновых 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов – ондансетрон (Зофран), трописетрон (Навобан), гранисетрон (Китрил);
- блокаторы гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов – меклозин (Бонин);
- блокаторы M-холинорецепторов – скополамин (Аэрон).

**Метоклопрамид** применяют при рвоте, тошноте; рвоте беременных, икоте различного генеза; атонии и гипотонии желудка и кишечника (в т.ч. послеоперационной, диабетической нейропатии); рефлюкс-эзофагите; метеоризме. В составе комплексной терапии при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; ускорении перистальтики при проведении рентгеноконтрастных исследований ЖКТ.

Метоклопрамид - специфический блокатор дофаминовых (D<sub>2</sub>) рецепторов, а также серотониновых (5-HT<sub>3</sub>) рецепторов, угнетающий хеморецепторы триггерных зон ствола мозга, ослабляет чувствительность висцеральных нервов, передающих импульсы от пилоруса и двенадцатиперстной кишки к рвотному центру.

Оказывает регулирующее и координирующее влияние на тонус и двигательную активность органов пищеварения через гипоталамус и вегетативную нервную систему (парасимпатическую иннервацию желудочно-кишечной стенки). В результате он ускоряет опорожнение желудка, препятствует пилорическому и эзофагеальному рефлюксу, стимулирует перистальтику кишечника.

Нормализует отделение желчи, уменьшает спазм сфинктера Одди, не изменяя его тонуса, устраняет дискинезию желчного пузыря. Не обладает парасимпатолитическим, антигистаминным, антисеротониновым и ганглиоблокирующим действием; не влияет на тонус кровеносных сосудов мозга, АД, функцию дыхания, а также почек и печени, на кроветворение, секрецию желудка и поджелудочной железы. Стимулирует секрецию

пролактина (подобно другим блокаторам дофаминовых рецепторов).  
 Лечебный эффект препарата в гастроэнтерологической практике связан с повышением тонуса желудка и кишечника, ускорением опорожнения желудка и привратника, уменьшением гиперацидного стаза. Начало действия на пищеварительный аппарат отмечается через 20-40 мин после орального приема и проявляется ускорением эвакуации содержимого желудка примерно (в течение 3 ч) и противорвотным эффектом (продолжается 12 ч). После приема внутрь быстро и полностью всасывается, достигая максимального уровня в плазме крови через 30-120 мин. В связи с частичным разрушением в печени после всасывания биодоступность препарата составляет 75%. Терапевтический эффект после приема внутрь и введения внутривенно одинаков. Подвергается биотрансформации в печени.  $T_{1/2}$  - около 4-6 ч. 30% от введенной дозы выводится почками в неизменном виде. Легко проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер. Стимулируя секрецию альдостерона, усиливает задержку натрия и выведение калия.

*Домперидон* показан при диспептическом синдроме, тошноте и рвоте различного происхождения.

Домперидон блокирует периферические и центральные (в триггерной зоне головного мозга) дофаминовые рецепторы, устраняет ингибирующее влияние дофамина на моторную функцию ЖКТ и повышает эвакуаторную и двигательную активность желудка. Оказывает противорвотное действие, успокаивает икоту и устраняет тошноту. Повышает уровень пролактина в сыворотке крови. Абсорбция после приема внутрь, натощак - быстрая (прием после еды, сниженная кислотность желудочного сока замедляют и уменьшают абсорбцию).  $T_{Cmax}$  - 1 ч. Биодоступность - 15% (эффект "первого прохождения" через печень). Связь с белками плазмы - 90%. Проникает в различные ткани, плохо проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени и в стенке кишечника (путем гидроксирования и N-

...килирования). Выводится через кишечник 66%, почками - 33%, в т.ч. в неизменном виде - 10 и 1% соответственно.  $T_{1/2}$  - 7-9 ч, при выраженной  $K_{1/2}$  - удлинняется.

**Тизинтеразин** назначают при тошноте и рвоте, вестибулярных нарушениях, головокружении, морской болезни. Он угнетает рвотный центр, блокирует триггерную зону в продолговатом мозге, оказывает аденолитическое и м-холиноблокирующее действие, блокирует дофаминовые рецепторы в нигростриарных путях, но, в отличие от нейролептиков, не имеет антипсихотических и каталептогенных свойств. После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ, подвергается биотрансформации в печени, экскретируется почками.

**Ондансетрон** показан при тошноте и рвоте, вызванных химиотерапией цитостатиками и радиотерапией. Селективно блокирует 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы центральной и периферической нервной системы, в том числе в нейронных центрах, регулирующих осуществление рвотных рефлексов. Оказывает выраженное противорвотное действие, не вызывает седативного эффекта, не нарушает координации движений, и не снижает активности и работоспособности. Препарат обладает анксиолитической активностью. Биодоступность при приеме внутрь около 60%. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови 1.4-1.7 ч.  $T_{1/2}$  приблизительно 3-5 ч. Связь с белками плазмы 70-75%. Метаболизируется в печени и выделяется с калом и мочой. Аналогичное действие оказывают **трописетрон** и **гранисетрон**.

**Меклозин** - противорвотное, антигистаминное, противоаллергическое средство. Блокирует H<sub>1</sub>-гистаминовые рецепторы, снижает сосудорасширяющий и спазмогенный эффект гистамина. Обладает слабой холинолитической активностью. Эффективность при головокружении, тошноте и рвоте, возможно, обусловлена взаимодействием с периферическими лабиринтными структурами.

После однократного приема внутрь эффект развивается в течение 1 ч и продолжается до 24 ч ( $T_{1/2}$  — около 6 ч).

**Скополамин (Аэрон)** назначается при профилактике и лечении морской и воздушной болезни, болезни Меньера, гиперсаливации (при пластических операциях на лице и при операциях на верхних дыхательных путях).

Скополамин - М-холиноблокирующее средство. Препятствует стимулирующему действию ацетилхолина, уменьшает секрецию слюнных, желудочных, бронхиальных, слезных, потовых желез, поджелудочной железы. Снижает тонус мышц ЖКТ, желчных протоков и желчного пузыря; вызывает тахикардию, улучшает АВ проводимость. Расширяет зрачки, затрудняет отток внутриглазной жидкости, повышает внутриглазное давление, вызывает паралич аккомодации. Обладает противорвотным и седативным действием [ 17,35,42,46].

### Желчегонные средства

Желчегонные препараты – это лекарственные средства, повышающие секрецию желчи и/или способствующие ее выделению в двенадцатиперстную кишку. Их принято делить на препараты, стимулирующие желчеобразовательную функцию печени (холеретики) и препараты, стимулирующие выведение желчи.

#### 1. Холеретики.

- препараты, содержащие желчные кислоты (таблетки «Холензим», «Аллохол», «Лиобил»);
- синтетические холеретики (гидрокси метилникотинамид – Никодин, цикловалон, осалмид – Оксафенамид);
- холеретики растительного происхождения – цветки бессмертника, фламин, кукурузные рыльца, холосал, лив-52;
- гидрохолеретики – корневища с корнями валерианы.

**Холензим** - комбинированный препарат животного происхождения, имеет свойства настоящего холеретика. За счет желчных кислот, входящих в его состав, рефлекторно стимулирует образования желчи, повышает концентрацию в ней желчных кислот, усиливает секреторную и моторную функцию пищеварительного тракта, снижает содержание холестерина в крови. Панкреатические ферменты трипсин и амилаза, входящие в состав препарата, облегчают переваривание углеводов и белков и способствуют их более полному всасыванию в тонком кишечнике. Воздействие препарата Холензим является совокупным действием его компонентов, поэтому проведение кинетических исследований невозможно; все вместе компоненты препарата не могут быть прослежены с помощью маркеров или биоисследований. По этой же причине невозможно определить и метаболит препарата.

**Аллохол** - применяют при хронических гепатитах, холангитах, холециститах и привычном запоре, связанном с атонией кишечника. Аллохол относится к лекарственным средствам, усиливающим образование желчи. Механизм действия обусловлен рефlekсами со слизистой оболочки кишечника, а также влиянием Аллохола на секреторную функцию печени. Аллохол увеличивает количество секретируемой желчи, усиливает секреторную и двигательную функции желудочно-кишечного тракта, уменьшает процессы гниения и брожения в кишечнике.

Аллохол может служить средством заместительной терапии при эндогенной недостаточности желчных кислот. Хенодезоксихолевая кислота подвергается метаболизму в печени: конъюгирует с аминокислотами, секретируется в желчь, откуда вновь выделяется в кишечник, затем частично реабсорбируется; остальная часть выводится с фекалиями.

**Лиобил** применяют в качестве желчегонного средства при гепатитах, холециститах и других заболеваниях печени, хронических колитах с пониженной моторикой и привычных запорах. Назначают также

при хронических панкреатитах с пониженной секреторной функцией поджелудочной железы. Содержащаяся в таблетках желчь способствует образованию и оттоку желчи, усилению секреции поджелудочной железы, расщеплению и всасыванию жиров в кишечнике, усилению перистальтики кишечника.

**Никодин** - желчегонное, холеретическое, противомикробное. Оказывает положительное влияние на функцию печени, увеличивает образование желчи, обладает также антимикробными свойствами. Противомикробный эффект связан с отщеплением в организме формальдегидной части молекулы. Другая часть молекулы (никотинамид) реализует РР-витаминную активность. В тонком кишечнике распадается с образованием формальдегида и амида никотиновой кислоты. Первый связывается с электрофильными субстратами, в т.ч. микробных клеток (коагулирует белок), второй всасывается и в дальнейшем повторяет в организме путь витамина РР (каковым он и является).

Наиболее эффективен при инфекциях, вызванных кишечной палочкой. Особенно целесообразно использование при сочетании воспалительных заболеваний желчевыводящих путей с гастритом и/или колитом. При необходимости применяют вместе с антибиотиками, при спазмах и сильных болях — со спазмолитиками и анальгетиками.

**Осалмид** назначают при хроническом холецистите, холангите, желчнокаменной болезни, холецистогепатите, для усиления желчеотделения перед дуоденальным зондированием. Осалмид - желчегонный препарат, обладающий холеретическим, холекинетическим действием.

Усиливает образование и выделение желчи, снимает спазм гладких мышц желчных путей и сфинктера общего желчного протока, снижает содержание холестерина в крови.

Желчегонный эффект растительных холеретиков обусловлен наличием в их составе эфирных масел, смол, флавонов, фитостеринов, витаминов и других веществ.

*Цветки бессмертника* содержат сумму флавонов, применяются в виде настоя по 0,5 стакана в теплой воде 2-3 раза за 15 минут до еды или в виде сухого экстракта бессмертника 3 раза в день перед едой в течение 2-4 недель.

*Фламин* – сухой концентрат бессмертника.

*Кукурузные рыльца* применяются в виде отвара (10 г. на 200 мл воды).

*Халосал* – сироп из сгущенного водного экстракта шиповника и сахара.

*Лив-52* – таблетированный сбор гималайских трав, оказывает желчегонный и гепатопротекторный эффекты.

К растительным холеретикам относятся также *холагол* (пигменты корня куркумы и эмодин крушины), *листья вахты трехлистной, корни и листья одуванчика, плоды пижмы, цветки и трава тысячелистника, корень жикорня, трава чистотела, пижма и петрушка*. Все препараты этой группы повышают секрецию желчи, уменьшают ее вязкость, увеличивают содержание холатов, оказывают противомикробное и противовоспалительное действие, обладают холеспазмолитическим эффектом и холекинетическими свойствами.

Механизм действия гидрохолеретиков обусловлен увеличением количества желчи за счет водного компонента, ограничением обратного всасывания воды и электролитов в желчевыводящих путях, повышением коллоидной устойчивости и текучести желчи [5,7,19,40,50].

### Препараты, стимулирующие выведение желчи

Средства, стимулирующие выведение желчи, подразделяются на холекинетики и холеспазмолитики. К холекинетикам можно отнести сульфат магния, барбарис и другие, а к холеспазмолитикам – различные миотропные

спазмолитические средства (папаверин, ношпа, эуфиллин, олиметин и др.), а также холинолитики (группа атропина), нитраты и др.

Холекинетики раздражают рецепторы слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что вызывает выделение холецистокинина, способствующего сокращению желчного пузыря и расслаблению желчевыводящих путей (расслабляется сфинктер Одди).

**Бсилит** получают из хлопковой шелухи, выпускают в виде плиток по 100-200 г. Применяют в виде 10% раствора по 50-100 мл 2-3 раза в день за 30 мин до еды в течение 1-3 месяцев.

**Сорбит** образуется при гидрировании глюкозы. Применяется в виде 10% раствора по 50-100 мл 2-3 раза в день за 30 мин до еды в течение 1-3 месяцев.

**Магния сульфат** принимается в виде 20-25% раствора по одной столовой ложке натощак 10 дней.

**Карловарская соль** принимается по одной чайной ложке на стакан воды за 30 мин до еды.

**Берберин** – алкалоид листьев барбариса. Принимается по 1-2 таблетки 3 раза в день перед едой в течение 3-4 недель.

**Цветки пижмы** принимаются в виде настоя (10 г на 200 мл воды) по одной столовой ложке 3 раза в день перед едой в течение 2-3 недель.

Холекинетическим эффектом обладают также растительные масла: подсолнечное, оливковое, облепиховое, которые применяют по одной столовой ложке 3 раза в день перед едой.

Холеспазмолитики – это препараты, вызывающие снижение тонуса желчных путей. Холеспазмолитический эффект могут оказывать М-холиноблокаторы, нитроглицерин, метилксантины. Оказывая спазмолитическое действие, препараты облегчают отток желчи и устраняют гиперкинетические дискинезии желчевыводящих путей.

**Олиметин** – капсулы, содержащие масло аира, оливковое масло, масло мяты перечной, терпентинное масло и серу очищенную. Эфирные масла, входящие

в состав препарата, оказывают спазмолитическое, желчегонное, противовоспалительное действие. Сера очищенная является гомеопатическим компонентом, уменьшающим застой желчи. Олиметин применяется для профилактики желчнокаменной болезни, применяется по 2 капсулы 3 раза в день до еды в течение 1-2 месяцев [48,52,55,56].

## 2. Применение прокинетики в медицинской практике

К настоящему времени средства, воздействующие на моторную активность пищеварительного тракта и препятствующие антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры, объединены в группу прокинетики. Прокинетики включают препараты с различными механизмами действия. В последние годы появилась новая группа медикаментозных средств - прокинетики, способных коррегировать нарушения моторики пищеварительного тракта [8]. Конечные точки приложения механизмов действия препаратов, действующих на моторику желудочно-кишечного тракта - это блокада ионного переноса, либо воздействие на метаболизм ацетилхолина в синапсах нервных волокон. Клинические эффекты достигаются за счет:

- стимуляции образования молекул ацетилхолина в нервной терминали (увеличения выброса ацетилхолина в синаптическое пространство);
- стимуляции активности холинэстеразы (уменьшения количества молекул ацетилхолина в синаптическом пространстве);
- уменьшения продукции молекул ацетилхолина в нервной терминали.

Основными классами рецепторов, участвующими в регуляции моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, являются холинергические,

адренергические, допаминергические, серотониновые, мотилиновые, холецистокининовые .

Прокинетики включают препараты с различными механизмами действия. Фармакологический эффект метоклопрамида ( Церукал, Реглан ) обусловлен прямым взаимодействием с мускариновыми рецепторами клетки. Другим механизмом действия, которым обладают метоклопрамид, является антагонизм к допаминовым (D-2 ) рецепторам клетки [ 6,11,12,13,15,22]. Метоклопрамид и обладает прямым стимулирующим влиянием на освобождение ацетилхолина.

Физиологическими эффектами прокинетиков являются:

- повышение тонуса нижнепищеводного сфинктера;
- повышение эвакуаторной функции желудка;
- нормализация соотношения фаз мигрирующего моторного комплекса;
- повышение антродуоденальной координации;
- повышение продуктивной перистальтики кишки;
- повышение сократительной способности желчного пузыря.

Важно учитывать, что из неоднородной группы прокинетических препаратов, в настоящее время в Узбекистане доступны и используются в клинической практике лишь метоклопрамид ( Церукал ), цизаприд ( Координакс, Перистил ) и домперидон ( Мотилиум ). Показаниями к применению прокинетических препаратов являются заболевания верхних отделов пищеварительного тракта с первичным нарушением двигательной функции - это, прежде всего, широко распространенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Прокинетики считаются препаратами патогенетического лечения ГЭРБ. Это обусловлено тем, что они устраняют непосредственную причину гастроэзофагеального рефлюкса - пищеводную дисмоторику, повышают тонус нижнепищеводного сфинктера [16,21,28,32,37].

Безусловно, одной из главных причин назначения данной группы препаратов является хронический гастрит, в том числе атрофические его формы, протекающими с симптомами замедленной эвакуации из желудка. Прокинетики также применяются у больных с идиопатическим и диабетическим гастропарезом, с гастропарезом, развившимся после ваготомии и резекции желудка, у больных с рефлюкс-гастритом, дуоденогастральным рефлюксом после операции холецистэктомии. Они назначаются при желудочно-кишечных проявлениях системных заболеваний, таких как склеродермия и амилоидоз.

Среди других заболеваний кишечника показаниями к назначению прокинетиков являются синдром хронической кишечной псевдообструкции и постоперационная кишечная непроходимость. Важным показанием применения прокинетиков является рвота беременных или рвота, ассоциированная с химиотерапией злокачественных заболеваний.

При диагностических исследованиях прокинетики находят достаточно широкое применение, в частности при проведении энтерографии. Таким образом, в настоящее время практикующие врачи располагают достаточным арсеналом современных прокинетических препаратов для рационального лечения дискинезий различных отделов желудочно-кишечного тракта[16,23,24,25,33,36,41,44].

Широкое применение в комплексном лечении многих заболеваний ЖКТ, сопровождающихся моторно-эвакуаторными нарушениями со стороны верхних отделов пищеварительного тракта, нашел метоклопрамид (Церукал). Подчеркивается, что использование Церукала при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии позволяет сократить сроки обострения этих заболеваний и существенно улучшает качество жизни пациентов благодаря быстрому и эффективному купированию диспепсических симптомов.

Метоклопрамид (Церукал) по химической структуре близок к нейролептикам. Давно известно, что нейролептики уменьшают тошноту и рвоту, блокируя центральные дофаминовые (D2) рецепторы. В последствии было обнаружено, что при блокаде периферических D2-рецепторов происходит стимуляция перистальтики желудка и ДПК, нормализуется гастродуоденальная координация.

Таким образом, противорвотный эффект стал маркером прокинетического действия препаратов, ингибирующих периферические D2-рецепторы [29,34,38,43,45].

Механизм действия метоклопермида основывается на блокаде центральных и периферических дофаминергических рецепторов. Кроме того, этот прокинетик является стимулятором высвобождения ацетилхолина из постганглионарных нервных окончаний. Обнаружено также, что метоклопрамид обладает свойствами агониста 5HT<sub>4</sub>- и антагониста 5HT<sub>3</sub>-рецепторов.

Прокинетические эффекты метоклопрамида реализуются, в основном, на уровне проксимальных отделов ЖКТ. Препарат снижает двигательную активность пищевода, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, улучшает эвакуацию из желудка за счет возрастания тонуса тела желудка и повышения фазовой активности антрального отдела желудка. Одновременно происходит расслабление верхних отделов тонкой кишки, предотвращается дуоденогастральный рефлекс и ускоряется транзит по тонкой кишке [47,49,51,53].

Благодаря этому Церукал нашел широкое применение в комплексном лечении многих заболеваний ЖКТ, сопровождающихся моторно-эвакуаторными нарушениями со стороны верхних отделов пищеварительного тракта и проявляющихся симптомами диспепсии.

В большинстве случаев тошнота и рвота представляют собой нервно-рефлекторный акт, обусловленный возбуждением центра рвоты под

влиянием импульсов, поступающих по чувствительным волокнам блуждающего нерва из полых органов в ответ на растяжение стенок этих органов.

Для рецепторов блуждающего нерва в слизистой оболочке проксимальных отделов ЖКТ (глотка, нижний отдел пищевода, привратник желудка, ДПК и начальный отдел тощей кишки) характерен наиболее низкий порог раздражения. Поэтому расстройства двигательной функции пищевода, желудка и начальных отделов тонкой кишки, проявляющиеся эвакуаторными нарушениями, характеризуются появлением тошноты, отрыжки и рвоты [31,44,48].

Нормализуя моторно-эвакуаторные нарушения в этих отделах, Церукал предупреждает развитие тошноты и рвоты [15,22].

Подавление этих симптомов обусловлено также влиянием препарата на триггерные зоны ствола мозга с повышением порога раздражения хеморецепторной зоны рвотного режима.

Использование Церукала в комплексной терапии язвенной болезни желудка и ДПК, ГЭРБ, функциональной диспепсии при гастритах и дуоденитах, желчнокаменной болезни, хроническом панкреатите позволяет сократить сроки обострения этих заболеваний и существенно улучшает качество жизни пациентов благодаря быстрому и эффективному купированию диспепсических симптомов.

Применение Церукала патогенетически обосновано при лечении ГЭРБ, в т.ч. при ее эндоскопически негативной форме. Назначение этого препарата показано и при ГЭРБ, сопровождающейся внепищеводными проявлениями, а также при ГЭРБ и эзофагите, развившихся на фоне склеродермии и сахарного диабета, осложнившегося висцеральной полинейропатией [17,28].

Церукал хорошо зарекомендовал себя при лечении острого и рецидивирующего гастропареза: особенно эффективен препарат при гастропарезе, обусловленном полинейропатией на фоне сахарного диабета

сти развивающемся в послеоперационном периоде. В начале лечения, при наличии выраженных симптомов, рекомендуется парентеральное применение Церукала (10 мг внутримышечно или внутривенно 3-4 раза в сутки).

Церукал используется и при некоторых диагностических процедурах: зондирование ДПК и тонкой кишки, рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ, когда замедленное опорожнение затрудняет исследование желудка или тонкой кишки (препарат вводится парентерально). Кроме того, Церукал с успехом применяется для устранения рвоты, обусловленной приемом некоторых лекарственных препаратов (опиаты, цитостатики, препараты наперстянки) или лучевой терапией. Он также используется для купирования тошноты и рвоты при мигрени, черепно-мозговых травмах, заболеваниях почек.

При приеме внутрь Церукал быстро всасывается из ЖКТ, связывается с белками плазмы, метаболизируется в печени и в основном (80%) выводится почками.

Терапевтическая концентрация в крови достигается, в среднем, через 30-40 мин при приеме внутрь, при внутривенном введении - через 1-3 мин, при внутримышечном введении — через 10-15 мин. Длительность действия Церукала составляет не менее 1,5-2 часов [15,17,35].

В целях развития фармацевтической промышленности страны и насыщению внутреннего рынка отечественными лекарственными средствами внедрение в производство и практическое использование лекарственных препаратов противорвотного действия, а также увеличение количества зарегистрированных препаратов - дженериков на фармацевтическом рынке республики является актуальным.

В соответствии положения определяет конкретные критерии включения лекарств в список на основе анализа структуры заболеваемости

населения, качества и насыщенности внутреннего рынка отечественными препаратами.

### 3. Таблетки в арсенале готовых лекарственных форм

В развитии здравоохранения, медицинской и микробиологической промышленности СНГ, предусмотренном планом, обращается внимание на значительный рост и повышение эффективности производства, улучшение качества готовой продукции для своевременного и бесперебойного обеспечения населения лекарственной помощью. В этом большая роль отводится готовым лекарственным формам [ 44,49,50].

Рост народонаселения, повышение его культурного уровня, всесторонние активные профилактические мероприятия требуют систематического увеличения выпуска лекарств, в частности таблетированных лекарственных форм. Ежегодный рост лекарственных средств в мире составляет до 10%. Одним из важнейших направлений исследований в области фармации является дальнейшее увеличение ассортимента высокоэффективных лекарственных препаратов, в том числе в форме таблеток [ 50].

Благодаря проведенным исследованиям в области таблетирования как в нашей стране, так и за рубежом, эта отрасль фармацевтической науки выходит за рамки эмпиризма и приобретает значение важной отрасли науки в решении вопросов улучшения лекарственного обслуживания населения. В настоящее время накоплен определенный научно-практический опыт и имеется довольно обширная литература по данной проблеме отечественных и зарубежных исследователей. Таблеткам принадлежит одно из первых мест в современном арсенале лекарственных форм, ввиду их огромного значения в оказании населению лекарственной помощи. Таблетки получили весьма широкое распространение благодаря своим преимуществам перед другими лекарственными формами: специфике технологии изготовления,

возможности обеспечения поточности производства, большой производительностью, экономической эффективностью, точности колебания в весе, точности и однородности дозировки, транспортабельности, компактности, меньшей чувствительности к внешним факторам, а также достаточной стабильности при хранении. и т.д.

Кроме того, условия хранения таблеток в подавляющем случае являются доступными. Таблеточные лекарственные препараты менее подвержены воздействию воздуха, влаги, света, что обеспечивает их длительную сохранность при правильно выбранном виде упаковки. Таблетки, вследствие машинного производства и механизации процессов подготовки материала, отличаются гигиеничностью и чистотой. Они являются более портативными, что представляет большой интерес при хранении и перевозке, отличаются лучшей сохранностью ввиду меньшей чувствительности к влиянию внешних факторов и благодаря уменьшению площади соприкосновения с внешней средой. Все это даёт возможность их более широкого внедрения в производство и значительного увеличения номенклатуры лекарственных препаратов [51,54].

Таблетки сыграли большую роль в деле замены широко применяемых жидких лекарств сухими, лекарственными форм для парентерального применения, лекарственных форм для наружного применения. Особенно следует отметить значение таблеток для получения пролонгированного действия. Применяют в виде таблеток разные мази, вагинальные средства. Таблетки имеют широкое применение в производстве некоторых пищевых концентратов, кондитерских изделий, в химической и топливной промышленности.

Необходимо отметить экономическую рентабельность получения таблеток по сравнению с приготовлением других лекарственных форм. В последнее десятилетие разновидность таблеточных препаратов резко возросла. Если раньше таблетки использовали в основном для перорального

приема, то на сегодняшний день можно перечислить довольно широкий ассортимент имплантационных, офтальмологических, вагинальных, ректальных, сублингвальных таблеток, и таблеток для приготовления инъекционных или инфузионных растворов. Достаточное количество лекарственных препаратов выпускается путем таблетирования, предварительным микрокапсулированием лекарств и на основе ТДС. Различаются такие таблетки, как матричные, каркасные и тд. [56].

Следует отметить, что исследования в области прессования различных материалов показали, что состав и технология таблеток, обеспечивающих получение готовой продукции, соответствующей требованиям, в значительной степени зависят от всего комплекса физико-химических и структурно- механических свойств активных субстанций. К таким свойствам относятся размеры и формы частиц, физические и химические модификации, растворимость, рН, фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, прессуемость, уплотняемость, пористость, гигроскопичность и др. [ 10,21,33].

Таблетки как лекарственная форма нашли доминирующее положение среди готовых лекарственных средств и занимают особое место в лекарственном обеспечении населения. В таблетированных лекарственных формах можно достичь сравнительно высокую степень терапевтической эффективности. Эта лекарственная форма позволяет регулировать и фармакокинетические свойства лекарств путем создания таблеток заданной скорости высвобождения, в том числе и пролонгации, а также локализации действия активных субстанций в отдельных участках организма. Особыми преимуществами пользуются таблеточные препараты в аспекте локализации их действия [ 33].

В фармацевтической промышленности широко используются порошкообразные субстанции и вспомогательные вещества. В процессе получения таблетированных лекарственных форм порошки проходят разные технологические стадии обработки – просеивания, размола, смешивания,

грануляции, увлажнения и прессования. На качество гранулята и таблетной массы, а, значит, и на качество таблеток, оказывают влияние множество факторов, в том числе дисперсность лекарственных субстанций и форма их частиц.

Так от размера частиц субстанции зависят выбор технологии получения таблеток, способ и оборудование при необходимости проведения грануляции, прочность и плотность полученных гранул и, соответственно, механические свойства самих таблеток, их распадаемость и растворение [22,37,47].

Вышеизложенные факторы послужили увеличению удельной доли таблеток среди лекарственных средств, что составило от 40 до 90% в зависимости от номенклатуры аптек, а от общего объема лекарственных средств 80% падает на долю таблеток. Ежегодный прирост объема производства готовых лекарственных средств в виде таблеток составляет 10-15%. Прогнозы, представленные экспертной комиссией ВОЗ, свидетельствуют о сохранении роста таких темпов до конца текущего и начала следующего столетия [ 16 ].

Несмотря на возрастающие из года в год в Узбекистане объёмы производства лекарственных средств важнейших фармакотерапевтических групп, потребность отечественного здравоохранения в высококачественных препаратах с надлежащей биодоступностью и безопасностью все еще не удовлетворяется в полной мере, особенно в препаратах нового поколения, относящихся к необходимым и важным лекарственным средствам. Необходимость создания лекарственных форм и расширение ассортимента лекарственных средств, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний вирусной и воспалительной этиологии, имеет ряд теоретических и социально-экономических предпосылок.

Социально-экономическая сторона этой проблемы состоит в возможности максимального удовлетворения потребности в таких

лекарственных препаратах в сочетании с минимальными затратами на их производство и приобретение. При этом особое внимание обращается на интенсификацию новых высоко-специфичных лекарственных средств, превосходящих по терапевтической эффективности зарубежные аналоги. Производство лекарственных форм вышеуказанных групп препаратов во многих зарубежных странах осуществляется десятками фирм, а их номенклатура исчисляется сотнями наименований.

В Увеличение ассортимента лекарственных препаратов, выпускаемых в таблетках, повышение потребности населения в них и соответственно рост объема производства, внедрение в таблеточное производство высокоскоростных таблеточных прессов с большой производительностью, высоко-эффективных вспомогательных веществ, отличающихся стабильностью, доступностью и низкой себестоимостью, а также интенсификация всего технологического процесса с последующим переходом на поточность ставят перед фармацевтической технологией множество актуальных и трудных проблем, для решения которых необходимы совместные усилия ученых и инженерно-технических работников различных специальностей, в том числе для фармацевтов, химиков, механиков, физиков, медиков и др. [ 16,20,31,45,50].

### Выводы

Разработка и внедрение в клиническую практику эффективных прокинетических средств является актуальной задачей современной медицины. Как видно из вышесказанного, современная медицина обладает широким арсеналом средств, влияющих на функции органов пищеварения, причем эти препараты как синтетического, так и натурального (природного) происхождения. В терапии заболеваний органов пищеварения находят свое применение препараты, которые с успехом используются и при лечении других заболеваний.

Таким образом, в настоящее время заболевания органов пищеварения подробно изучены и имеется огромный спектр лекарств для их терапии.

Прокинетики являются одной из наиболее широко применяемых групп лекарственных средств, которые применяют для симптоматического лечения ЖКТ, сопровождающих многие заболевания. Самым распространенным среди них является препараты на основе метоклопрамида.

В современном здравоохранения, медицинской и фармацевтической промышленности, предусмотренном планом, обращается внимание на значительный рост и повышение эффективности производства, улучшение качества готовой продукции для своевременного и бесперебойного обеспечения населения лекарственной помощью. В этом большая роль отводится готовым лекарственным формам, в частности таблетированным лекарственным формам.

Ежегодный рост лекарственных средств в мире составляет более 10%. Одним из важнейших направлений исследований в области фармации является дальнейшее увеличение ассортимента высокоэффективных лекарственных препаратов, в том числе в форме таблеток.

В целях развития фармацевтической промышленности страны и насыщению внутреннего рынка отечественными лекарственными средствами внедрение в производство и практическое использование лекарственных препаратов противорвотного действия, а также увеличение количества зарегистрированных препаратов - дженериков на фармацевтическом рынке республики является актуальным.

## ГЛАВА II. АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ПРОКИНЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

### 1. Маркетинговые исследования лекарственных форм на основе метоклопрамида в Республике Узбекистан

Анализ отечественных и зарубежных литературных источников, характеризующих теоритические аспекты изучения рынка лекарственных препаратов показал, что в последние годы внимание исследователей в области фармации сосредоточено на модернизации существующих и разработке и новых методов и подходов к маркетинговым фармацевтическим исследованиям, определению потребности в лекарственных средствах. Технология лекарственных средств оказывает значительное влияние на будущие экономические показатели производства, практику. В результате возросшей роли и возможностей технологии сокращаются сроки от возникновения идеи, первых результатов научных исследований до их внедрении в промышленном производстве.

На основании Закона Республики Узбекистан «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности» статьи №4 определены полномочия государственных органов в области лекарственного обеспечения. Кроме этого, органы государственной власти на местах осуществляют контроль за обращением лекарственных средств, изделий медицинского назначения, финансирование государственных программ по лекарственному обеспечению [1,2].

Согласно направлениям лекарственной политике Республики Узбекистан объемы производства увеличиваются большими темпами. Разработка отечественных препаратов - дженериков важнейших фармакотерапевтических групп, обладающих эффективностью,

безопасностью, входит в задачи стратегической импортозамещающей программы Правительства Республики Узбекистан согласно пунктам Постановления Президента Республики Узбекистан № ПП-731 от 19 ноября 2007 года «О программе модернизации, технического и технологического перевооружения предприятий фармацевтической отрасли на период до 2011 года».

В соответствии положения определяет конкретные критерии включения лекарств в список на основе анализа структуры заболеваемости населения, качества и насыщенности внутреннего рынка отечественными препаратами. Мониторинг фармацевтического рынка показал более 28 синонимов препарата Церукала: Метоклопрамид гидрохлорид, Реглан, Перинорм, Клометол, Бимарал, Компортан, Гастробидс, Имперал, Максолон, Метоклапрамид гидрохлорид, Регастрол, Риметин, Терперан, Вискал, Клопан, Эметизан, Легир, Максеран, Метоклол, Мориперан, Наузифар, Паспертин, Пераприн, Пластил, Прамин, Примперан, Примперил, Реливерин и др [ 45,61].

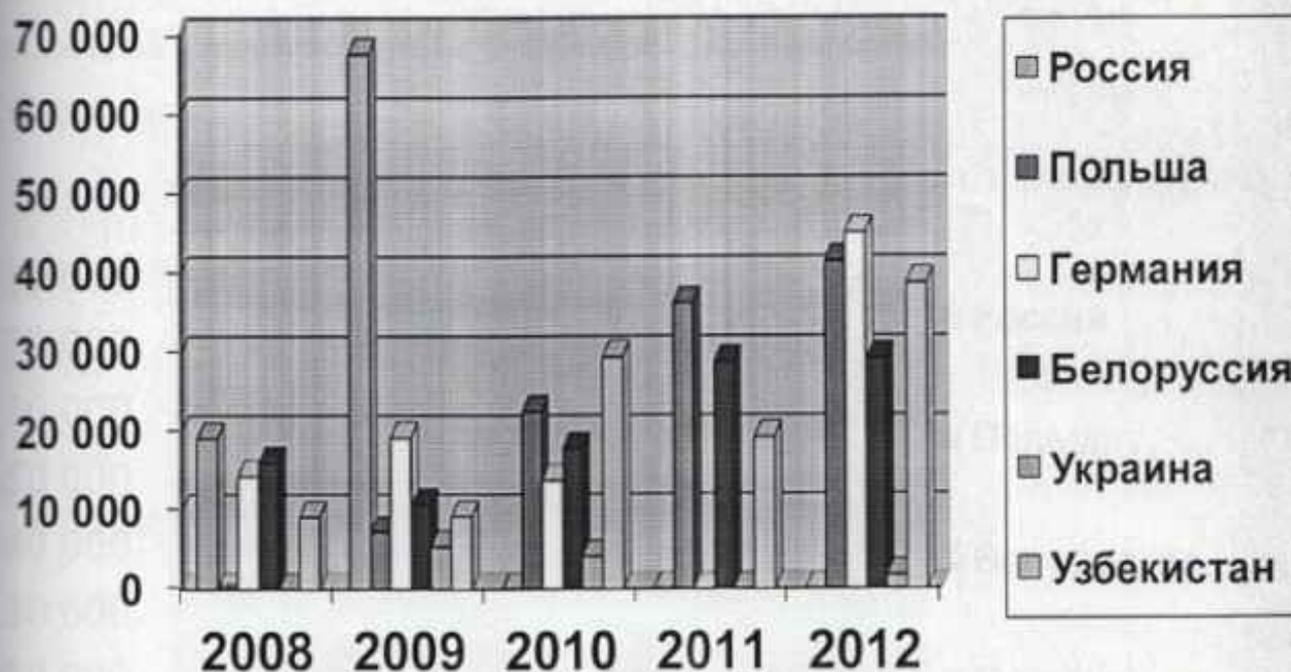
Целью научного исследования явилась изучение фармацевтического рынка Республики Узбекистана по импорту и производству противорвотных препаратов группы специфических блокаторов дофаминовых рецепторов, а также серотониновых рецепторов.

Несмотря на специфику фармацевтического рынка, для его эффективного функционирования необходимо применение базовых маркетинговых принципов, позволяющих укреплять, рыночные позиции реализуемых товаров, в частности лекарственных средств (ЛС). По мере расширения объемов рынка обязательным условием успешных продаж ЛС становится формирование комплекса отличительных признаков среди конкурентов-аналогов; ЛС, привлекательных для потребителей; т.е. позиционирование ЛС. В связи с этим важную роль в деятельности аптечных организаций отводится управлению ассортиментом ЛС для наиболее

полного удовлетворения: потребностей целевой- аудитории потребителей, с одной стороны, и укреплению финансового состояния, т.е. получению прибыли, с другой. Поэтому позиционирование в настоящее время рассматривается как основной важный элемент управления, с помощью которого принимаются оптимальные решения по формированию ассортиментной лекарственной политики.

По данным Государственного реестра лекарственных средств и изделий медицинского назначения № 15 (2011г.) в настоящее время в ассортименте лекарственных средств, используемых в качестве противорвотных средств представлен 7 торговыми наименованиями. По результатам проведенных маркетинговых исследований твердая (таблетки) лекарственная форма Церукала, производимый на территории республики Узбекистан отечественными производителями выпускается под 1 торговым наименованием - Томид. В таблице 2.1. приведен количество завезенных и выпускаемых препаратов на основе метоклопрамида в фармацевтическом рынке Узбекистана.

На основании электронной базы данных «Drug Audit» за 2007, 2008, 2009, 2010, 2011 и 2012гг. было проведено изучение объема производства и потребления таблеток Церукал в Республике Узбекистан. Анализированы следующие показатели: количество завезенных на территорию республики, объемы выпускаемых таблеток отечественными предприятиями, сравнительная цена зарубежных и отечественных цен и т.д. На основании этих выявлено состояние реализации таблеток Церукала, состояние выпуска и продажную цену препарата.



**Рис.2.1. Количество завезенных на территорию республики и объемы выпускаемых таблеток на основе метоклопрамида отечественными предприятиями в 2007 -2012**

Данные по продаже таблеток Церукал за 2007, 2008, 2009, 2010, 2011 и 2012 гг. показали, что в этих годах в Республике Узбекистан зарегистрированы лекарственные формы произведенные в Белоруссии, Польше, России, Германии и Украине.

Полученные данные базы данных «Drug Audit» за 2007, 2008, 2009, 2010, 2011 и 2012гг. показывают в с 2008 года таблетки Церукала начались производится отечественными производителями под названием Томид. Выявлено, что данный препарат представлен на фармацевтическом рынке республики разными фармацевтическими фирмами стран СНГ и дальнего зарубежные, а также отечественными производителями.

По результатам полученных данных в 2008 - 2010 году таблетки Томид, произведенный в Республике Узбекистан реализовывался от 9164 до 29370 упаковок, а в 2011 году проданы всего 19240 упаковок. Данные по импортным препаратам показывают, что в 2011 году поступление их в

республику немного понизилось. Полученные данные показывают о недостатке противорвотных таблеток на фармацевтическом рынке Узбекистана.

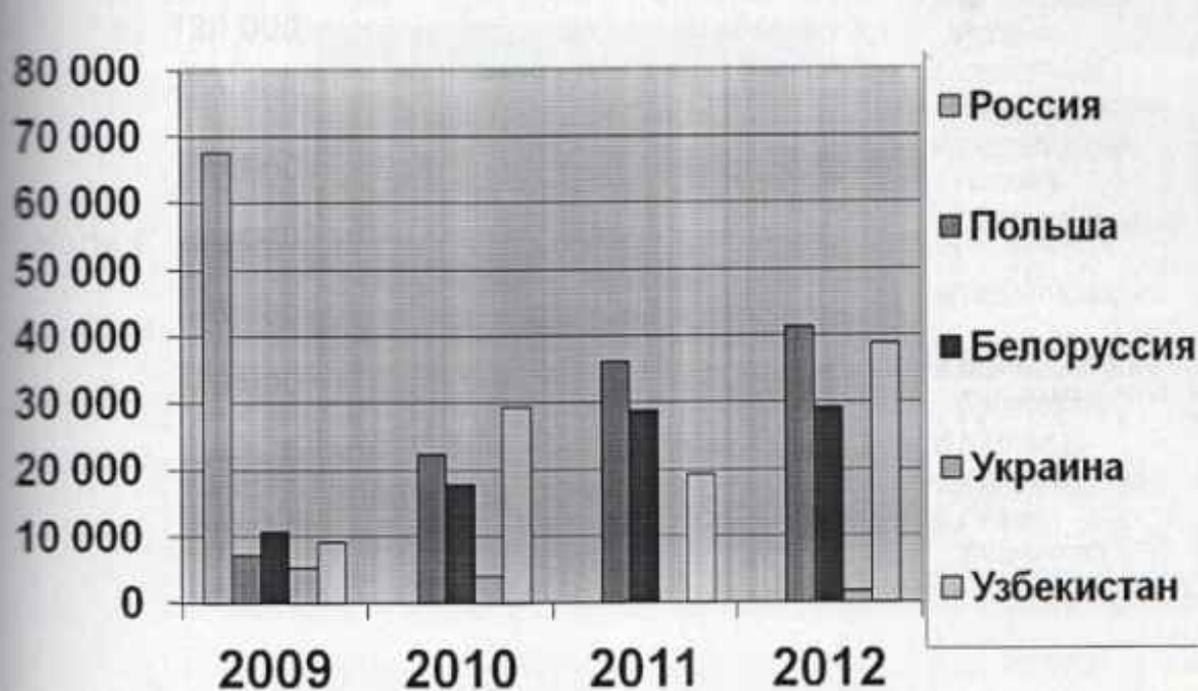


Рис.2.2. Количество завезенных таблеток Церукал за 2009-2012 гг

Это является основанием о необходимости локализации выпуска препарата в Республики Узбекистан отечественными производителями, так как импорт, по полученным данным, год за годом уменьшается, а выпуск отечественными предприятиями не может полностью удовлетворить потребности по данному препарату в виде таблеток.

Внедрении локализации данного препарата, т.е. освоение выпуска отечественными предприятиями таблетированных форм Церукала позволит

уменьшить их завоз с других стран и делает его более доступным для населения.

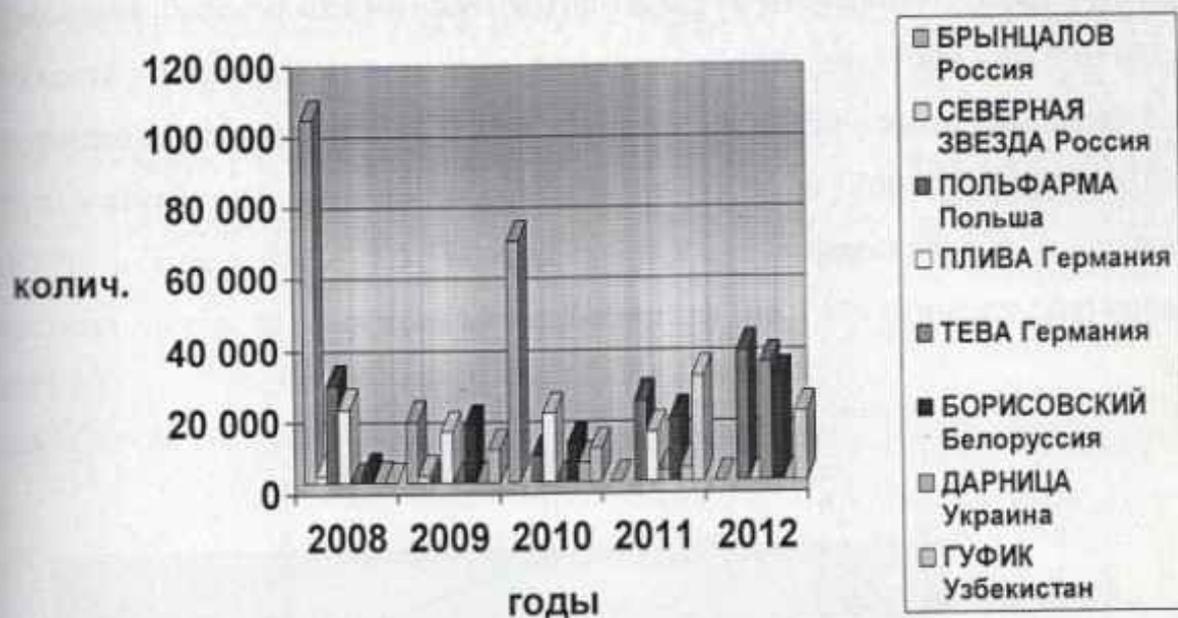


Рис.2.3. Количество таблетированных лекарственных форм на основе метопролола завозимых и выпускаемых в республике

## 2. Структура коммерческого рынка препаратов на основе метопролола по ценовым секторам

На основании электронной базы данных «Drug Audit» за 2007, 2008, 2009, 2010 и 2011 гг. было проведено изучение структуры фармацевтического рынка препаратов на основе метопролола в Республике Узбекистан. Анализированы следующие показатели: объемы выпускаемых таблеток отечественными и зарубежными предприятиями, сравнительная цена зарубежных и отечественных цен и т.д. На основании этих выявлено состояние реализации таблеток Церукала, состояние выпуска и продажную цену препарата.

Данные рисунка 2.3. свидетельствуют о том, что структура рынка препаратов на основе метоклопрамида в 2011 г. по ценовым секторам кардинально не изменилась по сравнению с 2007-2010 г., в 2011 г. изменения более существенны. За год на 2,9% уменьшилась доля сегмента лекарств со средней стоимостью упаковки от 140 до 15000 сум. (за месяц сокращение доли составило 0,2%). Отметилась увеличением удельного веса группа лекарств с ценовым диапазоном от 5000 до 17000 сум (с 5% 2010 г. до 7% в январе 2011 г.) Падение доли было зафиксировано в сегменте местных лекарств на основе метоклопрамида (на 1,8% относительно января 2011 г.).

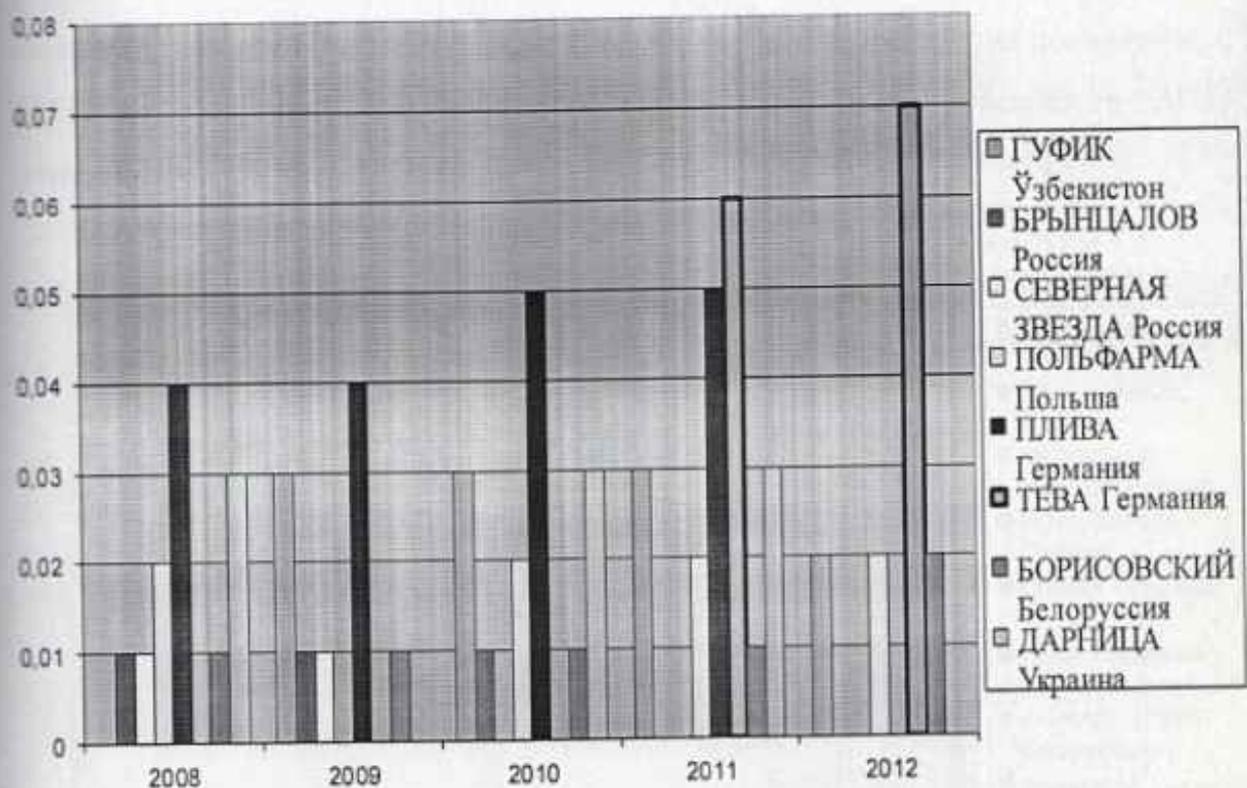


Рис.2.4. Цена за единицу таблеток Церукала

Наиболее емким в стоимостном выражении является сегмент таблеток завозимых из Германии с ценовым диапазоном 15000-18000 сум/упак.: на его долю в январе предыдущих годов пришлось 55% всего коммерческого рынка таблеток на основе метоклопрамида. Средняя стоимость упаковки почти не изменилась по сравнению с предыдущим годам и составила 15500 сум./упак.

Доля дорогостоящих препаратов на основе метоклопрамида в 2011 г. составила 3,7%.

Следует отметить, что в 2012 г. продажи лекарств со средней ценой упаковки от 140 сум увеличилось на 2% по сравнению с 2010-2011гг. Средняя стоимость упаковки лекарств «верхнего» ценового сегмента уменьшилась за год на 0,5 % и составила 138 сум./упак. Доля лекарств нижнего ценового сегмента в 2012 года немного выросла по сравнению с 2011 годом, достигнув значения 59%. Средняя стоимость упаковки почти не изменилась и составила 8500сум.

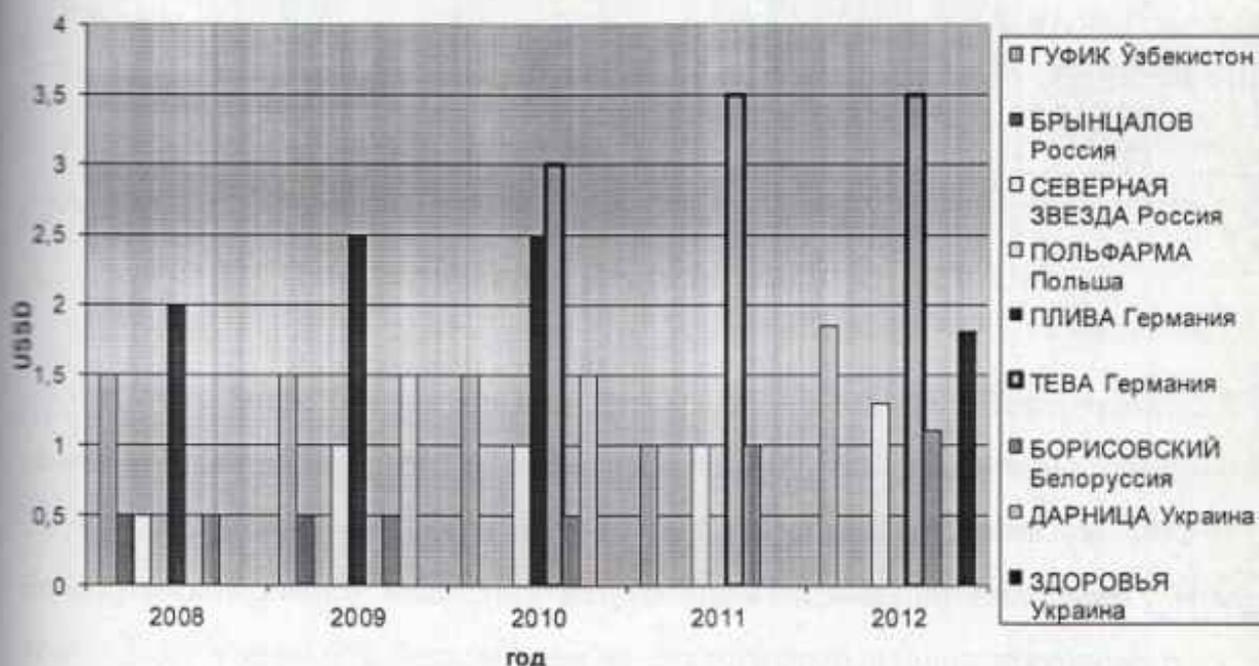


Рис.2.5. Цена за одну упаковку Церукал таб. 10 мг №50 USDD

За месяц сократилось присутствие на коммерческом рынке лекарств на основе метоклопрамида стоимостью 140 сум./упак. (их доля уменьшилась на 99%, составив 1%), что сопровождалось падением продаж – в 2012 г. По сравнению с 2011г. Средняя стоимость упаковки выросла, хотя и не существенно – 148 сум по итогам января 2012 г. (месяц назад лекарства данного сегмента были дешевле всего на 0,5%).

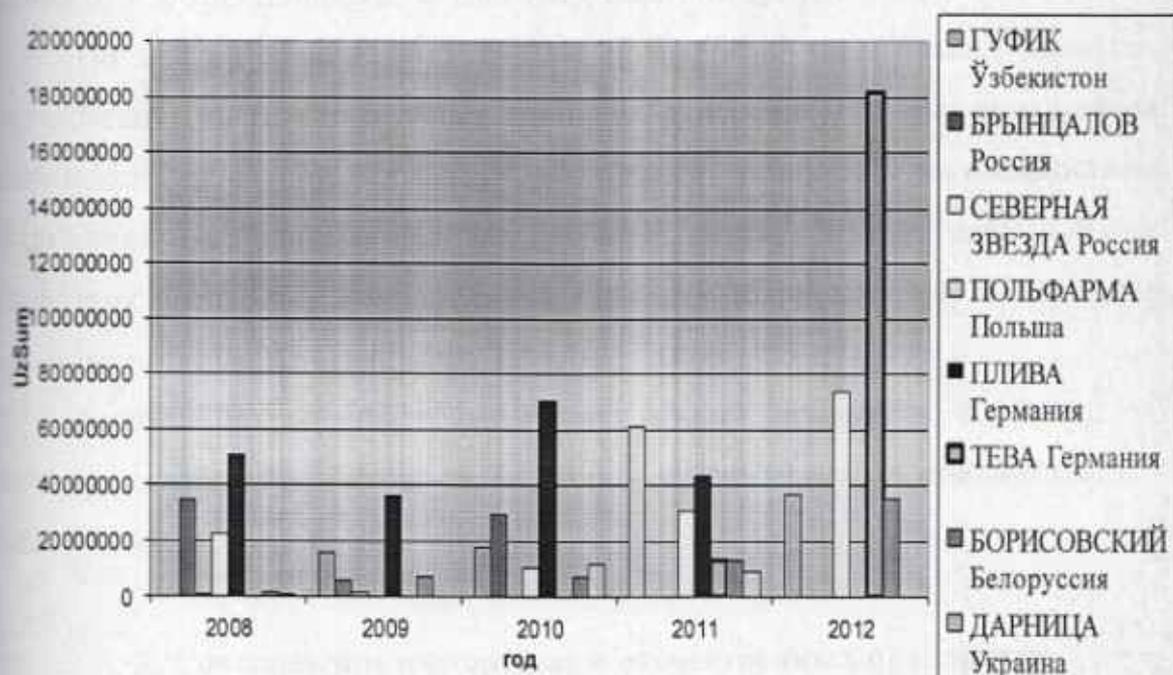


Рис.2.6. Цена за упаковку Церукал таб. 10 мг №50 (UzSum)

Объем коммерческого рынка препаратов на основе метоклопрамида в ценах закупки январе 2012 г. сократился на 10% по сравнению с декабрем 2011 г. и составил сум млрд. руб. (с НДС). По итогам завоза за 2012 г. коммерческий рынок лекарств в натуральном выражении был равен 3400 млн. упак., что на 9% больше, чем за аналогичный период прошлого года. Средняя стоимость упаковки лекарственного препарата на коммерческом

рынке Узбекистана в январе 2012 г. по сравнению с 2011 г. уменьшилась на 0,5% и составила 138сум.

В долларовом выражении индекс цен сократился на 0,4%.

Структура коммерческого рынка в январе 2012 г. по ценовым секторам земного изменилась по сравнению с аналогичным периодом 2011 г.

Сократилась доля лекарств с ценовым диапазоном 140.-138 сум./упак. (с 0,3%% в январе 2011 г. до 0,5% в январе 2012 г.), удельный вес лекарств ценой от 8500 до 15000сум. за упаковку, напротив, увеличился с 18% до 48%.

По итогам января 2012 г. 25% препаратов, завезённых, являлись отечественными (в натуральных единицах измерения), однако ввиду своей невысокой цены относительно импортных лекарств, в стоимостном выражении они занимают лишь 10%. В январе 2011 г. удельный вес узбекских препаратов в натуральных единицах составлял 16%, а вот доля в стоимостном объеме была равна 22%.

Рейтинг фирм по стоимостному объему продаж в 2007-2012 гг возглавила компания Германии, на втором месте Россия, на третьем месте – Белоруссия.

### 3. Соотношение импортных и отечественных препаратов

Среди противорвотных препаратов, встречающиеся на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан наиболее успешно используются препарат Церукал. Препарат оказывает противорвотное действие, успокаивает икоту, и, кроме того, оказывает регулирующее влияние на функции желудочно-кишечного тракта: тонус и двигательная активность органов пищеварения усиливаются, а секреция желудка не меняется. Применяют в качестве противорвотного средства при тошноте, рвоте, связанных с наркозом, лучевой терапией, побочным действием

лекарств (препаратов наперстянки, цитостатиков, антибиотиков и др.), при рвоте беременных, при нарушениях диеты и др.

В целях развития фармацевтической промышленности страны и насыщению внутреннего рынка отечественными лекарственными средствами внедрение в производство и практическое использование лекарственных препаратов противорвотного действия, а также увеличение количества зарегистрированных препаратов - дженериков на фармацевтическом рынке республики является актуальным.

Соотношение объемов отечественных и импортных препаратов в Узбекистане отражено на рисунке 2.7. Доля препаратов на основе метоклопрамида узбекского производства от общего объема коммерческого рынка по итогам января 2012 г. составила 25% в стоимостном выражении и 40% в натуральном.

Соответственно лекарства зарубежного производства преобладали в стоимостном объеме рынка – 89%, по итогам 2012 года составляли 75% в натуральном объеме рынка Республики Узбекистан. Следует заметить, что по отношению к 2011 г. структура коммерческого рынка препаратов метоклопрамида относительно изменилась незначительно.

За год сильнее подорожали лекарства импортного производства (на 25% по сравнению с 2007 г.), средняя стоимость упаковки которых в первом месяце

2012 г. была равна 184сум. Увеличение цены отечественных препаратов составило средняя стоимость в январе 2012 года равна 1250сум./упак.

Наиболее заметный прирост доли был отмечен по следующим фирмам: Германии, России, Белоруссии, Украины...

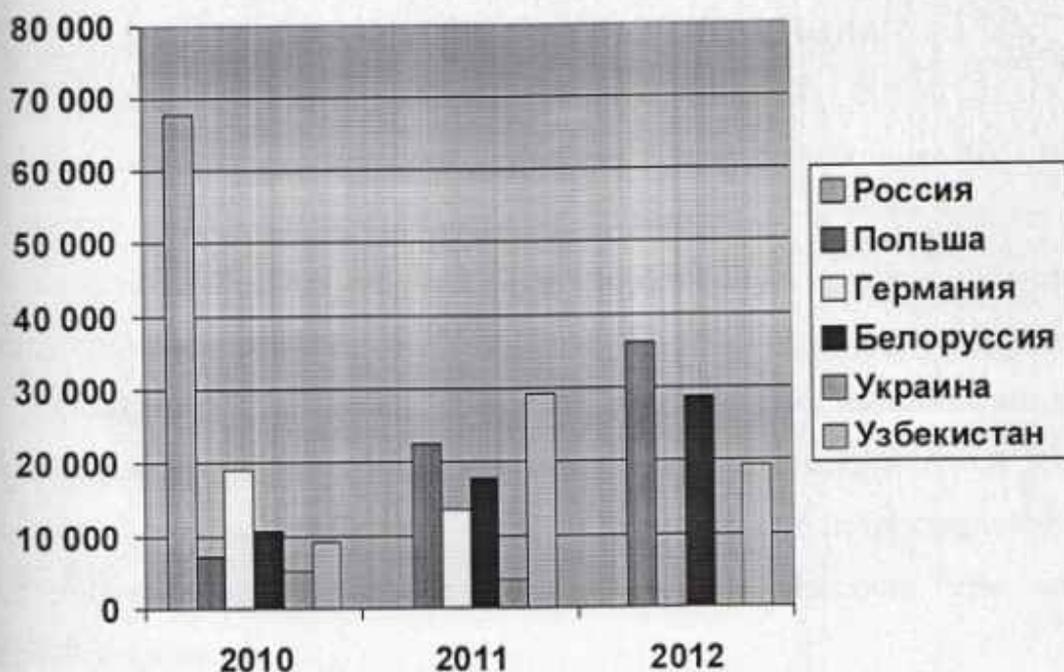


Рис.2.7. Количество завезенных в Узбекистан таблеток Церукал за 2010-2012 гг

Таким образом, в целях развития фармацевтической промышленности страны и насыщению внутреннего рынка отечественными лекарственными средствами внедрение в производство и практическое использование лекарственных препаратов противорвотного действия, а также увеличение количества зарегистрированных препаратов - дженериков на фармацевтическом рынке республики является актуальным.

### ГЛАВА III. ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ МЕТОКЛОПРАМИДА

К настоящему времени средства, воздействующие на моторную активность пищеварительного тракта и препятствующие антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры, объединены в группу прокинетики [1].

Прокинетики включают препараты с различными механизмами действия. В настоящее время одной из актуальных задач фармацевтической технологии является совершенствование уже известных лекарственных форм, обеспечивающих оптимальное терапевтическое действие при минимуме побочных эффектов.

К известным лекарственным средствам относится метоклопрамид. Фармакологический эффект метоклопрамида (Церукал) обусловлен прямым взаимодействием с мускариновыми рецепторами клетки.

Другим механизмом действия, которым обладают метоклопрамид является антагонизм к допаминным (D-2) рецепторам клетки. Метоклопрамид обладает прямым стимулирующим влиянием на освобождение ацетилхолина. Метоклопрамид оказывают противорвотный эффект, который обусловлен подавлением активности хеморецепторных триггерных зон, расположенных на дне четвертого желудочка вне пределов гематоэнцефалического барьера.

В связи со сказанным выше стимулирование разработки и производства аналогов импортируемых дженериков и инновационных лекарственных средств и внедрение в медицинскую практику, оказывающих влияние на моторную функцию желудочно-кишечного тракта, являются актуальными задачами современной фармации.

## 1. Исследование технологических свойств субстанции метоклопрамида

Целью настоящих исследований посвящались изучением физико-химических и технологических характеристик активных субстанций и вспомогательных веществ с целью усовершенствование состава и разработки технологии противорвотного препарата в форме таблеток на основе метоклопрамида. В качестве объектов исследования использовали лекарственную субстанцию метоклопрамида.

Метоклопрамид – белый кристаллический порошок. Метоклопрамид по своей химической структуре относится к подтипу бензамидов с несколькими прокинетическими механизмами: агонизм 5-гидрокситриптамин (5-HT) 4-рецепторам, антагонизм по отношению к центральным и периферическим допамин (D) рецепторам 2-го типа, а также прямая стимуляция сокращений гладкой мускулатуры пищеварительной трубки [ 11,35].



Рис.3.1. Структурная формула субстанции метоклопрамида

Фракционный состав порошков прогнозирует сыпучесть и насыпную плотность, пористость.... Для определения фракционного состава использовали специальный комплект из 5 сит, расположенных одно над

другим, с диаметром отверстий 2, 1, 0,5, 0,25, мм. Точную навеску субстанции (100 г) помещали на верхнее сито с диаметром отверстий 2 мм. Встряхивали на вибраторе в течение 5 мин. Затем сита поочередно снимали и взвешивали их содержимое, находя процентное содержание каждой фракции. Данные фракционного и микроскопического анализа исследуемых субстанций приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1.

**Результаты определения фракционного состава и среднемассовых размеров частиц субстанции метоклопрамида**

Фракционный состав, мкм	Средние размеры частиц фракции, мкм	Содержание частиц данной фракции, %
+2000	3000	1,88
-2000 +1000	1500	21,10
-1000 +500	750	27,09
-500 +250	375	26,94
-250	125	22,99
Среднемассовый размер частиц субстанции, мкм	657,81	

Результаты исследования фракционного состава субстанций совпадают с данными микроскопического исследования. Так, большая часть субстанции метоклопрамида распределена во фракциях: -1000+500 мкм – 27,09%, 500+250 мкм – 26,94% и -250 мкм – 22,99%.

Изучение формы и размера частиц действующих и вспомогательных веществ проводили с помощью микроскопа МБИ-15 при увеличении в 400 раз, что дает возможность охарактеризовать форму и поверхность частиц, а также средний линейный размер доминирующих фракций.

Сыпучесть порошков определяли в соответствии с методикой приведенной в литературе.

Для определения прессуемости навеску массой 0,3 г прессовали в таблетку диаметром 9 мм на гидравлическом прессе при давлении 120 МПа и после этого определяли прочность полученной таблетки на приборе типа «Эрвека» (Германия) [2].

Полученные данные показывают, что субстанция метоклопрамида, являются полидисперсными кристаллическими порошками с частицами анизодиаметрической формы. В исследованиях определено, что форма порошков метоклопрамида мелкие прямоугольники, размером частиц до 17 мкм, сыпучесть  $2,0 \pm 0,01$  г/с и прессуемостью  $22,7 \pm 0,2$  Н.

С целью выбора оптимального метода получения таблеток нами изучены физико-химические и технологические свойства субстанций и вспомогательных веществ.

Было установлено, что изученные субстанции являются слаботекучими материалами и обладают различной прессуемостью, т.е. практически не могут быть использованы в технологии прямого прессования. Полученные данные приведены в таблицах 3.2.

Результаты проведенных исследований показывают, что форма и размер частиц определяют их технологические характеристики, каждую из которых необходимо учитывать при разработке состава и технологии лекарственного препарата.

**Результаты изучения технологических свойств субстанции  
метоклопрамида**

Показатель	Единица измерения	Значения показателя
Внешний вид		белый кристаллический порошок, без запаха
Форма частиц		полидисперсный кристаллический порошок с частицами анизодиаметрической формы.
Сыпучесть	$10^{-3}$ кг/с	2,00
Угол естественного откоса	градус	55,7
Насыпная плотность	кг/м <sup>3</sup>	221,44
Прессуемость	Н	22,7
Коэффициент прессуемости		1,09
Коэффициент уплотняемости		7,2
Остаточная влажность	%	5,14
Пористость	%	65,67

Определение пористости проводили по рекомендованному методу С.М.Махкамова. Для этого навеску прессуемого материала в количестве 0,3 г прессовали в матрице диаметром отверстий 9 мм при давлении прессования 680 МПа. По разнице объема порошка до прессования, который вычисляли исходя из показателей насыпной плотности, и объема таблеток после прессования вычисляли процентное содержание пористости материала. Пористость субстанции составила 65,67 %.

Влажность как субстанции, так и прессуемых масс имеет большое значение в изготовлении таблеток. Для определения остаточной влажности в порошке и грануляте использовали влагомер фирмы «Кетт», а также определяли по методу высушивания до постоянной массы по ГФ XI.

Результаты проведенных исследований имеют прогнозирующее значение для сушки таблеточных масс при их приготовлении методом влажного гранулирования.

## 2. Подбор оптимального состава таблеток на основе метоклопрамида

В результате проведенных исследований установлено, что субстанция метоклопрамида представляет собой белый кристаллический порошок с частицами анизодиаметрической формы, без запаха.

Результаты изучения фракционного состава свидетельствуют о том, что основная масса частиц имеет размер  $-1000+500$  мкм (27,09%), характеризуется неудовлетворительными значениями сыпучести ( $2,00 \cdot 10^{-3}$  кг/с), небольшой насыпной плотностью ( $221,44$  кг/м<sup>3</sup>), высоким коэффициентом уплотнения, углом естественного откоса (55,7 градус), повышенными значениями пористости (81,74%).

Из полученных результатов можно заключить, по неудовлетворительным результатам исследованных технологических параметров субстанция метоклопрамида необходимость использования вспомогательных веществ. Поэтому, в исследованиях в качестве вспомогательных веществ использовали лактозу М-80, лактозу М-200, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), крахмал картофельный и кальция стеарат.

Так, МКЦ имеет удлиненную форму частиц (волокна) с размером основной фракции 100-250 мкм, обладает средней сыпучестью и хорошей

прессуемостью (181 Н). Поэтому МКЦ была выбрана нами в качестве вспомогательного вещества, которое значительно улучшает физико-химические и технологические свойства действующих субстанций, а именно – стойкость к раздавливанию и истираемость таблеток. Технологические характеристики лактозы М-80 и лактозы М-200 позволили включить их в состав разрабатываемой формы как дополнение к МКЦ. Также в качестве наполнителя был рассмотрен крахмал картофельный как вспомогательное вещество, улучшающее смачиваемость и водопроницаемость лекарственной формы. Кроме этого, в качестве вспомогательных антифрикционных веществ использовали кислоту стеариновую и кальция стеарат. В результате проведенных исследований был выбран кальция стеарат (в количестве 1 %). Следует отметить, что кальция стеарат способствует снятию электрического заряда с частиц порошка, что также улучшает их сыпучесть [3].

Проведенные исследования по изучению физико-химических и технологических свойств субстанций метоклопрамида и вспомогательных веществ дают возможность дальнейшей работы по разработке таблетированной формы противорвотного действия.

Таким образом, изучены формы и размеры частиц действующих и вспомогательных веществ, которые будут использованы для усовершенствования таблетированной формы метоклопрамида, экспериментально определены технологические характеристики порошкообразной системы, такие как сыпучесть и прессуемость, с целью дальнейшей разработки технологии таблетирования, рассмотрены и кратко сформулированы основные критерии подхода к разработке состава и технологии таблеток, выбор которых обусловлен характеристиками действующего вещества и вспомогательных веществ.

Следует отметить, что на сегодняшний день прямое прессование является наиболее современной технологией таблетирования лекарственных препаратов и возможность его применения обеспечивается

технологическими свойствами лекарственных субстанций, которые для большинства порошкообразных веществ требуют оптимизации [2, 3].

В технологии существует несколько приемов расширения возможностей использования прямого прессования. Одним из них, наиболее широко распространенным, является способ, который заключается в улучшении технологических свойств таблетлируемой порошкообразной субстанции или смеси субстанций путем подбора и добавления вспомогательных веществ. Первоначально мы изучали возможность получения таблеток метоклопрамида методом прямого прессования, который, как известно, имеет ряд преимуществ. Но из-за несоответствующих технологических свойств таблетки оказались плохого качества – таблеточная масса прилипала к пресс - инструменту, таблетки не соответствовали требованиям по внешнему виду. Таблетки, полученные прямым прессованием, не соответствовали требованиям ГФ XI. Поэтому для достижения цели использовали метод влажной грануляции. В таблице 3.3. приведены составы семи прописей таблеток на основе метоклопрамида, которые отличаются между собой как по виду, так и по количеству использованных вспомогательных веществ. Выбор этих количественных наполнителей проводился на основании предыдущих экспериментов.

Изучены технологические свойства прессуемой массы, и полученные результаты приведены в таблице 3.4.

В качестве технологических показателей прессуемой массы были изучены фракционный состав, насыпная плотность, сыпучесть, угол



естественного откоса, пористость, коэффициент уплотняемости, коэффициент прессуемости, прессуемость и остаточная влажность. Определение вышеуказанных параметров проводили согласно методикам ГФ XI и соответствующей НТД.

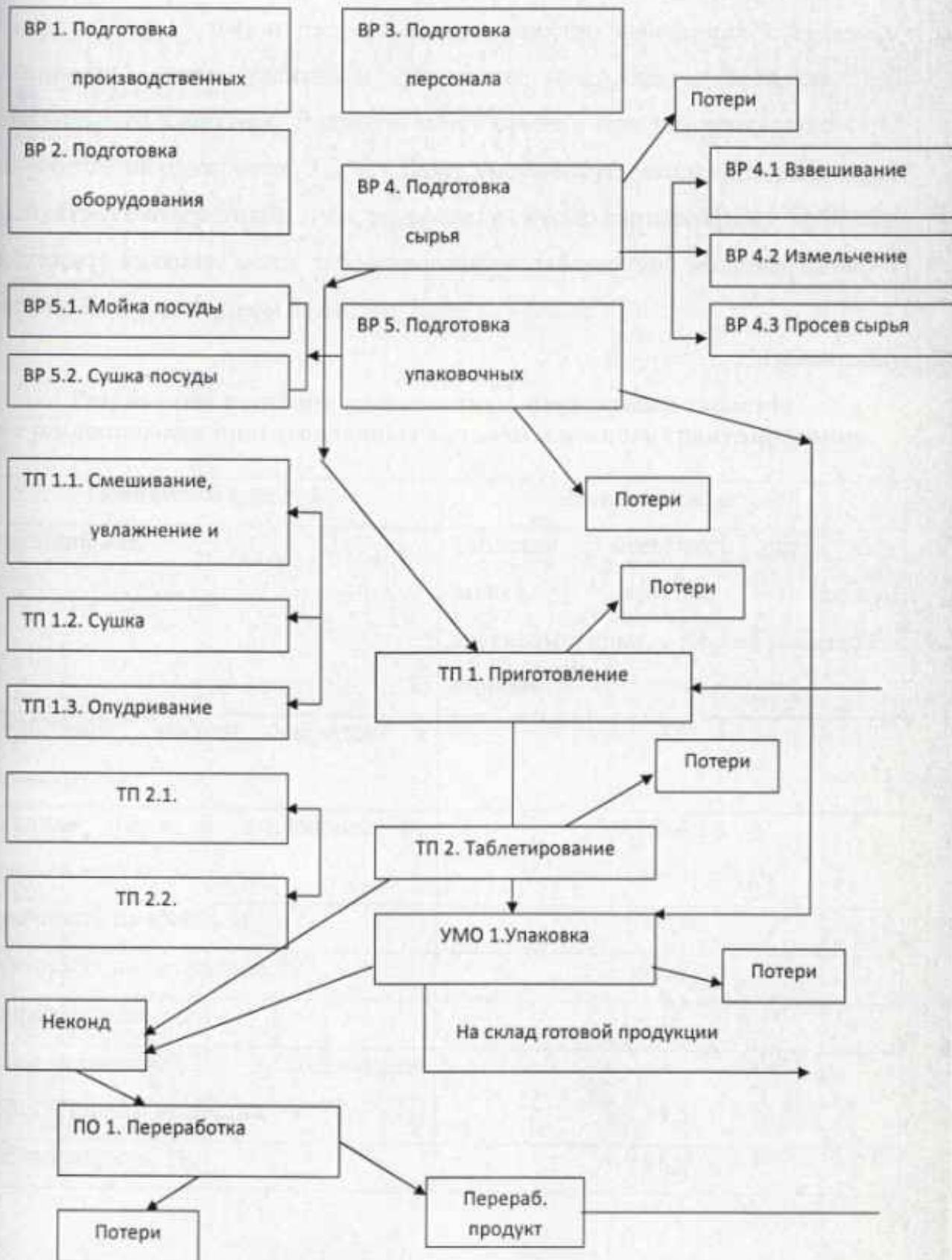
Таблица 3.4

### Результаты изучения технологических свойств прессуемой массы

Изучаемые показатели	Единица измерения	Значения показателя
Внешний вид		Однородные гранулы белого цвета, своеобразного вкуса, без запаха
Фракционный состав:	мкм, %	
+2000		9,24
-2000+1000		28,45
-1000+500		35,69
-500+250		19,47
-250		7,15
Сыпучесть	$10^{-3}$ кг/с	6,8
Угол естественного откоса	градус	35
Насыпная плотность	кг/м <sup>3</sup>	651
Прессуемость	Н	41
Коэффициент прессуемости		1,25
Коэффициент уплотняемости		2,7
Остаточная влажность	%	3,3
Пористость	%	49

В дальнейшем нами использовался метод получения таблеток после предварительного гранулирования влажным методом согласно схеме таблетирования порошка, приведенной на рисунке 3.2.

## Технологическая схема производства таблеток «Метаклопрамид по 0,01г»



Для получения таблеток метоклопрамида по 0,01г использовали метод влажной грануляции. Измельченные и просеянные через сито (диаметр отверстий - 0,15 мм) и рассчитанное количество субстанции и крахмала смешивали затем увлажняли раствором связующего вещества 5% крахмального клейстера. Влажную массу сушили при температуре 30-40°C до остаточной влажности 3,2%. Далее высушенную массу протирали через гранулятор с отверстиями 1 мм, опудривали смесью картофельного крахмала и стеарата кальция, массу таблетировали на таблеточной машине ударного типа по 0,12 г диаметром 6 мм.

Таблица 3.5

**Результаты изучения качественных показателей таблеток метоклопрамида приготовленных методом влажного гранулирования**

Показатели качества	Значения показателей
Внешний вид	Таблетки кремового цвета, без запаха, круглой формы, двояковыпуклые, с риской на одной стороне
Отношение высоты таблеток к диаметру, %	38
Средняя масса и отклонение от средней массы, %	0,12±3,55
Прочность на излом, Н	60,0
Прочность на истирание, %	99,87
Распадаемость, мин	9
Количественное содержание действующего вещества, %	99,1
Растворимость, %	95,9

Масса прессовалась хорошо, без прилипания и легко выталкивалась из пресс-формы, а полученные таблетки отвечали требованиям ГФ XI. Таблетки вышеуказанных составов были изготовлены на ручных гидропрессах. Удельное давление прессования составило 100-180 МПа. Следующий этап исследования посвящались изучением качественных показателей таблеток полученных по рекомендуемым составам. В таблице 3.5. приведен полученные результаты по 7 прописи.

По результатам приведенным в таблице, таблетки состава № 7 удовлетворяли требованиям ГФ XI. Исходя из вышеизложенных результатов, для дальнейших исследований был выбран 7 состав. По данным таблицы 3.5, полученные нами таблетки имели хороший внешний вид, показатели таблеток метоклопрамида по отклонению от средней массы, распадаемости и прочности отвечают требованиям ГФ XI, вып. 2. Прочность таблеток колеблется от 50 до 68 Н. Таблетки распадаются менее чем за 15 минут. Таким образом нами рекомендован следующий состав:

Метаклопрамид гидрохлорида в пересчете на 100% вещество	- 0,01г
Вспомогательных веществ:	- до получения таблетки
Крахмал картофельный	массой 0,12г
Кальция стеарат	

### 3.Разработка количественного определения действующего вещества в таблетках «Церукал»

Из физико-химических методов наиболее доступными для внедрения в фармацевтический анализ являются методы, основанные на поглощении излучения. Более приемлимыми и большую объективность в анализе готовых лекарственных форм в местных предприятиях позволяет достигнуть

спектрофотометрия. В литературе описаны методы анализа метоклопрамида. Который основан на физический метод. Нами усовершенствованный метод заключается в следующем:

Содержание  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  (метоклопрамида гидрохлорида) должно быть от 9,3 до 10,8 мг, считая на среднюю массу одной таблетки.

Испытуемый раствор: к 1,00 г порошка растертых таблеток прибавляют 50 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и встряхивают в течение 10 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл, перемешивают. Раствор фильтруют через бумажный фильтр типа «синяя лента», отбрасывая первые 15,0 мл фильтрата.

1,0 мл полученного раствора доводят 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до 100,0 мл, перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения: 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Условия проведения испытания: длина волны 273 нм, кювета с толщиной слоя 10 мм. Измеряют оптические плотности испытуемого раствора и раствора РСО метоклопрамида гидрохлорида.

Раствор РСО метоклопрамида гидрохлорида: Раствор РСО метоклопрамида 0,1 г метоклопрамида гидрохлорида растворяют в 50 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, доводя объем тем же растворителем до 100,0 мл и перемешивают. 1,0 раствора доводят 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до 100,0 мл, перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения: 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Условия проведения испытания: длина волны 273 нм, кювета с толщиной слоя 10 мм.

Содержание метоклопрамида гидрохлорида (X) в одной таблетке, в миллиграммах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot 100 \cdot m_0 \cdot b \cdot 1 \cdot 100 (100-W) \cdot P}{A_0 \cdot m_1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot b \cdot (100-W) \cdot P}{A_0 \cdot m_1 \cdot 100 \cdot 100}$$

Где,

$A_1$  - оптическая плотность испытуемого раствора;

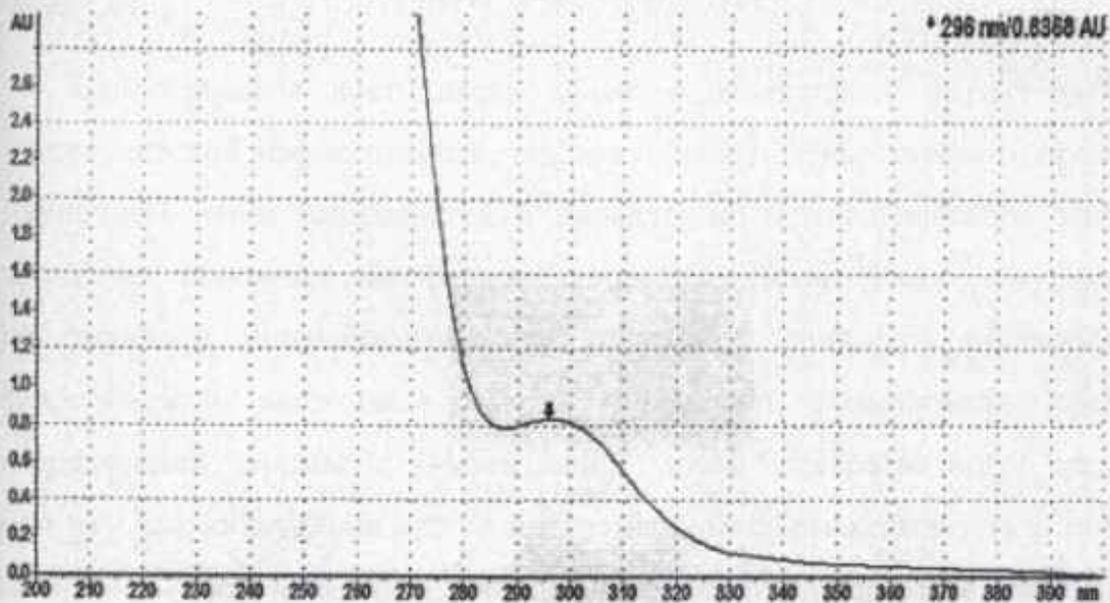
$A_0$  - оптическая плотность раствора РСО метоклопрамида гидрохлорида;

$m_0$  - навеска РСО метоклопрамида гидрохлорида, в граммах;

$b$  - содержание метоклопрамида гидрохлорида, указанное в разделе «Состав», в миллиграммах;

$W$  - содержание воды в РСО метоклопрамида гидрохлорида, в процентах;

$P$  - содержание метоклопрамида гидрохлорида в РСО метоклопрамида гидрохлорида, в процентах.



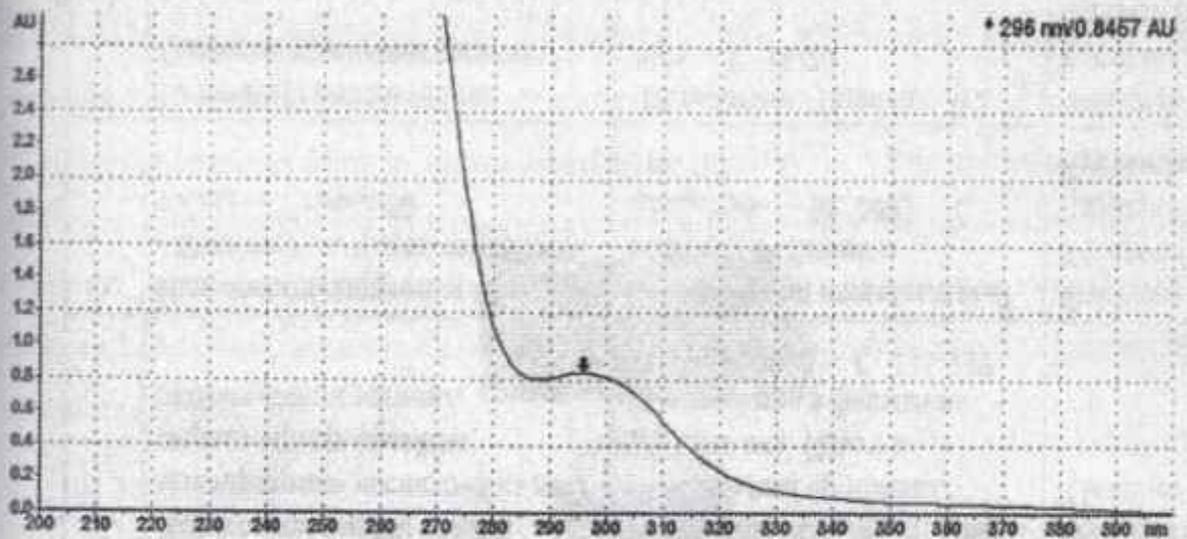


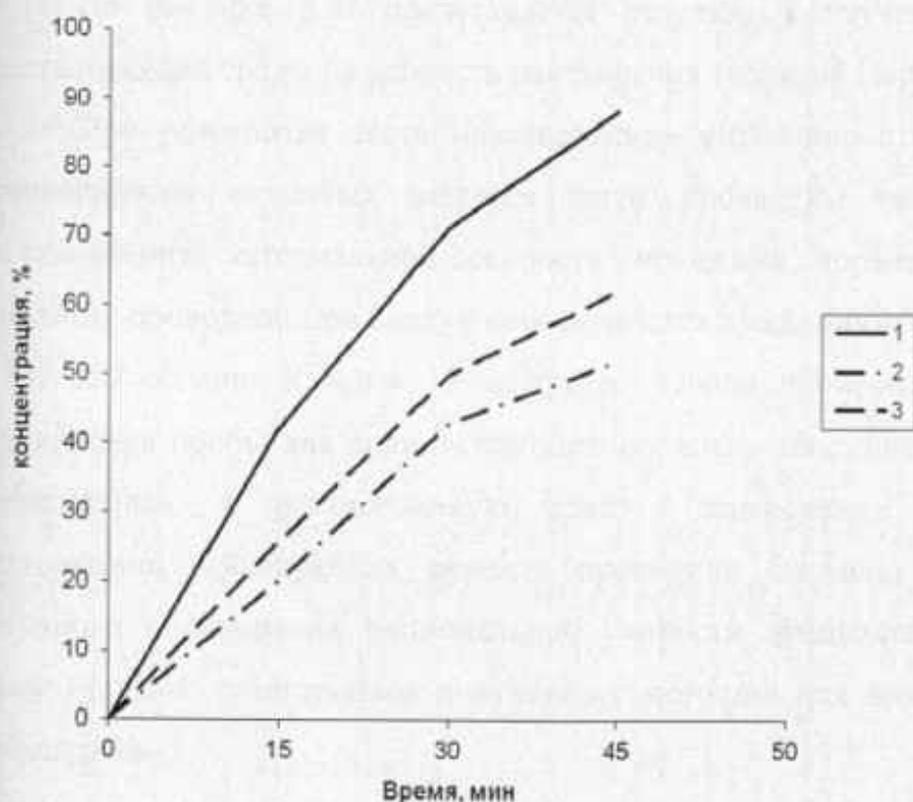
Рис. 3.3. УФ - спектр поглощения раствора Метоклопрамида

#### 4. Биофармацевтические исследования таблеток на основе метоклопрамида методом *in vitro*

Биологическая доступность является объективной характеристикой терапевтической эффективности, так, как ценность лекарственного препарата в конечном итоге заключается в проявлении терапевтического эффекта. Одной из основных биофармацевтических характеристик, во многом определяющей биоэквивалентность препарата, считается растворимость лекарственного вещества, которая определяет возможность создания лекарственной формы с эффективной дозой лекарственного средства, кинетику высвобождения его из лекарственной формы, скорость и полноту всасывания. Метод *in vitro*, сравнительно просты в применении. Следует отметить, что на скорость высвобождения активного вещества оказывают различные факторы такие, как: используемые вспомогательные вещества, объем и pH растворяющей среды, скорость вращения корзинки.

Целью следующих исследований было - определения скорости высвобождения действующих веществ из таблеток Церукал по усовершенствованному составу методом *in vitro*.

Экспериментальные исследование по методу *in vitro* проводились на приборе «Вращающаяся корзинка» включенный в ГФ XI. Как известно, на скорость высвобождения активного вещества влияют некоторые показатели: вспомогательные вещества, объем и pH растворяющей среды, скорость вращения корзинки.



**Рис.3.4. Результаты изучения влияния pH растворяющей среды на скорость растворения таблеток Церукал**

- 1-нейтральная среда (вода очищенная)
- 2-кислая среда (0,1 н раствор HCL)
- 3-щелочная среда (0,1 н раствор NaOH)

Исследование проводилось с учетом влияния различных параметров на скорость высвобождения действующих веществ из таблеток.

Для подбора оптимального значения рН растворяющей среды были использованы растворяющие среды с различными значениями рН. В качестве нейтральной - вода очищенная, кислой - 0,1 н раствор хлористоводородной кислоты и щелочной - 0,1 н раствор гидроксида натрия. В экспериментальных исследованиях объем растворяющей среды был стандартный - 1000мл.

На рисунке 3.4. представлены результаты изучения влияния рН растворяющей среды на скорость растворения таблеток Церукал.

При разработке теста «растворения» интенсивность высвобождения биологически активных веществ были проведены исследования по установлению оптимальной скорости вращения корзинки. Растворение таблеток проводили при следующих скоростях вращения корзинки: 50, 100, 150, 200 об/мин. Каждые 15 минут от начала проведения эксперимента отбирались пробы для количественного определения действующих веществ, перешедших в растворяющую среду. Определение количественного содержания действующих веществ проводили согласно методикам. Для научного обоснования рациональной скорости вращения корзинки были рассчитаны антилогарифмы полученных значений для всех анализируемых препаратов.

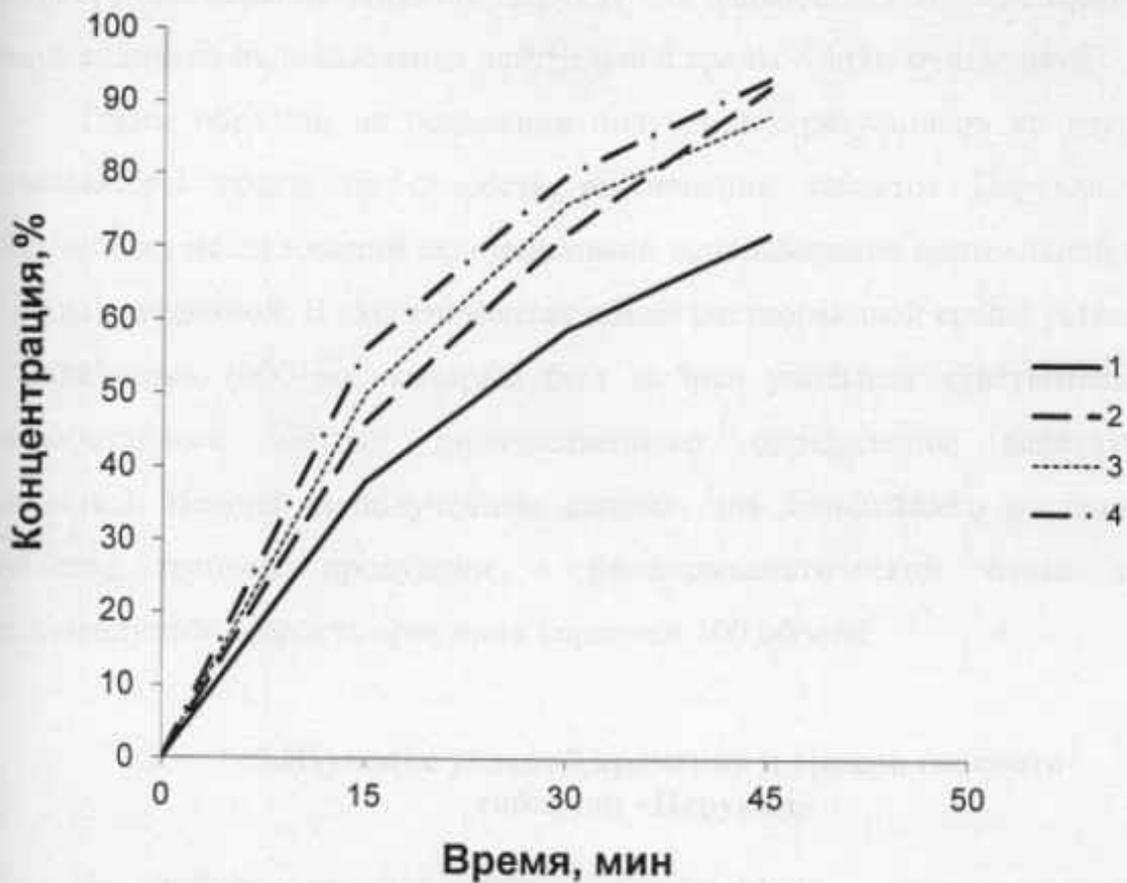


Рис.3.5. Результаты изучения влияния скорости вращения корзинки на интенсивность высвобождения метоклопрамида из таблеток

Церукал 1- скорость вращения корзинки 50 об/мин

2- скорость вращения корзинки 100 об/мин

3- скорость вращения корзинки 150 об/мин

4- скорость вращения корзинки 200 об/мин

На рисунке 3.5. представлены результаты эксперимента. Из его данных видно, что высвобождение метоклопрамида из таблеток при различных скоростях вращения корзинки происходит интенсивно.

Следует отметить, что при скорости вращения корзинки 100 об/мин концентрация действующих веществ перешедших в раствор за 45 минут, составляет более 75%, что отвечает требованиям ГФ XI. На основании результатов проводимых экспериментов по изучению влияния рН среды на

скорость растворения таблеток Церукал для дальнейших исследований нами рекомендовано использование нейтральной среды – воды очищенной.

Таким образом, на основании полученных результатов по изучению влияния рН среды на скорость растворения таблеток Церукал для дальнейших исследований рекомендовано использование нейтральной среды – воды очищенной. В экспериментах объем растворяющей среды установлен в количестве 1000 мл, который был выбран учитывая чувствительность разработанного метода количественного определения действующих веществ. Исходя из полученных данных, для дальнейшего исследования качества готовой продукции с биофармацевтической точки зрения рекомендуется скорость вращения корзинки 100 об/мин.

### **5. Изучение условий хранения и сроков годности таблеток «Церукал»**

На стабильность лекарственных препаратов оказывают действие следующие: - под воздействием внешних факторов в лекарственных препаратах могут происходить изменения физических свойств, химического состава, что в свою очередь влияет на их терапевтическую активность. Разработка удобных в применении, стабильных лекарственных форм является одной из основных проблем современной фармацевтической технологии является.

На стабильность при хранении таблеток оказывает большое влияние состояние вещества, температура хранения, условия атмосферы, свет, вид упаковки, способ приготовления- технология получения таблеток, подбор вспомогательных веществ и др.

Современное состояние фармацевтической технологии позволяет преодолевать этот недостаток с помощью комплекса вспомогательных веществ, технологических приемов, упаковки и режима хранения с учетом при этом аспектов биофармации, рациональности лекарственной формы,

измельченности лекарственных веществ, подбора вспомогательных веществ, технологических режимов и др. [3,7].

При процессе хранения лекарственных средств происходят различные процессы, которые приводят к изменению физических и химических характеристик ингредиентов, что естественно приводит либо к снижению терапевтической активности, а иногда к ее полной потере.

Следующие исследования посвящались на изучению стабильности рекомендуемых таблеток на основе метоклопрамида. Так. Как исследование сроков годности таблеток является одним из основных и завершающих этапов при разработке и усовершенствовании технологии таблеток [46,54].

Исходя из вышеприведенных, в дальнейших экспериментах изучали влияние условий на стабильность рекомендуемых таблеток метоклопрамида и определяли их сроки годности. Исследования проводили методом обычного хранения и методом «ускоренного старения» согласно временной инструкции И-42-2-82 при температуре 60°C.

Исследования начались изучением качественных и количественных показателей исходных образцов. При этом изучали следующие показатели: внешний вид, средняя масса и отклонение от нее, прочность, распадаемость, растворение, количественное содержание действующего вещества. Все качественные показатели определялись согласно ГФ XI и приведенными НТД методами. В этих исследованиях таблетки упаковывали в следующие разрешенные к применению в медицине 4 вида упаковки:

- банки из бесцветного стекла (ТУ-64-228-84) с навинчивающимися пластмассовыми крышками и прокладкой (ТУ-64-2-250-75);
- банки из оранжевого стекла (ОСТ 64-2-71-8) с навинчивающимися пластмассовыми крышками и прокладкой (ТУ 64-2-250-75);
- контурно - без ячейковая упаковка из ламинированной бумаги с полиэтиленовым покрытием по ТУ13-7308001-477-85;
- контурно-ячейковая упаковка из поливинилхлоридной пленки марки ЭП-73 и фольги алюминиевой лакированной (ТУ 48-21-270-78).

## Результаты исследований качественных и количественных показателей таблеток

## Церукал методом обычного хранения

Вид упаковки	Продолжительность хранения, год	Внешний вид (описание)	Средняя масса, г и отклонение от нее, %	Прочность		Распадаемость, мин.	Растворение, %	Количество содержащее д.в., %
				на истирание, %	на излом, Н			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Банки из бесцветной стекломас-сы типа БДС-25 по ТУ 64-228-84 (ББС)	Исходный образец	Таблетки белого цвета, плоскоцилин-дрической формы	0,12±4,15	98,01	58,9	11,0	92,15	99,78
Банки из оранжево-го стекла типа БДС-25 по ОСТ 64-2-71-8 (БОС)	-//-	-//-	0,12±4,81	99,05	51,3	11,4	95,44	99,88
Контурно - безячейко-вая упа-	-//-	-//-	0,12±4,30	99,56	57,0	11,4	97,80	98,98

ковка из ламиниро- ванной бумаги, покрытой полиэтиле- ном по ТУ 13-73- 08001-477- 85 (КБУ)	-//-	-//-	0,12±4,91	99,12	54,4	12,0	94,67	98,89
Контурно - ячейковая упаковка из ПВХ марки ЭП- 73 по ТУ 48-21-270- 78 (КУ)	6 мес -//- -//- -//-	Не изменились -//- -//- -//-	0,1202±3,55 0,1201±4,49 0,1205±3,41 0,1201±4,35	99,12 99,25 98,67 98,80	58,9 55,3 51,2 50,9	11,0 11,4 12,3 11,6	94,22 92,60 95,81 92,71	98,98 99,81 98,90 99,86
ББС	1 год	Не изменились	0,1202±3,75	98,99	50,0	12,1	95,01	99,99
БОС	-//-	-//-	0,1201±3,67	99,97	50,4	11,3	91,88	99,91
КБУ	-//-	-//-	0,2103±4,36	99,85	50,9	12,5	94,90	99,85

КУ	-/-	-/-	0,1200±3,57	98,81	51,0	12,6	92,83	99,97
ББС	1,5 год	Не изменились	0,1201±4,16	98,74	52,0	11,2	91,02	99,97
БОС	-/-	-/-	0,2004±3,70	98,81	50,5	12,1	94,70	100,00
КБУ	-/-	-/-	0,1203±3,60	98,45	55,1	11,4	92,99	99,0
КУ	-/-	-/-	0,1203±4,71	99,80	51,5	12,3	90,91	99,87
ББС	2 год	Не изменились	0,1101±4,75	98,91	50,2	12,2	92,02	98,85
БОС	-/-	-/-	0,1203±3,45	98,89	54,7	12,5	94,15	99,47
КБУ	-/-	-/-	0,1201±3,60	99,65	52,5	11,1	92,75	99,90
КУ	-/-	-/-	0,1202±3,76	97,86	51,8	11,7	90,76	99,76
ББС	2,5 год	Не изменились	0,1205±4,52	98,15	52,5	12,0	91,99	99,85
БОС	-/-	-/-	0,1202±3,51	98,76	52,9	11,6	90,02	99,15
КБУ	-/-	-/-	0,1199±4,15	98,00	50,6	12,7	96,46	99,90
КУ	-/-	-/-	0,1203±3,46	98,75	51,7	11,7	90,16	98,99
ББС	3 год	Не изменились	0,1201±3,24	98,47	52,6	12,3	90,82	99,87
БОС	-/-	-/-	0,1202±4,63	98,90	50,9	11,8	94,00	99,79
КБУ	-/-	-/-	0,1200±2,89	99,15	52,8	11,8	90,99	98,85
КУ	-/-	-/-	0,1203±3,59	98,67	50,0	12,6	97,01	99,67

Таблица 3.7.  
 Результаты исследований качественных и количественных показателей таблеток Церукал методом Церукал методом «ускоренного старения» при температуре 60° С

Вид упаковки	Продолжительность хранения, сутки	Внешний вид (описание)	Средняя масса, г и отклонение от нее, %	Прочность		Распадаемость, мин.	Растворение, %	Количество д.в., %
				на истирание, %	на излом, Н			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Банки из бесцветной стекломас-сы типа БДС-25 по ТУ 64-228-84 (ББС)	Исходный образец	Таблетки белого цвета, плоскоцилин-дической формы	0,1201±3,81	99,01	58,9	11,9	90,15	99,01
Банки из оранжево-го стекла типа БДС-25 по ОСТ 64-2-71-8 (БОС)	-//-	-//-	0,1203±4,43	99,12	50,3	12,4	92,44	99,78
Контурно-безячейко-вая упа-	-//-	-//-	0,1200±4,55	99,45	51,0	12,4	94,80	99,98



КУ	-//-	-//-	0,1203±3,12	99,81	51,0	12,6	92,83	99,97
ББС	138	Не изменились	0,1201±4,60	98,74	52,0	12,2	91,02	99,97
БОС	-//-	-//-	0,1204±3,12	98,81	50,5	12,1	91,70	99,15
КБУ	-//-	-//-	0,1202±4,85	99,45	52,1	12,4	92,99	100,0
КУ	-//-	-//-	0,1202±4,71	99,80	51,5	12,3	90,91	99,87
ББС	184	Не изменились	0,1199±4,85	98,91	50,2	12,2	92,02	99,85
БОС	-//-	-//-	0,1201±4,15	98,89	50,7	12,5	90,15	99,47
КБУ	-//-	-//-	0,1203±4,90	99,65	52,5	12,4	92,75	99,98
КУ	-//-	-//-	0,1202±4,76	99,86	51,8	12,7	90,76	99,76
ББС	230	Не изменились	0,1201±3,99	98,15	52,4	12,0	91,99	99,85
БОС	-//-	-//-	0,1202±3,59	98,76	50,9	12,6	90,02	99,82
КБУ	-//-	-//-	0,1199±4,15	99,00	52,6	12,7	92,46	99,90
КУ	-//-	-//-	0,1202±4,46	99,15	51,7	12,7	90,16	98,99
ББС	276	Не изменились	0,1200±4,63	98,47	52,6	12,3	90,82	99,15
БОС	-//-	-//-	0,1201±4,63	98,90	50,9	12,8	90,00	99,80
КБУ	-//-	-//-	0,1202±3,89	99,15	52,8	12,8	91,99	99,85
КУ	-//-	-//-	0,1201±3,78	99,67	52,0	12,6	90,01	98,90

Эксперименты в обычных условиях проводились методом хранения рекомендуемых таблеток в вышеприведенных упаковках на стеллажах и шкафах лабораторного помещения при комнатной температуре. Анализы при исследовании в обычных условиях сделали через каждые шесть месяцев в течение 1,5 лет. Каждые шесть месяцев определяли вышеуказанные показатели таблеток. Результаты исследований приведены в таблице 3.6.

Эксперименты методом «ускоренного старения» проводились согласно временной инструкции И-42-2-82 при температуре  $60^{\circ}\text{C}$  в термостате марки ТС-80-МУ42. В течение эксперимента брали пробы на анализ через каждые 46 суток, которое по инструктивному письму И-42-2-82 соответствует аналогичному периоду времени при обычном хранении. Общее продолжительность эксперимента 276 суток. В таблице 3.7 приведены результаты экспериментов изучения срока годности таблеток Церукал методом «ускоренного старения» в различных видах упаковки при температуре  $60^{\circ}\text{C}$ . Из данных таблиц видно, что изучение сроков годности как при естественных, так и при «ускоренном» методах старения вышеприведенные виды упаковок обеспечивают стабильность следующих качественных показателей таблеток, как внешний вид, подлинность, прочность, распадаемость, растворимость и количественное содержание действующего вещества.

Таким образом, подобранный состав и рекомендуемая технология таблеток Церукал по 0,01г, а также использованные виды упаковки обеспечивают стабильность таблеток в течение 3-х лет.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

Разработка и внедрение в клиническую практику эффективных прокинетических средств является актуальной задачей современной медицины. Как видно из вышесказанного, современная медицина обладает широким арсеналом средств, влияющих на функции органов пищеварения, причем эти препараты как синтетического, так и натурального (природного) происхождения. В терапии заболеваний органов пищеварения находят свое применение препараты, которые с успехом используются и при лечении других заболеваний.

Таким образом, в настоящее время заболевания органов пищеварения подробно изучены и имеется огромный спектр лекарств для их терапии.

Прокинетики являются одной из наиболее широко применяемых групп лекарственных средств, которые применяют для симптоматического лечения ЖКТ, сопровождающих многие заболевания. Самым распространенным среди них является препараты на основе метоклопрамида.

В современном здравоохранении, медицинской и фармацевтической промышленности, предусмотренном планом, обращается внимание на значительный рост и повышение эффективности производства, улучшение качества готовой продукции для своевременного и бесперебойного обеспечения населения лекарственной помощью. В этом большая роль отводится готовым лекарственным формам, в частности таблетированным лекарственным формам.

Ежегодный рост лекарственных средств в мире составляет более 10%. Одним из важнейших направлений исследований в области фармации является дальнейшее увеличение ассортимента высокоэффективных лекарственных препаратов, в том числе в форме таблеток.

В Узбекистане намечено сократить объемы импортируемых потребительских товаров за счет расширения их производства

на отечественных предприятиях. Это следует из постановления Президента «О мерах по дальнейшему повышению конкурентоспособности отечественной продукции и усилению борьбы с незаконным ввозом товаров» от 29 января, текстом которого располагает «Газета.uz».

Целями постановления обозначены «дальнейшее противодействие реализации незаконно ввезенных и фальсифицированных товаров на основе применения общепризнанных в мировой практике методов регулирования внешнеторговой деятельности», а также «формирование благоприятных условий для расширения производства отечественными предприятиями высококачественных, конкурентоспособных на внутреннем и внешнем рынках потребительских товаров».

За последние годы арсенал прокинетиков пополнился значительным числом новых лекарств, причем поиск ведется в направлении создания препаратов, сочетающих высокую эффективность с улучшенной переносимостью. В целях развития фармацевтической промышленности страны и насыщению внутреннего рынка отечественными лекарственными средствами внедрение в производство и практическое использование лекарственных препаратов противорвотного действия, а также увеличение количества зарегистрированных препаратов - дженериков на фармацевтическом рынке республики является актуальным.

В соответствии положения определяет конкретные критерии включения лекарств в список на основе анализа структуры заболеваемости населения, качества и насыщенности внутреннего рынка отечественными препаратами.

При разработке лекарственных форм необходимо изучать физико-химические, технологические свойства лекарственных ингредиентов, так как они имеют прогнозирующее значение.

Основным действующим веществом рекомендуемых таблеток является метоклопрамид, поэтому его определении современными

оборудованиями является актуальным. Также количество действующего вещества можно определить спектрофотометрическим методом. Разработка этого метода для количественного определения в таблетках Церукал началась с изучения спектральных характеристик препарата. В дальнейшем исследованные образцы оценивали по содержанию биоактивного вещества по сравнению с его содержанием в стандарте.

Разработанный спектрофотометрический метод количественного определения приемлем для постоянного анализа таблетированной лекарственной формы Церукал.

Полученные данные изучения физико-химических и технологических свойств субстанции установлено, что субстанция обладает не очень повышенной влагосорбционной способностью. Технологические характеристики показали: большая насыпная плотность, плохая прессуемость, низкая сыпучесть субстанции.

Исследования в определении остаточной влажности в таблеточной массы и таблеток использовали влагомер фирмы «Кетт», а также определяли по методу высушивания до постоянной массы по ГФ XI.

В результате проведенных экспериментов установлено, что изучаемая субстанция представляет собой не гигроскопичный кристаллический порошок белого цвета.

Из полученных результатов можно заключить, что субстанция метоклопрамид обладает плохой сыпучести и прессуемости.

По неудовлетворительным результатам исследованных технологических параметров субстанция метоклопрамид указывает необходимость использования вспомогательных веществ. Используемые вспомогательные вещества улучшали некоторые технологические свойства субстанции - сыпучесть, насыпную плотность. В дальнейшем нами использовался метод получения таблеток влажным методом.

Таким образом, подобран оптимальный состав и рациональная технология таблеток Церукал по 0,01г.

В следующем этапе эксперимента являлось биофармацевтические исследования таблеток Церукал. Исследование таблеток Церукал методом *in vitro* проводилась на приборе «Вращающаяся корзинка» по методу ГФ XI.

Оптимального значения pH растворяющей среды определялись следующим образом: были использованы растворяющие среды с различными значениями pH. В качестве нейтральной - вода очищенная, кислой - 0,1 н раствор хлористоводородной кислоты и щелочной - 0,1 н раствор гидроксида натрия. В исследованиях объем растворяющей среды был стандартный - 1000 мл. Этот объем был установлен, учитывая чувствительность разработанного нами способа количественного определения действующих веществ в таблетках Церукал. При скорости вращения корзинки 100 об/мин концентрация действующих веществ перешедших в раствор за 45 минут, составляло более 75%, что требует ГФ XI. В подобных условиях наблюдается кинетика высвобождения биоактивной субстанции по уравнению первого порядка.

Исходя из вышеизложенного, для дальнейшего исследования качества готовой продукции с биофармацевтической точки зрения рекомендуется скорость вращения корзинки 100 об/мин.

Изучены сроки годности и условия хранения предлагаемых лекарственных форм. По результатам исследований срок хранения таблеток составил 3 года.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В результате анализа ассортимента узбекского фармацевтического рынка установлена целесообразность расширения ассортимента готовых лекарственных форм и внедрения в производство отечественных фирм таблеток на основе метоклопрамида.
2. Установлена целесообразность увеличения объема импортозамещающих противорвотных средств.

3. Установлена возможность улучшения лекарственного обеспечения, путем внедрении локализации данного препарата, т.е. освоение выпуска отечественными предприятиями таблетированных форм, что позволит уменьшить импорт, и сделает его более доступным для местного населения.

4. На основании всесторонних исследований подобраны научно-обоснованный оптимальный состав и рациональная технология таблеток Церукал по 0,01г. Полученные таблетки по всем показателям соответствуют требованиям ГФ XI. 5. Методами «ускоренного старения» и обычного хранения определены условия хранения и сроки годности таблеток. Доказана стабильность таблеток Церукал по 0,01 г в течение 3 лет во всех исследованных видах упаковки.

5. Разработан спектрофотометрический метод количественного определения метоклопрамида в таблетках, который характеризуется специфичностью, точностью и достаточной чувствительностью.

6. На основании биофармацевтических исследований, проведенных в условиях *in vitro* отмечена достаточная биологическая доступность рекомендуемых таблеток. На основании полученных результатов по изучению влияния pH среды на скорость растворения таблеток Церукал для дальнейших исследований рекомендовано использование нейтральной среды – воды очищенной, объем растворяющей среды установлен в количестве 1000 мл, рекомендуется скорость вращения корзинки 100 об/мин.

7. Результаты экспериментов реализованы путем разработки опытно-промышленного регламента таблеток Церукал. Разработан проект ВФС на таблетки Церукал по 0,01г и передан в Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз для получения разрешения на медицинское применение. Технология и контроль качества таблеток Церукал апробирована на базе ООО «SAMO».

## Литература

### Постановление Кабинета Министров и Президента Республики Узбекистан

1. Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан №49 «О регулировании импорта готовых лекарственных средств постановлении кабинета министров республики Узбекистан» 25.02.2011 г.
2. Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-731 от 19 ноября 2007 года «О программе модернизации, технического и технологического перевооружения предприятий фармацевтической отрасли на период до 2011 года»

### Основная литература

3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение.- М.,2000.-184с.
4. Сборник научных трудов ГНЦЛС. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. акад. В.П. Георгиевского и проф. Ф.А.Конева // ООО «Рирег», 1996. – 784 с.
5. Larry L.Augsburger, Stephen W.Noag. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets.- Informa Health Care, 2008.- 568 p.
6. Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм. Ростов-на-Дону: “Фе-никс” – 2002, 447 с.
7. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology. – 2006. – Vol.130. – P. 1466-1479.
8. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Синдром раздраженной кишки как самостоятельный диагноз и одно из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. — Киев: КТ «КНФ», 2007. — 288 с.
9. Передерий В.Г., Ткач С.М., Марусанич Б.Н., Чернов А.Ю. Диспепсия как самостоятельный диагноз и неспецифический синдром. — Луганск: ОАО «ЛОТ», 2006. — 340 с.

10. Шептулин А.А. Диагностика и лечение нарушений моторики желудочно-кишечного тракта // РМЖ. — 1997. — Т. 5, № 22.
11. Brogden R.N., Carmine A.A., Heel R.C. et al. Domperidone: a review of its pharmacological activity, pharmacokinetic and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic // *Drugs*. — 1982. — 24. — 360-400.
12. Costall B., Naylor R.J. 5-Hydroxytryptamine: new receptors and novel drugs for gastrointestinal motor disorders // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1990. — 25. — 769-787.
13. De Caestecker J. Prokinetics and reflux: a promise unfulfilled // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — № 14 (1). — P. 5-7.
14. Finney J.S., Kinnersley N., Hughes M. et al. Meta-analysis of antisecretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia // *J. Clin. Gastroenterol.* -1998.-26. 312-20.
15. Iwanaga Y., Miyashita N., Saito T. et al. Gastroprokinetic effect of a new benzamide derivative itopride // *Jpn. J. Pharmacol.*- 1996.- 71(2). 129-37.
16. Janssens J., Peeters T.L., Vantrappen G. et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — 322. — 1028-1031.
17. Koch K.L., Stem R.M., Stewart W.R. et al. Gastric emptying and gastric myoelectrical activity in patients with diabetic gastroparesis: effect of long-term domperidone treatment // *Am. J. Gastroenterol.*- 1989.- 84.- 1069-1075.
18. Loo F.D., Palmer D.W., Soergel K.H. et al. Gastric emptying in patients with diabetes mellitus // *Gastroenterology*. — 1983. — 86. — 485-494.
19. Peeters T., Matthijs, Depoortere I. et al. Erythromycin is a motilin receptor agonist // *Am. J. Physiol.* — 1989. — 257. — G470-G474.
20. Quartero A.O., de Wit N.J., Lodder A.C., Numans M.E., Smout A.J., Hoes A.W. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — 43. — 2028-33.

21. Shenoy K.T., Veenasree, Leena K.B. Efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia // *J. Indian. Med. Assoc.* — 2003. — 101(6). — 387-88.
22. Tsubouchi T., Saito T., Mizutani F. et al. Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity in vitro and in vivo // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — 306(2). — 787-93.
23. Valenzuela J.E. Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric relaxation // *Gastroenterology.* — 1971. — 71. — 1019-1022.
24. Albibi R., McCallum R.W. Metoclopramide: pharmacology and clinical application // *Ann Intern Med.* — 1983. — 98. — 86-95.
25. Fink S.M., Lange R.C., McCallum R.W. Effect of metoclopramide normal and delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux patients // *Dig. Dis. Sci.* — 1983. — 28. — 1057-1061.
26. Кевра, М.К. Фармакоэкономические аспекты лекарственной терапии / М.К. Кевра // *Рецепт.* — 2000. — №1. — С.40–42.

#### **Вспомогательная литература**

27. Коленчик, О.В. Маркетинговые исследования лекарственного обеспечения больных рассеянным склерозом (на примере Тюменской области). Автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Коленчик О.В. — Тюмень, 2007. — 23 с.
28. Опыт использования препарата митоксантрон в лечении больных рассеянным склерозом / С.А.Сиверцева [и др.] // *Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова.* — 2009. — Спец. вып. «Рассеянный склероз». — С.107–114.
29. Основы методологии фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований с оценкой качества жизни у пациентов с неврологическими заболеваниями: метод. пособие / С.А. Лихачев [и др.] // Минск, 2008. — 40 с.
30. Основы фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических

заболеваниях: учеб.-метод. пособие / И.Н. Кожанова, И.Р. Романова, А.В. Хапалюк, М.Д. Степанова // Мн.: БелМАПО, 2006. – 38 с.

- 31.Цыбин, А.К. Фармакоэкономика: проблемы и пути дальнейшего развития / А.К.Цыбин // Рецепт. – 2000. – №16. – С.21–24.
- 32.Hartung, H. Early treatment and dose optimization BENEFIT and BEYOND // J.Neurol. – 2005. – Vol. 252, suppl.3. – P. III44–III50.
- 33.Коваленко В.М., Криштопа Б.П., Корнацкий В.М. Проблема здоров'я та оптимізації медичної допомоги населенню України. — К., 2002. — 202 с.
- 34.Абакумова, М.А. Использование инструментов маркетинга в деятельности аптечных учреждений /М.А. Абакумова, И.Н. Тюренков// Человек и лекарство: сб. материалов (тез. докл. ) 15 Всерос. конгр., 14-18 апр. 2008 г. – М., 2008. – С. 706.
35. Абакумова, М.А. Анализ Волгоградского рынка ноотропных лекарственных препаратов / М.А. Абакумова, И.Н. Тюренков // Человек и лекарство: сб. материалов (тез. докл. ) 16 Всерос. конгр., 6-10 апр. 2009 г. – М., 2009. – С. 568.
- 36.Абакумова, М.А.Анализ рынка ноотропных лекарственных препаратов и информированности фармспециалистов в Волгоградской области/М.А.Абакумова//Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 68-ой открытой науч.-практ конф. молодых ученых и студентов с международным участием – Волгоград : изд-во ВолгГМУ, 2010. – С.306-307.
- 37.Абакумова, М.А. Состояние Волгоградского фармацевтического рынка ноотропных лекарственных средств/М.А.Абакумова // Сборник материалов XV Региональной конференции молодых исследователей. Тезисы докладов – Волгоград: , 2010. – С. 6-9.

#### **Периодические издания**

- 38.Абакумова, М.А. Анализ предпочтений врачей при назначении

- ноотропных лекарственных средств на примере волгоградской области /М.А.Абакумова, И.Н. Тюренков // Вестник новых медицинских технологий.- 2011.- №1.- С.61-63.
- 39.Насыбуллина Н.М. Современные достижения в области разработки нейротропных средств.// Казанский медицинский журнал, 2000, т.81, №2, с.141–143.
- 40.Абакумова,М.А. Анализ врачебных предпочтений при назначении ноотропных средств /М.А. Абакумова, И.Н. Тюренков// Человек и лекарство: сб. материалов (тез. докл. ) 15 Всерос. конгр., 14-18 апр. 2008 г. – М., 2008. – С. 714.
- 41.Oral cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis: study design of the 2-year Phase IIIb CLARITY (CLAdRIbine tablets Treating multiple sclerosis orally) extension study / G. Giovannoni [et al.] //18th Meeting of the European Neurological Society (ENS). – Nice, France, 2008. –P.829.
- 42.Schwid, S.R. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis / S.R. Schwid, H.S. Panitch // Clin. Ther. – 2007. – Vol.29. – P.2031–2048.
- 43.Насыбуллина Н.М. Современные достижения в области разработки нейротропных средств.// Казанский медицинский журнал, 2000, т.81, №2, с.141–143.
- 44.Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериго Н.И. Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере Пирацетама) // Рос. психиатр. журн. - 2001.-№ 1.С. 46-53.
- 45.4.Коваленко В.М., Криштопа Б.П., Корнацкий В.М. Проблема здоров'я та оптимізації медичної допомоги населенню України. — К., 2002. — 202 с.
- 46.Татарина, М.Ю. Качество жизни больных рассеянным склерозом и

- некоторые подходы к фармакоэкономическим исследованиям / М.Ю. Татарина, И.В. Фокин, А.Н. Бойко // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2002. – Спец. вып. С.76–80.
47. Толкушин, А.Г. Сравнительное фармакоэкономическое исследование препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (авонекс, бетаферон, ребиф, копаксон) / А.Г. Толкушин // Фармакоэкономика. – 2008. – № 1. – С.18–21.
48. Фармакогенетические исследования эффективности терапии больных рассеянным склерозом иммуномодулирующими препаратами / О.Г. Кулакова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2007. – Спец. вып. «Рассеянный склероз». – С. 117–122.
49. Цыбин, А.К. Фармакоэкономика: проблемы и пути дальнейшего развития / А.К. Цыбин // Рецепт. – 2000. – №16. – С.21–24.
50. Шварц, Г.Я. Фармакоэкономическое обоснование применения лекарственных препаратов превентивного ряда в лечении больных рассеянным склерозом / Г.Я. Шварц // Неврол. журн. – 2001. – Т.6. – С. 43–48.
51. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis / J.S. Romine [et al.] // Proc. Assoc. Am. Physicians. – 1999. – Vol. 111, №1. – P.35–44.
52. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial / G.C. Ebers [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2010. – Vol.81. – P.907–912.

#### **Интернет**

53. <http://www.gastroscan.ru/handbook/121/2784>
54. <http://alternativa-mc.ru/ezofogit>
55. <http://www.tiensmed.ru/news/toshnotis2.html>
56. [www.piluli.ru/product/Cerucal](http://www.piluli.ru/product/Cerucal)

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

# ФАХРИЙ ҚИРЛИК

*Применение*

№

## **ПРИЛОЖЕНИЕ**

“Мирлобо инкешларлар” ширкати

Филит поливалентлиги қилли

Ташкил қилинган 1992 йили  
А.Н. Юнусов

СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

# ФАХРИЙ ЁРЛИҚ

Ҳакимова Ҳамола га

“Мархабо иқтидорлар” шиори остида кўрик танловнинг  
Фан номинацияси танлови 1-ўрин ғолиби



Тошкент Фармацевтика институти ректори,  
профессор А.Н.Юнусхўжаев

ТОШКЕНТ-2013

# **СЕРТИФИКАТ**

Участника

IV международной научно-практической конференции

**«НАУЧНАЯ ДИСКУССИЯ: ИННОВАЦИИ  
В ТЕХНИЧЕСКИХ, ЕСТЕСТВЕННЫХ,  
МАТЕМАТИЧЕСКИХ И ГУМАНИТАРНЫХ НАУКАХ»**

Настоящий сертификат подтверждает участие в конференции  
и публикацию статьи в сборнике трудов

***Хакимова Камола***

**«СОСТОЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЦЕРУКАЛА  
В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН  
И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРОИЗВОДСТВА»**

Канд. психол. наук,  
директор по науке  
Международного центра  
науки и образования

*Н. П. Красовская*  
Красовская Н.Р.



20.08.2012 г.

Москва, 2012 г.

# СЕРТИФИКАТ

Выдан

*Ж. Замматовой*

Участнику

научно-практической конференции

“Интеграция образования, науки и производства в фармации”



Ректор Ташкентского  
фармацевтического  
института  
профессор *Ж. Замматов*

18-19 октября  
Ташкент 2012



ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ  
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

“ФАРМАЦИЯДА ТАЪЛИМ, ФАН  
ВА ИШЛАБ ЧИҚАРИШ  
ИНТЕГРАЦИЯСИ”

илмий-амалий анжуман

## **МАТЕРИАЛЛАРИ**



## **МАТЕРИАЛЫ**

научно-практической конференции

“ИНТЕГРАЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ,  
НАУКИ И ПРОИЗВОДСТВА  
В ФАРМАЦИИ”

Тошкент-2012

3	Ташоқ кўришани Чандам	Контарин		К-ли		К-ли		К-ли	
		к-ли	к-ли	к-ли	к-ли	к-ли	к-ли	к-ли	к-ли
	Кетислик:								
	Нисбатинида%	99,54	98,62	98,92	98,76	99,44			
	Синтези,Н	71,0	67,5	66,0	65,7				
	Параметрини,С	495,0	518,0	520,0	532,0	525,0			
	Эркин, %	94,76	92,79	93,48	94,28	94,03			
	Минималрий таъли, г	0,0997	0,1003	0,0944	0,0938	0,0957	0,1002		

Эслатма: \*-1-қўнғир рангли бурама қопқоқли шиша идиш (ТСТ 64-271-80); 2-қўнғир рангли полиэтилен қопқоқли шиша идиш (ТСТ 64-2-87-18); 3-полиэтилендан тайёрланган идиш (ДСТ 16338-85 Е)

**Хулосалар:** шундай қилиб, олиб борилган изланишлар турли қилоқлардан жиҳозланган таблеткаларни узоқ муддат сақланганда ҳам унинг сифат ва миқдор кўрсаткичларида ўлғарини кузатилмаганлиги; қодоқ турлари салбий таъсири эмаслиги таърибалар асосида исботланди.

**Адабиётлар рўйхати:**

1. Государственная фармакопея СССР. XI изд. М., Вып.2. С.154.
2. Махаммов С.М. Основы таблеточного производства. Ташкент, 2004. -147 с
3. Временная инструкция по проведению работ с целью определению сроков годности лекарственных средств на основе метода гускорженного старения» при повышенной температуре И-42-2-82. Минздрав СССР. Мин.медпром. М., 1983. 13 с.

**ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ВЫБОРА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ НООТРОПНОГО ПРЕПАРАТА В ФОРМЕ ТАБЛЕТОК**

К.Хакимова, Х.М.Юнусова

Ташкентский фармацевтический институт, Республика Узбекистан

К настоящему времени средства, воздействующие на моторную активность пище-варительного тракта и препятствующие антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры, объединены в группу прокинетики [1]. Прокинетики включают препараты с различными механизмами действия. В настоящее время одной из актуальных задач фармацевтической технологии является совершенствование уже известных лекарственных форм, обеспечивающих оптимальное терапевтическое действие при минимуме побочных эффектов. К известным лекарственным средствам относятся метоклопрамида. Фармакологический эффект метоклопрамида (Церукал) обусловлен прямым взаимодействием с мускариновыми рецепторами клетки. Другим механизмом действия, которым обладают метоклопрамид является антагонизм к допаминовым (D-2) рецепторам клетки. Метоклопрамид обладает прямым стимулирующим влиянием на освобождение ацетилхолина. Метоклопрамид оказывает противорвотный эффект, который обусловлен подавлением активности хеморецепторных триггерных зон, расположенных на дне четвертого желудочка вне пределов гематоэнцефалического барьера.

В связи со сказанным выше стимулирование разработки и производства аналогов импортруемых дженериков и инновационных лекарственных средств внедрение в медицинскую практику, оказывающих влияние на моторную функцию желудочно-кишечного тракта, являются актуальными задачами современной фармации.

**Цель:** изучение физико-химических и технологических характеристик активных субстанций и вспомогательных веществ с целью усовершенствования состава и разработки технологии противорвотного препарата в форме таблеток. В качестве объектов исследования использовались лекарственную субстанцию метоклопрамида.

**Материалы и методы исследования:** Метоклопрамид – белый кристаллический порошок. Метоклопрамид по своей химической структуре относится к подтипу бензидинов с несколькими прокинетики структуре механизмами: атонизм 5-гидрокситриптами (НТ) 4-рецепторам, антагонизм по отношению к центральному и периферическим допамин (D) рецепторам 2-го типа, а также прямая стимуляция сокращений гладкой мускулатуры пищеварительной трубки [1].

В качестве вспомогательных веществ использовали лактозу М-80, крахмал картофельный и кальция стеарат.

Изучение формы и размера частиц действующих и вспомогательных веществ проводили с помощью микроскопа МБИ-15 при увеличении в 400 раз, что дает возможность охарактеризовать форму и поверхность частиц, а также средний линейный размер доминирующих фракций.

Сыпучесть порошков, которая характеризуется скоростью их высыпания из лейки, выраженную в граммах за 1 секунду определяли в соответствии с методикой приведенной в литературе.

Для определения пресусеваемости навеску массой 0,3 г прессовали в таблетку диаметром 9 мм на гидравлическом прессе при давлении 120 МПа и после этого определяли прочность полученной таблетки на приборе типа «Эрвекс» (Германия) [2].

С целью выбора оптимального метода получения таблеток нами изучены физико-химические и технологические свойства субстанций и вспомогательных веществ.

**Результаты:** Полученные данные показывают, что субстанция метоклопрамида, являются полидисперсными кристаллическими порошками с частицами аннотометрической формы. В исследованиях определено, что форма порошков метоклопрамида мелкие прямоугольники, размером частиц до 17 мкм, сыпучесть 2,0±0,01г/с и пресусеваемостью 22,7±0,2Н.

Было установлено, что изученные субстанции являются слабботечными материалами и обладают различной пресусеваемостью, т.е. практически не могут быть использованы в технологии прямого прессования.

Следует отметить, что на сегодняшний день прямое прессование является наиболее современной технологией таблетирования

лекарственных препаратов и возможность его применения обеспечивается технологическими свойствами лекарственных субстанций, которые для большинства порошкообразных веществ требуют оптимизации [2, 3].

В технологии существует несколько приемов расширения возможностей использования прямого прессования. Одним из них, наиболее широко распространенным, является способ, который заключается в улучшении технологических свойств таблетлируемой порошкообразной субстанции или смеси субстанций путем подбора и добавления вспомогательных веществ. Учитывая тот факт, что разрабатываемая лекарственная форма содержит малые количества действующих веществ это дает возможность создания таблеток методом прямого прессования. Поэтому следующим этапом наших исследований явилось изучение вспомогательных веществ, обладающих необходимыми структурно-механическими и технологическими характеристиками [4].

Результаты проведенных исследований показывают, что форма и размер частиц определяют их технологические характеристики, каждую из которых необходимо учитывать при разработке состава и технологии лекарственного препарата. Так, МКЦ имеет удлиненную форму частиц (волокна) с размером основной фракции 100-250 мкм, обладает средней сыпучестью и хорошей прессуемостью (181 Н). Поэтому МКЦ была выбрана нами в качестве вспомогательного вещества, которое значительно улучшает физико-химические и технологические свойства действующих субстанций, а именно – стойкость к раздавливанию и истираемость таблеток. Технологические характеристики лактозы М-80 и лактозы М-200 позволили включить их в состав разрабатываемой формы как дополнение к МКЦ. Также в качестве наполнителя был рассмотрен крахмал картофельный как вспомогательное вещество, улучшающее смачиваемость и водопроницаемость лекарственной формы. Кроме этого, в качестве вспомогательных антифрикционных веществ использовали кислоту стеариновую и кальция стеарат. В результате проведенных исследований был выбран кальция стеарат (в количестве 1 %). Следует отметить, что кальция стеарат способствует снятию электрического заряда с частиц порошка, что также улучшает их сыпучесть [3].

**Выводы:** Таким образом, изучены формы и размеры частиц действующих и вспомогательных веществ, которые будут использованы для усовершенствования таблетированной формы метоклопрамида, экспериментально определены технологические характеристики порошкообразной системы, такие как сыпучесть и прессуемость, с целью дальнейшей разработки технологии таблетирования, рассмотрены и коротко сформулированы основные критерии подхода к разработке состава и технологии таблеток, выбор которых обусловлен характеристиками действующего вещества и вспомогательных веществ.

Таким образом, проведенные исследования по изучению физико-химических и технологических свойств субстанции метоклопрамида и

вспомогательных веществ дают возможность дальнейшей работы по разработке таблетированной формы противорвотного действия.

#### Список литературы:

1. Ивашкин В.Т., Труханов А.С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. – М., 2000. – 184с.
2. Сборник научных трудов ГНЦЛС. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. акад. В.П. Георгиевского и проф. Ф.А.Конева // ООО «Рарет», 1996. – 784 с.
3. Laryu L., Augsburg, Stephen W. Hoag. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. - Informa Health Care, 2008. - 568 p.
4. Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм. Ростов-на-Дону: «Феникс» – 2002, 447 с.

#### ШАРҚ ТАБИИ• ТАЈЕТКАСИННИГ ТУРУНДИГИНИ ҲРГАНИШ

Х.Ж. Қамбаров, А.М. Усуббаев

Тошкент фармацевтика институту, Ўзбекистон Республикаси

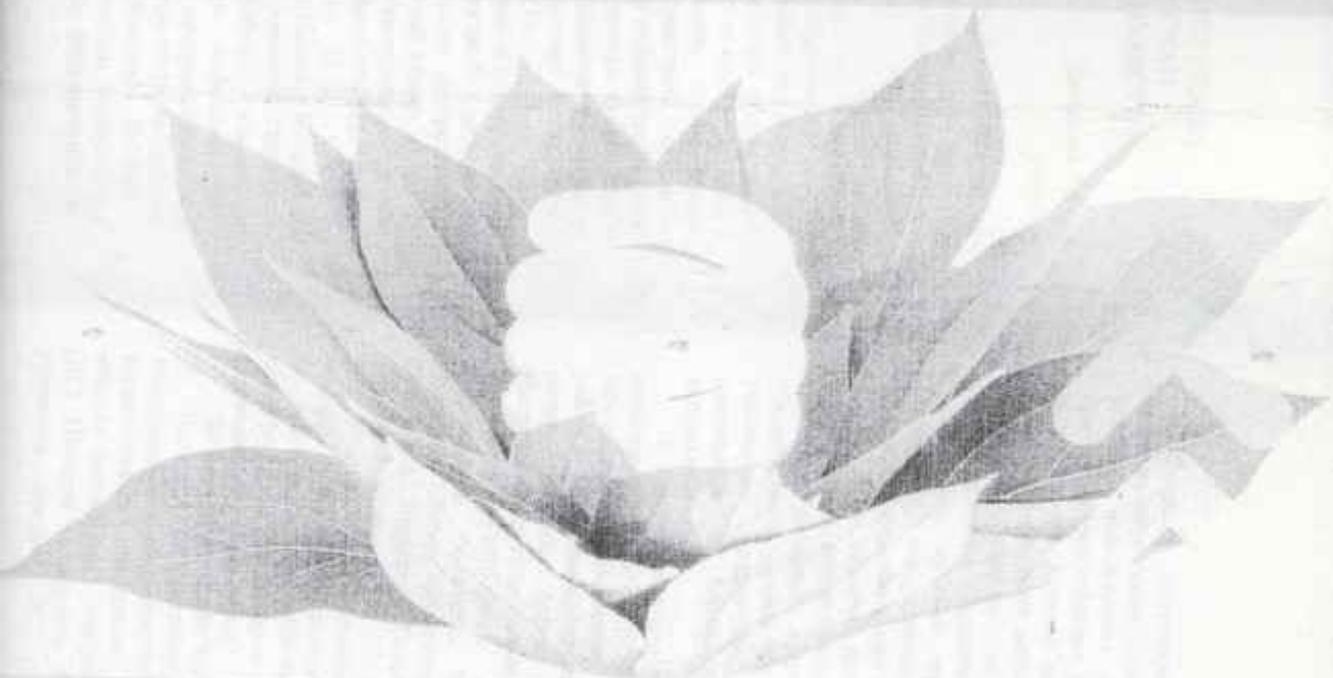
**Ишнинг мақсади:** таблетка дори турларининг технологиясини ишлаб чиқишдаги янгий таққоҳот ишларининг якуний босқичи мақсада мувофиқ деб топилган таркиб ва технология асосда тайёрланган дори турининг турунлигини аниқлашдан иборатдир. Маълумки дори турларини тайёрлашдан қўлланиладиган ёрдамчи моддалар ўз таъсирини дори тури тайёрлангандан сўнг сақланадиган даврал аста-аста намоеъ қилиб боради. Дори тури ўз хусусиятларига кура етарлича турунликка эга бўлган ҳолатда уларнинг хусусиятларига мос келмайдиган қалоқлаш кидишларининг қўлланилини, дори турларини талаблар даражасида бўлмаган шартларда сақланиши ҳам дори турларининг турунлигига салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Шуларни инобага олиб тақлиф этилган таркиб ва технология асосда тайёрланган «Шарқ табиби» таблеткаларининг турунлигини ўрганиш таққоҳотларимизнинг асосий мақсади қилиб белгиланди. [1].

**Материаллар ва методлар:** тақлиф этилган дори турини сақланиш шартлари ва турунлигини ўрганиш мақсадида таққоҳотлар учун танлаб олинган таблетка дори турларининг хар бир серияс контур-уячали қалоқлаш килиши (ДСТ 64-744-6-81), пластмасса қоққоқли кўнтур рангли шиша илши (ТСТ 64-287-81), бурама пластмасса қоққоқли (ТСТ 64-20-8780) кўнтур рангли шиша илши (ТСТ 64-2-71-80)ларга жойланди ва тегишли ёриқлар билан ёриқланди. Қалоқланган таблеткалар ертўла омборхоналарида ва лаборатория хоналаридаги пештахталарида сақланди. Бунда таққоқотлар олиб борилаётган хонанинг харорати йил давомида 18-22°С оралиғида, нисбий намлик 56-60 % оралиғида буаниш кузатилди. Таққоқотлар лавомида хар 6 ой оралиғида назорат остидаги таблетка намуналарни танлаб олиниб, улар тегишли МХ лар талабларига асосан текшириб кўрилди [2]. Маълумки дори турлари турунлигини табиий шартларда ўрганиш тажрибаларининг узоқ давом этиши сабабли

**V** МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАОЧНАЯ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЦЕНТР  
НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

**Научная дискуссия:  
Инновации в технических,  
естественных, математических  
гуманитарных науках**



**Часть II**

Москва, 2012

## СОСТОЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЦЕРУКАЛА В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРОИЗВОДСТВА

Хакимова Камола  
резидент

Юнусова Халида Маннаювна  
д-р фармацевт. наук, профессор  
Ташкентский фармацевтический институт,  
г. Ташкент

**Актуальность.** Анализ отечественных и зарубежных литературных источников, характеризующих теоретические аспекты изучения рынка лекарственных препаратов показал, что в последние годы внимание исследователей в области фармации сосредоточено на модернизации существующих и разработке и новых методов и подходов к маркетинговому фармацевтическим исследованиям, определению потребности в лекарственных средствах. Технологические лекарственные средства оказывают значительное влияние на будущие экономические показатели производства, практику. В результате возросшей роли и возможностей технологии сокращаются сроки от возникновения идеи, первых результатов научных исследований до их внедрения в промышленном производстве(1).

На основании Закона Республики Узбекистан «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности» статьи № 4 определены полномочия государственных органов в области лекарственного обеспечения. Кроме этого, органы государственной власти на местах осуществляют контроль за обращением лекарственных средств, изделий медицинского назначения, финансирование государственных программ по лекарственному обеспечению (1,2). Согласно направленная лекарственной политике Республики Узбекистан объемы производства увеличиваются большими темпами. Разработка отечественных препаратов — дженериков — важнейших фармакотерапевтических групп, обладающих эффективностью, безопасностью, входит в задачи стратегической импортозамещающей программы Правительства Республики Узбекистан согласно пунктам Постановления Президента Республики Узбекистан № ПП-731 от 19 ноября 2007 года «О программе модернизации, технического и технологического перевооружения предприятий фармацевтической отрасли на период до 2011 года» (2).

Среди противорвотных препаратов, встречающихся на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан наиболее успешно используются препарат Церукал. Препарат оказывает противорвотное действие, успокаивает тошноту, и, кроме того, оказывает регулирующее влияние на функции желудочно-кишечного тракта: тонус и двигательная активность органов пищеварения усиливаются, а секреция желудка не меняется. Применяют в качестве противорвотного средства при тошноте, рвоте, связанных с наркозом, лучевой терапией, побочным действием лекарств (препарат наперстянки, шпостатигов, антибиотиков и др.), при рвоте беременных, при нарушениях диеты и др. (3).

В целях развития фармацевтической промышленности страны и насыщению внутреннего рынка отечественными лекарственными средствами внедрение в производство и практическое использование лекарственных препаратов противорвотного действия, а также увеличение количества зарегистрированных препаратов — дженериков на фармацевтическом рынке республики является актуальным.

В соответствии положений определяет конкретные критерии включения лекарств в список на основе анализа структуры заболеваемости населения, качества и насыщенности внутреннего рынка отечественными препаратами. Мониторинг фармацевтического рынка показал более 28 синонимов препарата Церукал: Метоклопрамид гидрохлорид, Реглан, Перинорм, Клометол, Бимарал, Компорган, Гастробриде, Имперал, Максолон, Метоклопрамид гидрохлорид, Регастрол, Риметин, Терперан, Вискал, Клопан, Эметизан, Легир, Максеран, Метоклол, Мориперан, Наузинфар, Паспертин, Пералприн, Пластид, Прамин, Примперан, Примперил, Реливерин и др.

Учитывая вышеизложенное, целью научного исследования явилось изучение фармацевтического рынка Республики Узбекистана по импорту и производству противорвотных препаратов группы специфических блокаторов дофаминовых рецепторов, а также серотониновых рецепторов.

### Экспериментальная часть

Несмотря на специфику фармацевтического рынка, для его эффективного функционирования необходимо применение базовых маркетинговых принципов, позволяющих укрепить рыночные позиции реализуемых товаров, в частности лекарственных средств (ЛС). По мере расширения объемов рынка обязательным условием успешных продаж ЛС становится формирование комплекса

отличительных признаков среди конкурентов-аналогов ЛС, привлекаемых для потребителей; т. е. позиционирование ЛС. В связи с этим важную роль в деятельности аптечных организаций отводится управлению ассортиментом ЛС для наиболее полного удовлетворения: потребностей целевой — аудитории потребителей, с одной стороны, и укреплению финансового состояния, т. е. получению прибыли, с другой. Поэтому позиционирование в настоящее время рассматривается как основной важный элемент управления, с помощью которого принимаются оптимальные решения по формированию ассортиментной лекарственной политики.

По данным Государственного реестра лекарственных средств и изданий медицинского назначения № 15 (2011 г.) в настоящее время в ассортименте лекарственных средств, используемых в качестве противорвотных средств представлено 7 торговыми наименованиями. По результатам проведенных маркетинговых исследований твердая (таблетки) лекарственная форма Церукала, производимый на территории республики Узбекистан, отечественными производителями выпускается под 1 торговым наименованием — Томид.

На основании электронной базы данных "Drug Audit" за 2007, 2008, 2009, 2010 и 2011 гг. было проведено изучение объема производства и потребления таблеток Церукал в Республике Узбекистан. Анализированы следующие показатели: количество завезенных на территорию республики, объемы выпускаемых таблеток отечественными предприятиями, сравнительная цена зарубежных и отечественных цен и т. д. На основании этих выявлено состояние реализации таблеток Церукала, состояние выпуска и продажную цену препарата.

Данные по продаже таблеток Церукал за 2007, 2008, 2009, 2010 и 2011 гг. показали, что в этих годах в Республике Узбекистан зарегистрированы лекарственные формы произведенные в Белоруссии, Польше, России, Германии, Хорватии и Украине. Полученные данные базы данных "Drug Audit" за 2007, 2008, 2009, 2010 и 2011 гг. показывают с 2008 года таблетки Церукала начали производиться отечественными производителями под названием Томид. Выявлено, что данный препарат представлен на фармацевтическом рынке республики разными фармацевтическими фирмами стран СНГ и дальнего зарубежья, а также отечественными производителями.

По результатам полученных данных в 2008—2010 году таблеток Томид, произведенный в Республике Узбекистан реализовывался от 9164 до 29370 упаковок, а в 2011 году проданы всего

19240 упаковок. Данные по импортным препаратам показывают, что в 2011 году поступление их в республику немного поизнилось. Полученные данные показывают о недостатке противорвотных таблеток на фармацевтическом рынке Узбекистана. Это является основанием о необходимости локализации выпуска препарата в Республике Узбекистан отечественными производителями, так как импорт, по полученным данным, год за годом уменьшается, а выпуск отечественными предприятиями не может полностью удовлетворить потребности по данному препарату в виде таблеток.

Внедрение локализации данного препарата, т. е. освоение выпуска отечественными предприятиями таблетированных форм Церукала позволит уменьшить их завоз с других стран и сделать его более доступным для населения.

#### Выводы:

1. В результате анализа ассортимента узбекского фармацевтического рынка установлена целесообразность расширения их ассортимента и внедрения в производство отечественных фирм таблеток Церукал.
2. Показана целесообразность увеличения объема импортозамещающих противорвотных средств.
3. Показана возможность улучшения лекарственного обеспечения, путем внедрения локализации данного препарата, т. е. освоение выпуска отечественными предприятиями таблетированных форм, что позволит уменьшить импорт, и сделать его более доступным для местного населения.

#### Список литературы:

1. Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан № 49 «О регулировании импорта готовых лекарственных средств постановлении кабинета министров республике Узбекистан» 25.02.2011 г.
2. Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-731 от 19 ноября 2007 года «О программе модернизации, технического и технологического перевооружения предприятий фармацевтической отрасли на период до 2011 года»
3. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastrointestinal disorders // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1466—1479.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН

Главное управление по контролю качества лекарственных средств и  
медицинской техники

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОМИТЕТ

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник Главного управления по  
контролю качества лекарственных  
средств и медицинской техники

\_\_\_\_\_ Х.К.Джалилов  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 г.

СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА  
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

МП «SAMO»

Tabulettae Cerugani 0,01g  
Cerugantabletkalar 0,01g  
Церуган таблетки по 0,01г

Вводится впервые

Срок введения установлен  
с «\_\_» \_\_\_\_\_ 2012г.

Срок действия  
до «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017г.

Настоящая фармакопейная статья предприятия распространяется на  
таблетки Церуган 10мг, производства МП «SAMO», применяемые в качестве  
лекарственного средства.

Состав на одну таблетку:

Метаклопрамид гидрохлорида в пересчете на 100% вещество	- 0,01г
Вспомогательных веществ: (крахмал картофельный, кальция стеарат )	- до получения таблетки массой 0,12г

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

## Стимуляторы перистальтики.

Примечание: Реактивы, титрованные растворы и индикаторы приведенные в настоящей фармакопейной статье предприятия, описаны в соответствующих разделах Государственной фармакопеи XI издания, вып. 1, 2.

Директор МП "САМО"  
«\_\_»\_\_\_\_2012 г.

Б.М.Юнусов



Резидент Ташфарми  
«\_\_»\_\_\_\_2012 г.

К.У.Хакимова



Технолог МП "САМО"  
«\_\_»\_\_\_\_2012 г.

Док.фарм.наук  
Х.М.Юнусова



Председатель Фармакопейного  
комитета

Канд. фарм. наук  
А.Х.Халимов

«\_\_»\_\_\_\_2012 г.

Ученый секретарь  
Фармакопейного комитета

Канд. фарм. наук  
Г.Э.Болтабаева

«\_\_»\_\_\_\_2012 г.

“ТАСДИҚЛАЙМАН”

Саноат фармацияси факультети  
декани

А.Нурмухамедов

“.....” 2012 йил



1-шакл

“КЕЛИШИЛГАН”

Ҳамкор корхона вакиллари

Юнусов Ф.Б.

Дадаходжаева Н.Н.

“12” 2012 йил

Тошкент Фармацевтика институтини

Саноат фармацияси факультети

“Дори воситаларининг саноат технологияси” мутахассислик кафедраси қошида  
тузилган инновацион гуруҳ тўғрисида

маълумот

т/р	Инновацион гуруҳ аъзолари	Иш жойи ва лавозими. Илмий даражаси ва унвони	Инновацион гуруҳдаги вазифаси	Боғланиш телефони	Изоҳ
1.	Юнусова Х.М.	Тошфарми, ДВСТ кафедраси профессори, Ф.ф.д.	Илмий раҳбар	313-83-83	
2.	Ҳақимова К.У.	Тошфарми, Дори воситаларининг саноат технологияси кафедраси, 2 курс резиденти	тадқиқотчи	256-39-35	
3.	Юнусов Ф.Б.	«SAMO» КК си директори	Ҳамкорликни ташкил қилиш ва керакли асбоб-ускуна, раектив ва субстанциялар билан таъминловчи	125-57-76	
4.	Дадаходжаева Н.Н.	«SAMO» КК си Сифатни назорат қилиш бўлимининг бошлиғи	Ишлаб чиқарилган маҳсулотнинг сифатига масъул	263-47-84	

ДВСТ мутахассислик  
кафедрасининг мудирини

Хайдаров В.Р.

“12” январь 2012 йил

“ТАСДИҚЛАЙМАН”  
 Саноат фармацияси факультети  
 декани \_\_\_\_\_  
 А.Нурмухамедов

“ .. ” ..... 2012 йил



Тошкент Фармацевтика институти  
 Саноат фармацияси факультети

“Дори воситаларининг саноат технологияси” мутахассислик кафедраси ихтисослашувига мос замонавий корхоналар тўғрисида  
 М А Ё Л У М О Т

т/р	Корхона номи	Ҳамкорлик шартномаси рақами	Ишлаб чиқариш ёки хизмат кўрсатиш йўналиши (маҳсулот номи, ихтисослашуви ва х.к.)	Корхона манзили	Корхона раҳбари		Корхонанинг ҳамкорликка маъсул ходими	
					Ф.И.Ш.	Боғланиш телефони	Ф.И.Ш.	Боғланиш телефони
1.	«SAMO» КК си	№16 01.03.2012	Фармацевтик препаратлар (тайёр дори воситалари) ишлаб чиқариш	Тошкент шаҳар, Х.Абдуллаев кўчаси 142 Б уй	Юнусов Ф.Б.	125-57-76	Дадаходжаева Н.Н.	263-47-84

ДВСТ мутахассислик кафедрасининг муdiri \_\_\_\_\_ Хайдаров В.Р.

“12” ..... 2012 йил

**“ТАСДИҚЛАЙМАН”**

Саноат фармацевтика факультети  
декани

А.Нурмухамедов

“ 11 ” *Хайдаров* 2012 йил



Тошкент Фармацевтика институти

Саноат фармацевтика факультети

“Дори воситаларининг саноат технологияси” мутахассислик кафедраси ихтисослашувиغا мос замонавий корхоналар илмий-технологик муаммолари тўғрисида

**М А Ў Л У М О Т**

№/р	Корхоналарнинг илмий-технологик муаммолари мавзулари	Тегшли корхона номи	Илмий-технологик муаммоннинг мохияти ва талаб қилинадиган ечим	Бажарилш мuddати	Муаммонинг ечимдан кутиладиган натижа
1.	Тайёр дори турларини ишлаб чиқаришни кенгайтириш	«SAMO» КК си	Церукаль таблеткаси ва грануласи технологиясини яратил	2012-2015 йй	ВФМ тасдиқлаштиш ва ишлаб чиқаришга жорий қилиш

ДВСТ мутахассислик кафедрасининг муdiri

Хайдаров В.Р.

“ 11 ” *Хайдаров* 2012 йил

Тошкент Фармацевтика Институтининг Фармацевтика факультетининг, Дори воситаларининг саноат технологиясининг йўналишининг, 2 - курс резиденти Хакимова Камола Уйғуновнанинг “Церукал таблеткаларининг технологиясининг маҳаллийлаштириши” мавзусидаги диссертациясининг

### ТАҚРИЗ

**Мавзунинг долзарблиги:** Ўзбекистон Республикасининг мустақилликка эришган йиллардаёқ фармация саноатининг мустақиллигига эришиш йўлида бир қатор вазифалар белгилаб олинди. Мустақил Ўзбекистон Республикасининг аҳолисининг учун арзон, сифатли, биосамарадорлиги юкори, захарсиз, тургун, мақсадга мувофиқ дори турининг яратилиши фармациянинг технологиясининг долзарб вазифаларидан ҳисобланади. Қолаверса, бозор иқтисодиёти даврида маҳаллий хом ашёлардан фойдаланилган ҳолда янги дори препаратларининг яратилиши ва борларининг биосамарадорлигининг янада яхшилаш долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Юкорида кўрсатилганларни ҳисобга олган ҳолда, К.У.Хакимовнанинг диссертациясининг ўз вақтида бажарилган илмий иш ҳисобланади.

**Тадқиқот мақсади:** Диссертант ўз олдига Ўзбекистон Республикасида кенг қўлланилаётган, аммо маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан деярли ишлаб чиқарилмаётган метоклопрамид асосидаги таблеткаларининг яратилиши, яъни уни ишлаб чиқарилиши маҳаллийлаштирилиши ва таркибининг мукамаллаштирилишига қаратилган вазифаларни қўйган. Мақсадга эришиш учун муаллиф ўз олдига бир қанча вазифалар қўйган, уларни бажарган ва диссертацияда ёритиб, хулосалар чиқарган.

Диссертация кириш, адабиётлар шарҳи, асосий қисм, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертант томонидан олиб борилган экспериментал илмий тадқиқотлар диссертациясининг 2 бобида келтирилган бўлиб, бу боблар ўзаро бир-бирининг ривожлантириб давом эттирадиган боғлиқликда баён этилган.

Экспериментал тадқиқотларнинг натижалари жадвал ва расмларда ўз аксининг тошган.

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги, мақсади, вазифалари, илмий янгиллиги, амалий аҳамияти ва ҳимояга олиб чиқиладиган масалалар ифодаланган.

Диссертация 79 бетдан иборат компьютер матнида баён этилган, келтирилган адабиётлар 56 та, тажриба натижалари 5 та жадвал ва 11 та расмда ўз аксининг тошган.

Адабиётлар шарҳида мавзуга тегишли адабиётлар таҳлил қилинган.

2- бобда метоклопрамид асосидаги тайёр дори препаратларининг Ўзбекистон фармация бозоридагига кириб келиш ҳолати, нарҳдаги тафовутлар, шунингдек бу таблеткаларнинг ишлатилиши ҳолатлари, маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан ишлаб - чиқарилиши ҳолатлари қабиларни ўрганилган ва ўз олдига тегишли вазифаларни белгилаб олган.

3-бобда диссертациясининг бажарилишида қўлланилган усуллар ва олинган хом-ашёлар тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. Таъсир этилаётган таблетка

дори тури технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олиб борилган тадқиқотлар ва уларнинг натижалари, олинган натижалар таҳлил қилинганлиги ҳақидаги маълумотлар кўрсатилган. Тавсия этилаётган таблеткаларни сифат ва миқдор кўрсаткичларини ўрганиш усуллари ва натижалари келтирилган. Шунингдек, тавсия этилаётган дори препаратларининг биосамарадорлиги ва сақлаш муддати қабила ўрганилган натижалар олинган натижалар жадвал ва расмларда ўз ифодасини топган.

К.У.Хақимова ўз олдига қўйган вазифалари бажарилган. Олинган натижалар асосида корхона фармакопея мақоласи ва тажриба ишлаб чиқариш регламенти лойиҳалари тузилиб, тасдиқлаш учун Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тақдим этилган. Бажарилган диссертация иши ҳам илмий, ҳам амалий аҳамиятга эга.

Диссертация муаллифи олинган натижалари бўйича 2 та илмий мақола ва 1 та маъруза тезис чоп этган. Илмий анжуманларда муҳокама этилган.

Юқоридагилар билан бир қаторда диссертация иши айрим камчиликлардан холи эмас:

1. Адабиётлар шарҳи ёритилишида бўлимлар майда бўлимларга ажратилмаган. Бу бўлимларни майда бўлимларга бўлиб ёритилса, адабиётлар шарҳи бўйича хулоса чиқариш осонлашган бўлар эди.
2. Диссертация ишининг 2- ва 3- бобларида келтирилган жадвалларда хатоликлар учрайди.
3. Адабиётлар шарҳида таҳлил қилинган ошқозон инчак тизими касалликларида қўлланиладиган дори воситаларини ишлаб чиқарувчилари ҳақида маълумот келтирилмаган.
4. Диссертация ишида айрим стилистик ва грамматик хатолар учрайди.

Юқорида кўрсатилган камчиликлар диссертация баҳосини камайтирмайди. Уларни осонлик билан бартараф этиш мумкин.

Хулоса қилиб айтганда, резидент Хақимова К.У. нинг "Церукал таблеткалари технологиясини маҳаллийлаштириш" мавзусидаги магистр академик даражасини олиш учун тақдим этилган диссертация иши мавзунинг долзарблиги, олиб борилган тадқиқотларнинг мазмуни ва ҳажми жиҳатидан, шунингдек илмий тадқиқот ишларининг янгилик даражаси ва амалий аҳамияти бўйича амалдаги талабларга тўла жавоб беради, диссертация ишини ижобий баҳоласа бўлади деб ҳисоблайман.

Резидентнинг ўзи магистр даражасига лойик.

**Оппонент:**

ДВ ва ГТСНҚББ Фармакопея  
қўмитаси раиси  
ф.ф.н., доцент

Халимов А. Х.



Тошкент Фармацевтика Институтини, Саноат фармацияси факультетини,  
Дори воситаларини саноат технологияси йўналиши, 2 - курс резиденти

Хакимова Камола Уйғуновнанинг “Церукал таблеткаларини  
технологиясини маҳаллийлаштириш” мавзусидаги диссертация ишига

оппонент

### ТАҚРИЗИ

**Мавзунинг долзарблиги:** Республикамиз аҳолисини сифатини, самарали дори воситалари билан таъминлаш хозирги куннинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Бугунги кунда импорт ўрнини босувчи дори препаратларини яратиш маҳаллий фармация бозорини сифатли дори препаратлари билан бойитишнинг яна бир долзарб масалаларидан биридир. Бундан ташқари биофармацевтик нуқтаи назардан бор дори препаратларини биосамарадорлигини янада яхшилаш бугунги кун фармация соҳаси олдида турган вазифалардан биридир.

К.У.Хакимованинг илмий иши шу боарадаги илмий ишларни бажаришга қаратилгани юқоридаги мақсадга эришишимиздаги қадамлардан бири эканлиги ишни долзарблигини кўрсатади.

**Тадқиқот мақсади:** метоклопрамид асосидаги таблеткаларнинг Ўзбекистон фармация бозоридаги ҳолатини ва истемолчилар томонидан бу препаратнинг қўлланилишини ўрганишга ва олинган натижалар асосида церукал таблеткаларини янги таркиб асосида яратишга бағишланган.

К.У.Хакимованинг диссертация иши 3та бобдан иборат бўлиб, 79 бетда баён қилинган ва у кириш қисми, адабиётлар таҳлили, тажрибалар қисми, хулосалар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат.

Диссертациянинг кириш қисмда диссертант танланган мавзуни долзарблиги ва тадқиқотларнинг мақсади ва вазифалари, олинган илмий янгиликлар, бажарилган илмий изланишларнинг илмий ва амалий аҳамияти баён қилинган.

Диссертант адабиётлар шарҳи бобида 56 та илмий адабиётлардан фойдаланган.

Адабиётлар таҳлили боби жуда яхши ёзилган ва у чуқур муҳокама этилган.

Диссертация ишининг иккинчи ва учинчи боби диссертант томонидан бажарилган илмий тадқиқотларни ёритишга бағишланган.

Диссертациянинг иккинчи боби метоклопрамид асосидаги препаратларнинг республикамиздаги ҳолатини ўрганишга, солиштирма нархини ўрганишга, унга бўлган талабни ва маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан ишлаб чиқарилиши ҳолатини ўрганишга бағишланган.

Диссертациянинг учинчи боби церукал таблеткаларини оптимал таркибини танлашга, оптимал технологик жараёни ишлаб чиқишга ва тавсия этилаётган

таблеткаларни сифат ва миқдорини таҳлил усулларини ишлаб чиқишга, ҳамда биофармацевтик тадқиқотлар ва турғунликни ўрганишга бағишланган.

Бажарилган ишнинг амалий аҳамияти шундаки, тавсия этилаётган таблеткаларни саноат миқёсида ишлаб чиқарилишига тегишли МТХ лар тузилган ва корхона билан шартнома тузилган.

Диссертант томонидан ушбу мавзу бўйича 2 та илмий мақолалар, 1 та тезис чоп этилган.

К.У.Хакимова катта ва муҳим бўлган илмий текшириш ишларини амалга оширган, натижада тиббиётга янги дори воситасини таклиф этган.

Шу билан бирга диссертация айрим камчиликларга эга:

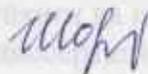
1. Олиб борилган илмий тадқиқот ишлари кўлами катта бўлиб, менинг назаримда яна бир бобда биофармацевтик тадқиқотлар ва турғунликни алоҳида кўрсатиш мумкин эди.
2. Менинг назаримда жадваллар ва расмларни шакллантиришда матндан кейин келтирилса, бажарган ишларни янада чуқурроқ муҳокама қилишга имкон берар эди.
3. Диссертацияда баъзи бир грамматик ва стилистик хатолар кузатилади.

Бу камчиликлар юкори илмий савияда бажарилган ишнинг моҳиятига, қийматига таъсир қилмайди.

К.У.Хакимованинг диссертация иши ҳажми, мазмуни, илмий ва амалий аҳамияти билан магистр академик даражасини олиш учун ёзилган диссертацияларга қўйиладиган талабларга тўла жавоб беради.

#### **Оппонент**

**Тошкент фармацевтика институти,  
дорилар технологияси кафедраси, ф.ф.н.**



**Шодмонова Ш.Н.**