

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК 615.014

АБДУЛЛАЕВ ИЛХОМ БАХРОМОВИЧ

**Разработка технологии мази сафниоловой
антикоагулирующего действия**

**5A522902 Технология иммунологических
и микробиологических препаратов**

**Диссертационная работа
на получение академической степени
магистра**

Научный руководитель:

д.т.н. Худойбердиев М.

“ТАСДИҚЛАМАН”

Кафедра муdiri
“ 4 ” 02 2013 й

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИНИ ЁЗИШ
БЎЙИЧА ТОПШИРИҚЛАР

Тошкент Фармацевтика институти ректорининг 2012й “ 30 ” ноябрь 395-
сон буйруғи билан тасдиқланган

Биотехнология
кафедраси бўйича

Антикоагулянт таъсирга эга бўлган
магистрлик диссертациясининг номи

“Сафинол” суртма доридаги технологиясини яратиш
мавзудаги магистрлик диссертацияси

Илмий раҳбар М. Худойбердиев т.ф.ғ.
бошчилигида

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

Абдуллаев Нихол Бахромоевич томонидан
(тингловчининг исми-фамилияси)

тугаланган ҳолда 201 3 й “ 19 ” 05 да

кафедрасига дастлабки химоя учун тақдим этилади.

Тадқиқот ишида Мавзуга тегишли адабиётлар
шарҳи қилдирилди, ахборот ресурслари
замонавий таҳлил усуллари ва синкретик
маъримотлардан фойдаланилади

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

Ишда Маҳаллий компания Сафинол асосида янги
суртма дори технологиясини яратиш ва уни
физ. кимёвий ва тех. ҳосилати аниқлаб берилиши кўзда тутилади

Ишда қуйидаги масалалар баён этилади:

1-боб Шўғри ва тескари таъсирга эга
(номи)
бўлган антикоагулянтлар ва суртма осослар

2-боб Эксперименталь қилиш
(номи)

3-боб Сафинол суртмадасидаги олинган технологиясини
(номи)
шарҳ қилиш ва унинг физик кимёвий ва технологик
ҳосилати аниқлаш.

(сана, ой, йил)

Илмий раҳбар М. Худойбердиев т.ф.ғ.
(номи, фамилияси, илмий даражаси ва унвони)

Магистрант 2012 й “ 4 ” февралда топшириқни қабул қилди.

Министерство здравоохранения
Республики Узбекистан

Ташкентский фармацевтический институт

Факультет Промышленная фармация Студент магистратуры Абдуллаев И.
Кафедра Биотехнология Научный руководитель д.т.н. Худойбердиев М.
Учебный год 2011-2013 Специальность технология иммунобиологических и микробиологических препаратов

АННОТАЦИЯ МАГИСТРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

- **актуальность темы;** Работа посвящена решению одной из важных проблем отечественной фармации, такой как расширение ассортимента новых оригинальных отечественных импортозамещающих препаратов важнейших фармакотерапевтических групп, обладающих эффективностью, безопасностью и надлежащим уровнем качества

- **цель и задачи исследования;** Целью настоящей работы является разработка технологии новой мази на основе субстанции сафинола и изучение их физико-химических и технологических свойств

- **объект и предмет исследования;** Объектом исследования является "Сафинол" синтезированный учеными института биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз. Предметом исследования является мазь Сафиноловая антикоагулирующего действия.

- **метод и методика исследования;** При выполнении диссертационной работы были использованы физические и физико-химические методы анализа

- **степень научной новизны результатов исследования;** Впервые получена мазь на основе нового синтетического препарата Сафинола антикоагулирующего действия взамен импортного препарата гепариновой мази. Проведено фармакологическое исследование готовой мази.

- **практическая значимость результатов исследования и внедрение;** На основании экспериментальных исследований разработана технология получения новой мази сафинола антикоагулирующего

действия, что позволяет расширить ассортимент новых отечественных лекарственных средств.

- состав и структура работы; Структура диссертации состоит из введения, трех глав, восьми параграфов, в которых решаются поставленные исследовательские задачи, заключения, списка источников и литературы.

- основные результаты выполненной работы;

1. Осуществлен сбор информации о препаратах антикоагулирующего действия.

2. Проведен анализ производителей выпускающих лекарственные формы содержащие в своем составе гепарин. Изучены основы, применяемые в производстве мази и технология приготовления на их основе.

3. Подобран состав основы для приготовления мази Сафинол. Разработана технология мази сложного состава антикоагулирующего действия. Изучены физико-химические и технологические свойства приготовленной мази и проведено фармакологическое исследование.

- краткая обобщенная аннотация выводов и предложений.

В ходе работы над диссертацией изучены информации о препаратах антикоагулирующего действия, мазевых основах, о составе гепариновых мазей разных производителей. Подобран состав основы для приготовления мази Сафинол. Впервые нами разработана технология Сафиноловой мази сложного состава антикоагулирующего действия. Изучены физико-химические и технологические свойства приготовленной мази. Проведено фармакологическое исследование полученной мази. Таким образом, поставленная во введении цель диссертации достигнута, а исследовательские задачи выполнены.

Научный руководитель _____

Студент магистратуры _____



Ministry of Health
Republic of Uzbekistan

Tashkent pharmaceutical institute

Faculty Industrial pharmacy
Research Biotechnology
Academic year 2011-2013

Student of a magistracy Abdullayev I.
Supervisor chair ass. prof. Zoirova H.
Specialty technology of immunobiological
and microbiological preparations

SUMMARY OF THE MASTER THESIS

- **relevance of a subject;** Work is devoted to the solution of one of important problems of domestic pharmacy, such as expansion of the range of new original domestic import-substituting preparations of the important of the farmako-therapeutic groups possessing efficiency, safety and an appropriate level of quality

- **Purpose and research problems;** The Purpose of the real work is development of technology of new ointment on the basis of a substance Safinol and studying of their physical and chemical and technological properties

- **object and object of research;** Object of research is "Safinol" synthesized by scientists of institute of bioorganic chemistry of Akkad. A.S.Sadykova of RUZ AN. Object of research is ointment of Safinolovaya of anti-coagulating action.

- **Method and research technique;** When performing dissertation work physical and physical and chemical methods of the analysis were used

- **degree of scientific novelty of results of research;** For the first time ointment on the basis of Safinol's new synthetic preparation of anti-coagulating action instead of an import preparation of heparin ointment is received. Pharmacological research of ready ointment is conducted.

- **practical importance of results of research and introduction;** On the basis of pilot studies the technology of receiving new ointment Safinol anti-

coagulating action that allows to expand the range of new domestic medicines is developed.

1 - Structure and work structure; The Structure of the thesis consists of the introduction, three heads, eight paragraphs in which the set research problems are solved, the conclusions, the list of sources and literature, and also appendices, it is necessary supplementing the main text.

1 - The main results of the performed work; 1. Collection of information about preparations of anti-coagulating action is carried out. 2. The analysis of producers letting out medicinal forms containing in the structure heparin is carried out. The bases applied in production of ointment and technologies of preparation on their basis are studied. 3. The structure of a basis for ointment preparation Safinol is picked up. The technology of ointment of difficult structure of anti-coagulating action is developed. It is studied physical and chemical and technological properties of the prepared ointment and pharmacological research is conducted.

2 - The short generalized summary of conclusions and offers.

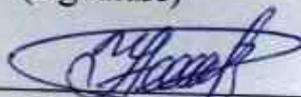
During work on the thesis information on preparations of anti-coagulating action, ointment bases, about composition of heparin ointments of different producers are studied. The structure of a basis for ointment preparation Safinol is picked up. For the first time we developed Safinol technology of ointment of difficult structure of anti-coagulating action. Physical and chemical and technological properties of the prepared ointment are studied. Pharmacological research of the received ointment is conducted. Thus, the goal of the thesis set in introduction is reached, and research tasks are carried out.

Research supervisor



(signature)

Student of a magistracy



(signature)

Введение.....	3
Глава I. Антикоагулянты прямого и непрямого действия и мазевые основы.....	7
1. Антикоагулянты прямого и непрямого действия, лекарственные препараты	7
2. Краткое сведение об ацетилсалициловой кислоте и ее антиагрегантном действии.....	14
3. Мазевые основы. Правила введения лекарственных веществ в мазевые основы.....	16
4. Мази на эмульсионной основе и их технология приготовления	23
Выводы по первой главе.....	28
Глава II. Экспериментальная часть.....	29
1. Объект и предмет исследования.....	29
2. Метод и методика исследования.....	35
Выводы по второй главе.....	37
Глава III. Разработка технологии получения Сафиноловой мази и определение ее физико-химических и технологических свойств.....	38
1. Разработка технологии получения Сафиноловой мази.....	38
2. Определение физико-химических и технологических свойств Сафиноловой мази	41
3. Фармакологическое исследование полученной мази.....	43
Выводы по третьей главе.....	46
Заключение.....	47
Список литературы	48

Введение

Актуальность темы. Работа посвящена решению одной из важных проблем отечественной фармации, такой как расширение ассортимента новых лекарственных средств. Согласно Постановлению Президента РУз №ПП-731 от 19 ноября 2007 года «О программе модернизации, технического и технологического перевооружения предприятий фармацевтической отрасли на период 2007- 2011 года» предусмотрено проведение научных исследований по внедрению в практику новых, конкурентоспособных отечественных препаратов на основе местного сырья. В связи с этим, а также согласно постановлению Кабинета Министров Республики Узбекистан «О регулировании импорта готовых лекарственных средств» №49 25.02.2011 г., актуальным является разработка технологии оригинальных отечественных импортозамещающих препаратов важнейших фармакотерапевтических групп, обладающих эффективностью, безопасностью и надлежащим уровнем качества.

Поэтому в числе основных задач лекарственной политики РУз включены: развитие фармацевтической науки и использование её достижений в практике; государственная поддержка отечественного производства лекарственных средств, отвечающих международным стандартам качества; снижение импортозависимости, развитие отечественного производства лекарственных средств, выход производства лекарственных средств, имеющих стратегическое значение, на уровень самодостаточности; государственная поддержка отечественных разработок новых оригинальных лекарственных средств, в первую очередь используемых для лечения социально значимых заболеваний (1-3,20).

При лечении тромбоза поверхностных вен (профилактика и лечение), постинъекционного и постинфузионного флебита, наружного геморроя, воспалений послеродовых геморроидальных узлов, трофических язв голени, слоновости, поверхностного перифлебита, лимфангита, поверхностного мастита, локализованных инфильтратов и отеков, травм и ушибов (в т.ч. мышечной ткани, сухожилий, суставов), подкожной гематомы применяется гепариновая мазь.

Гепарин имеет ряд недостатков. Эта сложная технология, побочные действия, оказываемые ими на организм больного. Гепарин может стать аллергеном, провоцируя головные боли. Рвоту, снижение артериального давления. Длительное лечение приводит к аллопеции, особенно заметной на висках, в местах инъекции могут появляться болезненные узелки и некрозы.

Все это стимулирует поиск новых антикоагулянтов, технология которых была бы проста, сырье доступным, а сами антикоагулянты были бы лишены указанных выше недостатков, то есть не оказывали побочных действий, были доступны всем категориям больных.

Актуальным является получение новой отечественной мази, которая по своему лечебному свойству была бы равноценна широко применяемому в настоящее время импортному препарату.

Цель исследования. Целью настоящей работы является разработка технологии новой мази на основе субстанции сафинола и изучение их физико-химических и технологических свойств.

Задачи исследования:

- Изучение препаратов антикоагулирующего действия и их лекарственных форм;
- Разработка технологии получения Сафиноловой мази;
- Определение физико-химических и технологических свойств Сафиноловой мази;
- Определение pH мази;
- Определение термостабильности мази;
- Потеря в массе при высушивании;
- Определение подлинности мази;
- Количественное определение мази;
- Фармакологическое исследование полученной мази;

Объект и предмет исследования. Объектом исследования является «Сафинол» синтезированный учеными института биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз. Предмет исследования – мазь Сафиноловая.

Метод и методика исследования. При выполнении диссертационной работы были использованы физические и физико-химические методы исследования.

Степень научной новизны результатов исследования. Впервые получена мазь на основе нового синтетического препарата Сафинола антикоагулирующего действия взамен импортного препарата гепариновой мази. Проведены фармакологические исследования готовой мази.

Практическая значимость результатов исследования и внедрение. На основании экспериментальных исследований разработана технология получения новой мази сафинола антикоагулирующего действия, что позволяет расширить ассортимент новых отечественных лекарственных средств.

Структура диссертации состоит из введения, трех глав, восьми параграфов, в которых решаются поставленные исследовательские задачи, заключения, списка источников и литературы, а также приложений. Объем Магистерской диссертации составляет 59 страниц, иллюстрировано 5 таблицами, список использованной литературы 89, среди которых 6 приложений (1 рисунок и 5 таблиц)

Основные задачи и гипотеза исследования заключается в следующем, разработка технологии получения лекарственных форм антитромботического действия на основе «САФИНОЛА» взамен импортных препаратов гепарина, технология которых была бы проста, сырье доступным.

Краткое литературное обозрение по теме. Освещается физиологическая роль противосвертывающей системы, дается понятие

антикоагулянтам, их действию, в зависимости от прямого и непрямого влияния. Приводятся примеры и фармакологические свойства гепаринсодержащих препаратов, дается характеристика препарату Сафинол, который является продуктом конденсации салициловой и е-аминоэнантовых кислот. Этим самым, объясняется местное фармакологическое действие ацетилсалициловой кислоты и большая часть уделяется вниманию мазевых основ, в частности мази на эмульсионной основе и их технологию приготовления.

Основные результаты выполненной работы. Впервые получена мазь на основе нового синтетического препарата Сафинола антикоагулирующего действия взамен импортного препарата гепариновой мази. Проведены фармакологические исследования готовой мази. На основании экспериментальных исследований разработана технология получения новой мази сафинола антикоагулирующего действия, что позволяет расширить ассортимент новых отечественных лекарственных средств. На основании этих результатов были опубликованы 2 тезиса зарубежом.

Обсуждение работы. Диссертационная работа посвященная разработке технологии новой мази на основе субстанции сафинола обсуждалась на II-ой Международной Научно-Практической Конференции «Актуальные вопросы медицины», 20-21 апреля 2013 г., Баку, Азербайджан и на I-ой Міжнародна Науково-практична конференція «Фармакологія, фармацевтична технологія та фармакотерапія в забезпеченні активного довголіття» Київ, Україна, 4-5 квітня 2013 г.

Глава I. Антикоагулянты прямого и непрямого действия и мазевые основы

1. Антикоагулянты прямого и непрямого действия, лекарственные препараты

1. Физиологическая роль противосвертывающей системы заключается в поддержании крови в жидком состоянии и ограничении процесса тромбообразования.

2. Запуск противосвертывающей системы происходит параллельно активизации системы свертывания, т.е. практически с момента появления первых порций активного фактора Хагемана (XIIa). Антикоагулянты блокируют лишь активные формы плазменных коагуляционных факторов крови.

3. Самоторможение системы гемостаза наблюдается на всех этапах свертывания.

4. Противосвертывающая (антикоагулянтная) система быстро истощаема.

5. Антитромбин III, являясь кофактором гепарина, обеспечивает антикоагулянтную активность последнего.

Антикоагулянты (от греч. anti- - приставка, означающая противодействие, и лат. coagulans, род. падеж coagulantis - вызывающий свертывание), вещества, тормозящие свертывание крови. Применяются в медицине для предупреждения возникновения сгустков крови - тромбов, а также для быстрого прекращения их развития и роста.

По химической структуре и механизму действия выделяют несколько групп антикоагулянтов: антикоагулянты прямого и непрямого действия.

Антикоагулянты прямого действия – это препараты, оказывающее угнетающее влияние непосредственно на факторы свертывания. К ним относят гепарин и его производные (гепарин натрия, нандропарин кальция,

ревипарин натрия, эноксапарин натрия), оказывающие быстрое действие, поскольку непосредственно в крови связывают (ингибируют) факторы свертывания (50).

Гепарин является естественным противосвертывающим фактором, содержится в тучных клетках (клетки соединительной ткани) и высвобождается в ответ на повышение активности тромбина. Медицинский гепарин получают из легких крупного рогатого скота.

Другую группу антикоагулянтов образуют препараты, которые снижают активность витамина К, обеспечивающего в печени синтез протромбина и ряда других факторов свертывания. Поскольку они не влияют на активность уже образовавшихся факторов свертывания, их эффект развивается медленно и достигает максимума, когда запасы, например, протромбина истощатся. Обычно действие таких лекарств начинается через 12-24 ч после приема. Подобные препараты получили название антикоагулянты непрямого действия, их применяют для длительного снижения свертываемости крови.

В конце 20-х – начале 30-х годов в Северной Америке стали частыми случаи гибели крупного рогатого скота от кровотечений, обусловленных, казалось бы, обычными причинами – удалением рогов, кастрацией, травмами. Была установлена непонятная поначалу связь между этими случаями и использованием в качестве корма перезрелого клевера, пораженного плесенью. Начался долгий поиск вещества, содержащегося в клевере, которое вызывало кровотечения у животных. Этот поиск увенчался успехом в 1939 году, когда К. Линк, профессор университета штата Висконсин и его сотрудник Кэмпбел получили кристаллы дикумарина. Впоследствии дикумарин стал первым лекарственным средством группы непрямых антикоагулянтов. Кумарины содержатся во многих растениях и широко применяются в парфюмерной промышленности. Присутствием кумарина обусловлен незабываемый

запах свежескошенной травы и сена. Кумариновыми производными являются широко применяемые препараты: аценокумарол, варфарин, этил бискумацетат. Кроме кумаринов, свойствами непрямы антикоагулянтов обладают производные индандиона, например фениндион.

Антивитамины К могут оказывать общее токсическое действие. Главным отрицательным действием при этом является гепатотоксичность. Кроме того, имеются сложные взаимодействия между антивитаминами К и множеством других лекарственных средств, очень часто использующихся в клинической практике. И, наконец, следует отметить, что непрямы антикоагулянты эффективны главным образом при лечении венозных тромбозов и профилактике тромбоэмболий у больных с тромбозом глубоких вен голени, пороками митрального клапана и фибрилляцией предсердий. При лечении пациентов с протезированными клапанами сердца, шунтами, стентированием сосудов, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, артериальной эмболией и инфарктом миокарда их эффективность значительно ниже [46,59,67]. Низкокачественная терапия непрямы антикоагулянтами рассматривается как наиболее сильный фактор риска формирования посттромбофлебитического синдрома [87]. Перечисленные недостатки антивитаминов К уже давно заставляют ученых разрабатывать другие антикоагулянтные средства, пригодные для энтерального введения.

Ривароксабан (rivaroxaban) — новый антикоагулянтный препарат для перорального приема, разработанный и производящийся фирмой Bayer AG в кооперации с фирмой Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development. В определенном количестве стран препарат зарегистрирован под названием **xarelto**. Это первый имеющийся в распоряжении действенный ингибитор коагуляционного фактора Ха (фактора Стьюарта — Прауэра), хорошо адсорбирующийся в кишечнике, а потому пригодный для энтерального введения (26, 35).

Непрямые антикоагулянты являются препаратами “золотого стандарта” для длительной профилактики венозных тромбозов и тромбоемболий.

Антикоагулянты как прямого, так и непрямого действия применяют для профилактики и лечения тромбозов, тромбофлебитов и эмболий при заболеваниях вен, сердечных заболеваниях, в том числе при операциях на сосудах.

Назначение препаратов, влияющих на свертывание крови, в том числе антикоагулянтов, должно сопровождаться постоянным и систематическим контролем показателей свертывающей системы крови.

Особая группа антикоагулянтов-соед. РЗЭ (Y, Sc, La и лантаноидов), которые снижают свертывание крови как при прямом контакте с ней, так и при введении в организм. Механизм их действия изучен недостаточно. Соединения РЗЭ вводят в полимерные материалы, в результате чего последние приобретают противотромботические или тромборезистентные свойства. Эти материалы можно использовать для изготовления деталей аппаратов искусств. кровообращения.

Антикоагулянтное действие оказывают синтетические низкомолекулярные ингибиторы фермента тромбина. Среди них особенно активны производные амидина, в частности 4-амидинофенилпировиноградная кислота (IV) (19,95,97).

Острые венозные тромбозы — одна из сложных и чрезвычайно важных проблем ангиологии, и это обусловлено прежде всего тем, что они являются основным источником (свыше 90 %) тромбоемболии ветвей легочной артерии, а потому тесно сопряжены с летальными исходами. Число случаев острых тромбозов глубоких вен оценивается на современном этапе как 56–160 на 100 000 населения в год [60,98,99].

Кроме того, в 80–95 % случаев после перенесенного тромбоза глубоких вен нижних конечностей в последующем развивается клиника посттромботической болезни [51,52,70]. Наиболее значительным фактором риска развития посттромбофлебитического синдрома является тромбоз глубоких проксимальных вен нижних конечностей. По отношению к общему числу больных с заболеваниями вен нижних конечностей больные острыми венозными тромбозами составляют 30 % обследованных, однако большое число тромбозов клинически не всегда представляется возможным выявить. Подозрение на наличие первичного тромботического очага или перенесенный тромбоз возникает лишь при развитии осложнений: тромбоз эмболии легочной артерии или посттромботической болезни. Следовательно, реальный общий удельный вес венозных тромбозов в числе сосудистых заболеваний значительно выше, чем выявляется клинически. Число же тромбоз эмболических осложнений оценивается в настоящее время как 71 на 100 000 населения в год. Тромбоз эмболическим осложнениям в большей степени подвержены афроамериканцы и пациенты пожилого и старческого возраста [80, 82, 89]. В возрасте 20–40 лет наибольшая частота тромбоз эмболических осложнений наблюдается у женщин в основном после родов, выкидышей и при применении противозачаточных средств. В возрасте 45–75 лет максимальная частота тромбоз эмболии отмечена у мужчин, болеющих злокачественными новообразованиями [60, 80, 98].

Согласно классической концепции Рудольфа Вирхова, одного из пионеров исследования процессов внутрисосудистого свертывания крови, благодаря которому в физиологии появились такие термины, как «тромб», «эмболия», «фибриноген», причинами тромбообразования являются замедление кровотока, гиперкоагуляция и повреждения стенки сосуда [11, 94]. К развитию тромбообразования predisполагают варикозное расширение вен [19, 95, 97], установка внутривенных катетеров (особенно

в бедренную вену) [35, 41, 61], заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца, пороки сердца) [77, 78, 84], нарушения сердечного ритма [64, 79], гипертоническая болезнь и симптоматические артериальные гипертонии [72, 83], атеросклероз [76, 86], злокачественные новообразования [65, 71, 81], острые и хронические инфекции [42], гиподинамия и вынужденная иммобилизация (хирургические операции, особенно в травматологии и ортопедии) [63, 69], нефротический синдром [39, 62], применение эстрогенов [38], неправильная терапия антагонистами витамина К [36], химиотерапия [33], назначение диуретиков [93], глюкокортикоидов [45], ганглиоблокаторов, эритропоэтина [58]. Таким образом, учитывая мировую тенденцию к постарению населения, широкое распространение атеросклероза, сахарного диабета и артериальной гипертонии, увеличение числа хирургических технологий, можно констатировать, что в современных клиниках имеется большое количество причин для наблюдения тромбообразования и тромбоэмболических осложнений. Данное обстоятельство диктует активное применение мероприятий, способствующих снижению тромбообразования как у стационарных, так и у амбулаторных больных.

Краткие сведения по антикоагулянтным средствам представлены ниже.

Препараты антикоагулирующего действия и их лекарственные формы

Название препарата (торговое название)	Состав	Лекарственная форма	Способ употребления	Фирма производитель (Страна)
Вессел Дуэ Ф	сулодексид	капс.	перорально	Alfa Wassermann (Италия)

Вессел Дуэ Ф	сулодексид	р-р д/ин	Парентерал ьное	---//---//---
Гепарин- Рихтер	гепарин натрия	р-р д/ин.	Парентерал ьное	Gedeon Richter (Венгрия)
Варфарин Никомед	варфарин	табл.	перорально	Nusomед (Норвегия)
Гепатромби н	аллантоин+гепарин натрия+декспантен ол	мазь	Наружно	Немофитт (Югославия)
Гепатромби н®	аллантоин+гепарин натрия+декспантен ол+сосны хвои масло	гель	Наружно	---//---//---
Гепатромби н Г	гепарин+полидока нол+преднизолон	мазь	Наружно	---//---//---
Гепатромби н Г	гепарин+полидока нол+преднизолон	сушп.рек т.	Ректально	---//---//---
Еглон гель	гепарин+эсцин	гель	Наружно	Slovakofarm (Словакия)
Клексан	эноксапарин натрия	р-р д/ин	Парентерал ьное	Aventis (Франция /Германия)
Лигтон 1000	гепарин натрия	гель	Наружно	Verip- Chemie (Германия /Италия)
Нигепан фирма Пла	бензокаин+гепарин	сушп.рек т.	Ректально	Нижфарм (Россия)
Тропарин	пертопарин натрия	р-р д/ин.	Парентерал ьное	Bioschemie (Австрия)

Фрагмин	далтепарин натрия	р-р д/ин.	Парентерал ьное	Pharmacia (США)
Фраксипари н	надропарин кальция	р-р д/ин.	Парентерал ьное	Sanofi- Synthelabo (Франция)
Фраксипари н Форте	надропарин кальция	р-р д/ин.	Парентерал ьное	---//---//---

2. Краткое сведение об ацетилсалициловой кислоте и ее антиагрегантном действии.

Ацетилсалициловая кислота (разг. аспирин; лат. *Acidum acetylsalicylicum*, салициловый эфир уксусной кислоты) — лекарственное средство, оказывающее анальгезирующее (обезболивающее), жаропонижающее, противовоспалительное и антиагрегантное действие. Механизм действия и профиль безопасности ацетилсалициловой кислоты хорошо изучены, её эффективность клинически апробирована, в связи с чем данный препарат входит в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств Российской Федерации.

Ацетилсалициловая кислота также широко известна под запатентованной торговой маркой «Аспирин» фирмы «Байер».

Ацетилсалициловая кислота впервые была синтезирована Шарлем Фредериком Жераром в 1853 году.

10 августа 1897 года Феликс Хоффман, работавший в лабораториях фирмы Bayer AG, первый раз получил образцы ацетилсалициловой кислоты в форме, возможной для медицинского применения. Наряду с Хоффманом изобретателем аспирина также называют Артура Айхенгрюна (Arthur Eichengrün).^{[6][7]} Сырьём для получения ацетилсалициловой

кислоты служила кора дерева осины (*Aspen* нем.) что и послужило основой для названия всем известного аспирина. Bayer зарегистрировала новое лекарство под торговой маркой **аспирин**. Хоффман открыл лечебные свойства ацетилсалициловой кислоты, пытаясь найти лекарство для своего отца, страдавшего ревматизмом.

Уже в 1899 году первая партия этого лекарства появилась в продаже. Изначально был известен лишь жаропонижающий эффект аспирина, позднее выяснились также его болеутоляющие и противовоспалительные свойства. В первые годы аспирин продавался как порошок, а с 1904 года в форме таблеток.

В 1983 году в медицинском журнале *New England Journal of Medicine* появилась публикация исследования^[8], в котором доказано новое важное свойство препарата — при его использовании во время нестабильной стенокардии в 2 раза уменьшается риск такого исхода заболевания как инфаркт миокарда или смерть.

Ацетилсалициловая кислота подавляет образование простагландинов и тромбоксанов, так как является необратимым ингибитором циклооксигеназы (PTGS) — фермента, участвующего в их синтезе. Ацетилсалициловая кислота действует как ацетилирующий агент и присоединяет ацетильную группу к остатку серина в активном центре циклооксигеназы.

Важной особенностью ацетилсалициловой кислоты является её способность оказывать антиагрегантное действие, т.е. препятствовать спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов.

Вещества, оказывающие антиагрегантное действие, получили широкое распространение в медицине для профилактики образования тромбов у людей, перенёсших инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, имеющих иные проявления атеросклероза (например, стенокардия напряжения, перемежающаяся хромота), а также при высоком сердечно-сосудистом риске. Риск считается "высоким", когда риск

развития нефатального инфаркта миокарда или смерти из-за заболевания сердца в ближайшие 10 лет превышает 20%, или риск смерти от любого сердечно-сосудистого заболевания (включая инсульт) в ближайшие 10 лет превышает 5%(18).

3. Мазевые основы. Правила введения лекарственных веществ в мазевые основы

Основы обеспечивают необходимую массу и объём мази и таким образом надлежащую концентрацию лекарственных веществ, мягкую консистенцию, оказывают существенное влияние на стабильность мазей. Между медикаментозной частью мази и её основой наблюдается весьма сложное взаимодействие, заставляющее рассматривать мазевую основу не как инертный носитель лекарственных веществ, а как важное средство обеспечения максимального терапевтического действия входящего в состав мази лекарственного вещества. Степень высвобождения лекарственных веществ из мазей, скорость и полнота их резорбции во многом зависят от природы и свойств основы. Исходя из этого к основам предъявляются ряд требований:

а) мягкая консистенция необходима для удобства нанесения на кожу и слизистые оболочки.

б) Химическая инертность основ гарантирует отсутствие взаимодействия с лекарственными веществами, изменения под действием внешних факторов (воздух, свет, влага, температура) и, следовательно, обеспечивается стабильность мази.

в) отсутствие аллергических раздражителей и сенсibiliзирующего действия мазей зависит от безвредных биологических основ.

г) важно, чтобы основы не нарушали физиологических функций кожи. Наружный слой кожи обладает кислой реакцией, которая

препятствует размножению микроорганизмов. Поэтому сохранение первоначального значения рН кожи имеет большое значение.

д) присутствие микроорганизмов может быть причиной повторного инфицирования воспаленной кожи и слизистой, а также снижения активности лекарственных веществ.

е) большое значение имеет вопрос о легкости удаления остатков мази с белья, поверхности кожи, особенно с их волокнистых участков.

ж) свойства основы должны соответствовать цели назначения мазей.[7]

Основы для поверхностно действующих мазей не должны способствовать глубине всасыванию лекарственных веществ. Основы для мазей резорбтивного действия, наоборот, для обеспечения всасывания лекарственных веществ через слои кожи. Основы защитных мазей должны быстро высыхать и плотно прилегать к поверхности кожи.[1,9]

Классификация мазевых основ

Липофильные основы

Это разнородные в химическом отношении вещества, имеющие ярко выраженную гидрофобность. Сюда входят жиры и их производные, воски, углеводороды и основы на базе полимерных производных кремния (силиконовые основы).[10]

Собственно жировые основы включают в себя природные жиры и растительные масла и продукты их промышленной переработки. Природные жиры и растительные масла являются триглицеридами высокомолекулярных жирных кислот и близки по своему составу к жировым выделениям кожи. В качестве основ для мази они характеризуются значительной физиологической индифферентностью, способностью всасываться неповрежденной кожей и сравнительной лёгкостью высвобождения инкорпорированных лекарственных веществ. Однако они метастабильны, легко окисляются при хранении в обычных

условиях, практически лишены способности инкорпорировать водные растворы и многие жидкости.[5,11]

Наиболее известными представителями жировых основ являются свиной жир, гусиный жир, говяжий жир и различные растительные масла (подсолнечное, арахисовое, хлопковое, соевое, оливковое, миндальное, персиковое, сливочное, абрикосовое и другие).

Углеводородные основы характеризуются высокой стабильностью в процессе хранения и химической индифферентностью. Именно это качество, исключительная доступность и дешевизна служат причиной их широкой популярности.

Однако, есть ряд нежелательных свойств углеводородных основ: полное отсутствие резорбции этих основ кожей, медленное, непостоянное и неполное высвобождение включённых в них лекарственных веществ, низкую высыхаемость, плохую смываемость препаратов и нарушение физиологической функции кожных покровов мазями, приготовленными на углеводородных основах, алергизирующее влияние, не смешиваемость с водными растворами.

Наиболее известными углеводородными мазевыми основами являются вазелин, парафин, вазелиновое масло, церезин и нафталанская нефть.[7]

Следует помнить (согласно ГФУ), если врачом основа для мази не обозначена, следует готовить мазь на вазелине.[1]

Силиконовые основы представляют собой высокомолекулярные кремнийорганические соединения. В обычных условиях это бесцветные высоковязкие маслянистые жидкости, несмешивающиеся с водой. Некоторые из продуктов полимеризации окиси кремния, в частности полиэтилсилоксановые жидкости, легко сплавляются с вазелином, церезином, воском и т.д., образуя стабильные мазевые основы. Силиконовые основы обладают высокой стойкостью в процесс хранения, однако из чистых силиконовых масел наблюдается крайне медленное

высвобождение и резорбция инкорпорированных лекарственных веществ. Поэтому они могут быть использованы для получения так называемых покровных мазей, применяемых для защиты кожи от агрессивного воздействия внешней среды.[10]

Гидрофильные основы

Характерной особенностью является способность растворения или набухания в воде. В составе гидрофильных основ отсутствуют жировые и жироподобные вещества, поэтому они не оставляют жирных следов, лучше смываются с кожи и белья. Недостатком их является малая устойчивость к микробной контаминации. После нанесения таких мазей на кожу плёнки с разной скоростью подсыхают. Подсохшие плёнки достаточно упруги и удерживаются на коже необходимое время. Сюда входят гели ВМ углеводов и белков, синтетических ВМС, неорганических веществ. По физико-химической природе гидрофильные мазевые основы представляют собой коллоидные системы типа гелей, обладающие малой структурной прочностью и выраженной склонностью к тиксотропному разжижению при механических воздействиях. Гидрофильные основы дают возможность введения в состав мазей значительных количеств воды и водных растворов. Благодаря лёгкому испарению воды, связанному с поглощением тепла, некоторые мази, приготовленные на гидрофильных основах, характеризуются охлаждающим действием, напоминающим действие влажной повязки. При изготовлении мазей на гидрофильных основах на продолжительный срок необходимо добавление в их состав антимикробных агентов – сорбиновой кислоты или бензилового спирта.

К гидрофильным мазевым основам относят полиэтилен оксидные основы, крахмально-глицериновые основы, трагакантно-глицериновые основы, желатиноглицериновые основы, основы из природных глинистых минералов, набухающих в воде с образованием гелей, основы с эфирами целлюлозы, фитостериновые основы.[2,5]

Липофильно-гидрофильные основы

Способны смешиваться с гидрофобными веществами и одновременно инкорпорировать водные растворы. В качестве обязательных компонентов сюда входит эмульгатор ПАВ. В эту группу включают основы как безводные, однако способные удерживать значительное количество воды водных растворов, так и водосодержащие основы эмульсионные мазевые.

Основы, не содержащие воды, - абсорбционные основы, представляют собой безводные комбинации разнообразных компонентов мазевых основ с эмульгаторами, обладающие способностью инкорпорировать воду или водные растворы лекарственных веществ с образованием эмульсий типа В/М.

В качестве адсорбционных мазевых основ используются безводные композиции вазелина, свиного сала, петролятума, вазелинового масла с безводным ланолином и его производными, высокомолекулярными жирными спиртами и другими ПАВ.[1,3]

Наиболее богатым ассортиментом характеризуются водосодержащие гидрофильно-липофильные основы – эмульсионные основы. Эти основы состоят из двух фаз – гидрофильной и гидрофобной, нерастворимых друг в друге, но распределённых по типу эмульсий. Эмульсионные мазевые основы характеризуются наличием трёх компонентов: гидрофильной фазы (вода), гидрофобной фаз (жир, углеводород, силикон) и эмульгатор. Благодаря специфике внутренней структуры эмульсионные мазевые основы обладают рядом весьма ценных свойств: ускоряют всасывание кожей лекарственных веществ из мазей, легко наносятся на кожу и смываются, не препятствуют тепло- и газообмену кожи.

Мази, приготовленные на эмульсионных основах, характеризуются небольшой вязкостью, легко наносятся на кожу и легко с неё удаляются, имеют приятный внешний вид. Их применение благоприятно сказывается на коже: уменьшается сухость, повышается эластичность, снижается воспалительная реакция.[2]

Важной составной частью эмульсионных основ являются поверхностно-активные вещества (эмульгаторы), обеспечивающие их агрегативную устойчивость. В качестве таковых применяют мыла, высокомолекулярные алифатические спирты (натрия лаурилсульфат, эмульсионные воски), циклические спирты (холестерин, ланолин), эфиры многоатомных спиртов (производные глицерина и сорбитана, пентол, жирозахара), синтетические эмульгаторы.[10]

Технология изготовления мазей

Главная задача технологии при изготовлении мазей состоит в том, чтобы лекарственные вещества были максимально диспергированы и равномерно распределены по всей массе основы; чтобы мазь имела бы надлежащую консистенцию для легкости нанесения и равномерного распределения по коже или слизистой оболочке; стабильность мази гарантировала бы неизменность ее состава при применении и хранении.

Технология приготовления мази состоит из следующих стадий:

1. подготовка основы для мазей и лекарственных веществ;
2. введение лекарственных веществ в основу;
3. гомогенизация мазей;
4. стандартизация;
5. фасовка и хранение.[11]

Выбор способа приготовления той или иной мази зависит от физико-химических свойств лекарственных веществ и применяемой мазевой основы.

В аптечных условиях вещества, входящие в состав мазей расплавляют на водяной бане в фарфоровых выпарительных чашках или с помощью лампы ИК-излучения. Растирание, растворение лекарственных веществ и их смешивание с мазевыми основами осуществляют в фарфоровой ступке с помощью пестика из того же материала. Фарфоровую чашку и ступку необходимо подбирать соответствующей величины в зависимости от количества мази. При изготовлении малого количества

мази в большой ступке приводит к значительным потерям. При изготовлении большого количества мази в маленькой ступке трудно смешивать ингредиенты и достигнуть однородности мази. При отвешивании мазевой основы и переноса её в ступку пользуются шпателями, изготовленными из индифферентного по отношению к компонентам мази материала (нержавеющей стали, пластмассы, фарфора).[7]

При введении лекарственных веществ в мазевые основы руководствуются следующими правилами ГФ XI:

1. Лекарственные вещества, легко растворимые в мазевой основе, жирах, жирных маслах, предварительно растирают с небольшим количеством масла или растворяют при осторожном нагревании на водяной бане в части основы, а затем прибавляют остальное количество её до требуемой массы.
2. Лекарственные вещества, легко растворимые в воде, смешивают с основой, предварительно растворив их в минимальном количестве воды.
3. Лекарственные вещества, не растворимые или труднорастворимые в основах, предварительно превращают в мельчайший порошок, растирают с небольшим количеством родственной основы жидкости (вазелиновое, жирное масло или вода) или с частью расплавленной основы и затем прибавляют остальное количество основы до требуемой массы.
4. Если лекарственные вещества прописаны в мазях в больших количествах (более 25%), их растирают в мельчайший порошок и тщательно смешивают с предварительно расплавленной основой.
5. Включаемые в мази сухие и густые экстракты предварительно растирают с равным количеством спирто-глицерино-водной смеси (1:3:6).
6. Летучие вещества вводят в состав мазей в последнюю очередь.
7. При изготовлении мазей с лекарственными веществами, являющимися в растворе электролитами, не применяют бентонитовых смесей (основы глинистых минералов).

4. Мази на эмульсионной основе и их технология приготовления

Эмульгаторы - высшие жирные спирты и их производные

Ценными компонентами мазевых основ, нашедшими широкое применение, являются продукты омыления спермацета: цетиловый спирт $C_{16}H_{33}OH$ и стеариловый (октадециловый) спирт $C_{18}H_{37}OH$. Первый плавится при $50^{\circ}C$, второй - при $59^{\circ}C$. Оба являются хорошими эмульгаторами. Мазевые основы, содержащие их в количестве 5-10%, способны инкорпорировать значительные количества водных жидкостей (до 50%), образуя эмульсии типа В/М.

В СССР главным источником высокомолекулярных спиртов является кашалотовый жир, в котором основными являются цетиловый и олеиновый спирты. В туловищном жире их содержится до 90%, в полостном-свыше 70%. Еще в 1951 г. П. С. Угрюмовым и В. И. Федоровым предложен эмульгатор № 1 ВНИХФИ, состоящий из сплава 15 частей натриевых солей серноокислых эфиров высокомолекулярных спиртов кашалотового жира (получаемых по методике упомянутых авторов) и 85 частей свободных жирных кислот кашалотового жира (в смеси преобладают лауриновая, миристиновая, олеиновая и миристоолеиновая). Эмульгатор ВНИХФИ № 1 является официальным и вводится в количестве 10-20%.

К производным высших жирных спиртов относится эмульгатор КО, применяемый в производстве косметических мазей. Он представляет собой калиевую соль эфира высокомолекулярных спиртов (фракция, обогащенная цетиловым спиртом) и фосфорной кислоты.

Сплав, состоящий из 30% эмульгатора КО и 70% высокомолекулярных спиртов кашалотового жира, получил название эмульсионного воска. Это твердая однородная масса светло-кремового цвета, имеет рН 5,8-7,0, хорошо сплавляется с жирами, маслами, углеводородами. При содержании 5% эмульсионного воска в вазелине эмульгируется 28% воды (13,14).

Серную мазь получают следующим образом.

Пример 1. В термостатированный при 50°C химический стакан емкостью 250 мл, содержащий 88,72 мл воды очищенной, температура 50°C, вливают при включенной мешалке со скоростью вращения 150 - 200 об/мин сплав 3 г эмульсионного воска и 3 г жира (масла) норки, нагретых до 70 - 75°C. Эмульгируют 15-20 мин, охлаждают до 42-45°C и вливают при включенной мешалке раствор, содержащий 0,03 г цитраля (цигерола), 3 г глицерин, 2 г спирта этилового, 0,2 г нипагина, 0,05 г нипазола. Эмульгируют 15 мин. Охлаждают до комнатной температуры. В охлажденный до комнатной температуры состав вводят порошкообразную серу в соотношении 1:1000 - 1:2 к основе (в зависимости от тяжести заболевания) путем тщательного измельчения и смешивания (12).

Пример 2. Серную мазь получают аналогично примеру 1.

В термостатированный химический стакан содержащий 59,3 мл воды и 10 г глицерина температуры 50 - 55°C, вливают при включенной мешалке со скоростью вращения 150 - 200 об/мин сплав 10 г эмульсионного воска и 10 г жира (масла) норки, нагретых до 70 - 75°C. Эмульгируют 15 - 20 мин, охлаждают до 42 - 45°C и вливают при включенной мешалке раствор 3 г цитраля (цигерола), 2 г отдушки, 0,3 г нипазола, 0,5 г нипагина в 6 г спирта этилового. Эмульгируют 15 мин. Охлаждают до комнатной температуры. В охлажденный до комнатной температуры состав вводят порошкообразную серу в соотношении 1:1000 - 1:2 к основе в зависимости от тяжести заболевания путем тщательного измельчения и смешивания.

Во ХНИХФИ разработана технология приготовления ртутной мази на эмульсионной основе с Na-КМЦ без использования каких-либо пищевых жиров. Основа имеет следующий состав: масла вазелинового 13 частей, парафина 6 частей, эмульгатора № 1-6 частей, Na-КМЦ - 7 частей, воды 73 части. При температуре 60-70°C получают сплав вазелинового масла, парафина и эмульгатора. К водному раствору Na-КМЦ добавляют

металлическую ртуть и диспергируют в ультразвуковом диспергаторе с частотой колебаний 27 кГц в течение 15 мин. Использование ультразвука дает возможность повысить дисперсность шариков ртути до $2,8 \pm 0,4$ мкм в поперечнике (на мельнице Зеемана в жировой среде они обычно имеют размер около 10 мкм). Полученную эмульсию ртути затем смешивают с ранее полученным сплавом в турбомешалке (8000 об/мин). Серая ртутная мазь на эмульсионной основе сохраняет стабильность до 3 лет. Повышение дисперсности металлической ртути влечет за собой повышение активности мази. На этом основании ХНИХФИ правомерно поставлен вопрос об уменьшении концентрации ртути в мази до 10%.

Мазь «Ундецин» (Unguentum «Undecinum»). Ундецином называют мазь, в состав которой входят: ундециленовая кислота $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$ (8%), ундециленовоокислая медь (8%), пирахлорфениловый эфир глицерина $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ (4%) и мазевая основа (80%). Для приготовления мазевой основы 25 частей эмульгатора № 1 ВНИХФИ (натриевые соли серных эфиров спиртов кашалотового жира) при нагревании до $70-75^\circ\text{C}$ смешивают с 70 частями воды до образования сметанообразной массы. Не охлаждая, в нее вносят смесь действующих веществ, тщательно растертую с 5 частями этилцеллозоля. Мазь синего цвета. Применяется при лечении эпидермофитии стоп.

Мазь «Цинкундан» (Unguentum «Zincundanum») по составу близка к ундсцину: ундециленовой кислоты 10%, цинковой соли ундециленовой кислоты 10%, анилида салициловой кислоты 10% и основы 70%, приготовленной с помощью эмульгатора № 1 с этилцеллозоля и МЦ. Назначение мази (она светло-серого цвета) такое же.

Мазь колхаминовая (Unguentum Oolchamini 0,5%). Приготавливается по прописи: колхамин 0,5 части, синтомицин 0,05 части, тимол 0,15 части, эмульгатора №1 26 частей, спирта 6 частей и воды дистиллированной 67,3 части. В аппарат загружают воду, нагревают до 70°C , добавляют эмульгатор и тщательно перемешивают 30 мин. После

этого в аппарат приливают спиртовой раствор остальных компонентов и перемешивают еще 45 мин. Готовая мазь зеленовато-желтоватого цвета. При работе с порошком колхамина и колхаминовой мазью необходимо соблюдать меры предосторожности (список А).

Паста грамицидиновая (Pasta Gramicidini). Готовится по прописи:

2% спиртового раствора грамицидина 98,9 части,

кислоты молочной 40% 5,1 части,

эмульгатора №1 150 частей и

воды дистиллированной 746 частей.

С помощью этого эмульгатора из воды и вазелина легко получается консистентная эмульсия следующего состава: вазелина 60 частей, эмульгатора 10 частей и воды 30 частей. Мазь серная на консистентной эмульсии (Unguentum sulfuratum in emulso consistenti). Приготавливается по прописи: серы очищенной 100 частей, консистентной эмульсии 200 частей.

Приготовление эмульсии. В варочном котле сплавляют вазелин и эмульгатор, добавляют воду температуры 90-95°C и перемешивают в течение 10-15 мин. Скорость вращения мешалки 1400 об/мин. После готовности эмульсии скорость мешалки резко меняют или ставят другую мешалку с числом оборотов 30-50 в минуту. В паровую рубашку опускают воду до охлаждения эмульсии, после чего оставляют ее на сутки для созревания, а на следующий день гомогенизируют. Консистентная эмульсия белого или буровато-белого цвета, мягкая на ощупь, мазеобразная.

Приготовление мази. Сначала растирают в тонкий порошок серу и к ней постепенно примешивают консистентную эмульсию. Перемешивают до однообразного состояния и гомогенизируют. Получается мазь желтого цвета однообразной консистенции (15).

Скипидарная мазь (Unguentum Terebintinae) -20% раствор очищенного скипидара в консистентной эмульсии, получаемой с помощью

эмульгатора Т-2. Скипидар примешивают к основе при непрерывно работающей мешалке до получения гомогенной белой или буровато-белой мази.

Мазь амиказоловая (Unguentum Amycazoli 5%). Приготавливается по прописи: амиказола 5 частей, моноэтилового эфира этиленгликоля (этилцеллозольва) 4,5 части, ланолина безводного 10 частей, эмульгатора Т-2 30 частей, спирта коричневого 0,15 части, буры 1,5 части и воды дистиллированной 48,85 части. В мазевом котле сплавляют ланолин безводный, эмульгатор Т-2 и к сплаву при температуре 70-75°C примешивают водный раствор буры и коричневый спирт. Амиказол растирают с этилцеллозольвом. Полученную пасту небольшими порциями добавляют в охлажденную (до комнатной температуры) основу. Мазь - однородная, густая, сметанообразная масса кремового цвета, со специфическим запахом. Список Б. Хранится в банках оранжевого стекла, (по 50 г) в защищенном от света месте. Применяется при лечении грибковых заболеваний кожи.

Мазь декаминовая (Unguentum Decamini 0,5 aut 1%). Состав (части): декамин - 0,5 (1), эмульгатор Т-2-20, ланолин безводный--5, натрия тетраборат - 0,5 (1), глицерин - 0,5 (1), твин-80-0,3 (0,5), вода - до 100. Эмульгатор и ланолин сплавляют, прибавляют раствор натрия бората (температуры 65-70 °С) и эмульгируют. Декамин тщательно растирают с глицерином и твином-80 и небольшими порциями вводят в охлажденную эмульсионную основу. Мазь - однородная масса кремового цвета. Список Б. Упаковка и хранение аналогичны таковым амиказоловой мази. Применяется при кандидамикозах и молочнице рта.

Приготовление основы и мази. При работе с цинковым эмульгатором стадии приготовления основы и самой мази сливаются. Например получение 10% цинковой мази, по прописи:

цинка окиси 10%,

турбинного масла 30%,

эмульгатора 5%,

воска 2%.

воды 53%.

Воск, турбинное масло и эмульгатор нагревают до полного расплавления. Массу переносят в лопастный смеситель, дают остыть примерно до 50°C и затем небольшими порциями при непрерывном помешивании прибавляют воду. Каждую новую порцию воды добавляют лишь после того, как предыдущая порция полностью эмульгировалась, что узнают по прилипанию мази к стенкам смесителя и характерному треску. Полученная мазевая основа представляет собой пышную, белого цвета с кремоватым оттенком массу без постороннего запаха, нейтральной реакции. В приготовленную основу добавляют небольшими порциями тонко растертую цинка окись, после чего мазь тщательно перемешивают в течение 30-40 мин. Данная мазь на эмульсионной основе является трехфазной системой, отличаясь от аналогичных жирных мазей весьма высоким содержанием воды. Иногда к этой основе добавляют ланолин в количестве, равном количеству эмульгатора.

Выводы по первой главе:

1. Осуществлен сбор информации о препаратах антикоагулирующего действия. Проведен анализ производителей выпускающих лекарственные формы содержащие в своем составе гепарин.

2. Исходя из вышеизложенного нами выявлено, что ацетилсалициловая кислота находит применение в медицинской практике более 110 лет. Ее антиагрегантное действие стало известно в 1983 году. Учитывая то, что технология получения субстанции гепарина и ее производных является сложным, актуально создание новых оригинальных препаратов на основе салициловой кислоты и внедрение их в медицинскую практику.

3. Изучены основы, применяемые в производстве мази и технология приготовления на их основе

1. Объект и предмет исследования

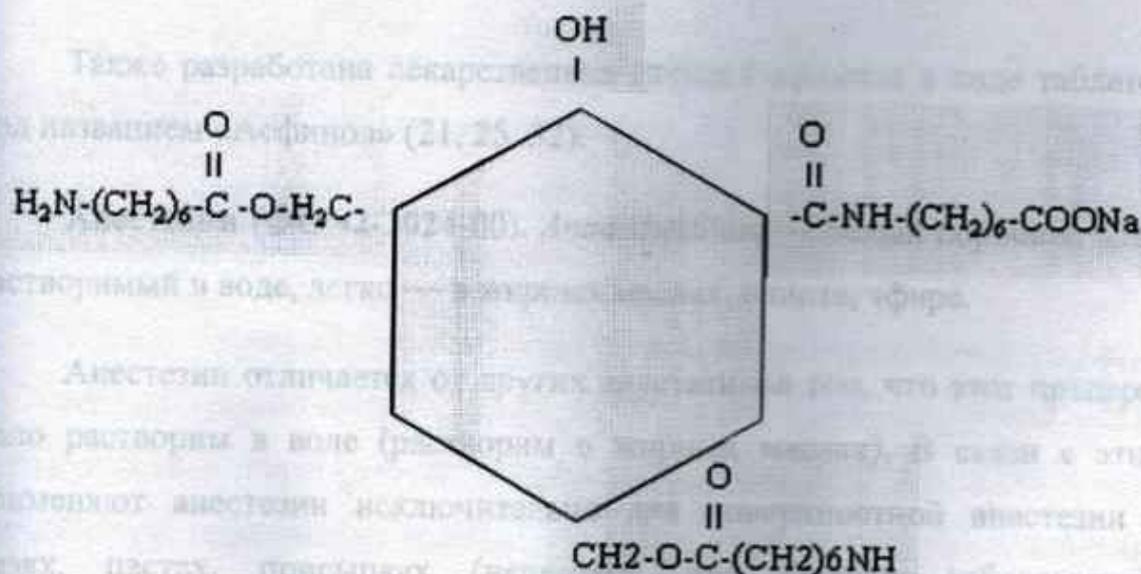
Объектом исследования является “Сафинол” синтезированный учеными института биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз. Предметом исследования является мазь Сафиноловая антикоагулирующего действия.

Сафинол – продукт конденсации салициловой и е-аминоэнантовой кислот, обладает выраженным антикоагулирующим действием. Представляет собой порошок светло-желтого цвета со слабым специфическим запахом, гигроскопичен. Легко растворим в воде, практически не растворим в серном эфире, ацетоне, хлороформе (рис.1).

Рисунок 1.

Сафинол

Химическая структура:



М.в.: 8000-10000

Как показали клинические испытания лекарственной формы «Сафинола» для внутривенного введения, проведенные в НИИ гематологии и переливания крови Ташкентской медицинской академии и Ташкентского института усовершенствования врачей при МЗ РУз, что он обладает выраженным антикоагулирующим действием. При клинических испытаниях препарата Сафинола, выявлены нормализация артериального давления, снижение температуры тела, улучшение показателей свертываемости крови, биохимических и клинических анализов, улучшение самочувствия и нормализации сна, появление аппетита. Наиболее эффективным оказалось введение препарата Сафинола больным с высокой свертываемостью крови. В процессе лечения антикоагулянтом крови Сафинолом выявлена высокая эффективность: полная клиническая выздоровление к концу лечения, отсутствие субъективных жалоб и полное нормализация клинико биохимических. На основании проведенных клинических испытаний в трех клиниках МЗ РУз, препарат антикоагулянт Сафинол можно рекомендовать к применению в практической медицине (8,9,10).

Также разработана лекарственная форма Сафинола в виде таблеток под названием «Асфинол» (21, 25, 32).

Анестезин (ФС 42-3024-00). *Anaesthesinum* — белый порошок, мало растворимый в воде, легко — в жирных маслах, спирте, эфире.

Анестезин отличается от других анестетиков тем, что этот препарат мало растворим в воде (растворим в жирных маслах). В связи с этим применяют анестезин исключительно для поверхностной анестезии в мазях, пастах, присыпках (например, при кожных заболеваниях, сопровождающихся сильным зудом), в суппозиториях ректальных (при поражениях прямой кишки), а также назначают внутрь в порошках при болях в желудке, рвоте.

Белый кристаллический порошок без запаха, слабогорького вкуса; вызывает на языке чувство онемения. 1 г бензокаина растворим в 2500 мл воды, 5 мл этанола, 4 мл эфира, 2 мл хлороформа, в жирных маслах (от 30 до 50 мл), в разведенной соляной кислоте. Молекулярная масса 165,19.

Анестезин трудно растворим в воде, в связи с этим данный препарат не вводится в виде инъекций. Широкое распространение получили Анестезин мазь и присыпка для снятия зуда при крапивнице, разнообразных заболеваниях кожи, а также для обезболивания язвенной и раневой поверхности. Применяют 5-10% мази Анестезин, присыпки или готовые лекарственные препараты, такие как Ампровизоль, Меновазин и другие.

Бензилникотинат (ФС 42-2160-84). Это бензиловый эфир никотиновой кислоты. Он представляет собой активное вещество, усиливающее приток крови к коже. Бензилникотинат стимулирует выделение тепла и кровообращение кожи, входит в состав косметических антицеллюлитных средств и лечебных препаратов.

Свойства. Бензилникотинат – это прозрачная жидкость бесцветная или желтого цвета, обладающая характерным запахом. Он хорошо растворяется в бензиловом, метиловом и этиловом спиртах и хлороформе. Практически не растворяется в воде.

Наряду с гепарином и бензокаином бензилникотинат является одним из главных компонентов гепариновой мази, которая препятствует образованию и способствует рассасыванию тромбов. Бензилникотинат способствует наилучшему всасыванию гепарина, расширяя поверхностные сосуды.

Применение. Применение бензилникотината показано при варикозном расширении вен и осложнениях в виде мигрирующих тромбов и тромбофлебита поверхностных вен, при тромбофлебитах

преимущественно поверхностных вен, при посттравматических гематомах суставных и мышечно-сухожильных тканей, при тендовагинитах, вывихах и травмах суставов с разрывом или растяжением связок, при тромбозах геморроидальных вен, при воспалении вен, вызванном внутривенными инъекциями, при повреждениях и спортивных травмах, ушибах, отеках и посттравматических подкожных гематомах.

Глицерин дистиллированный (ГОСТ 6824-96). Прозрачная, бесцветная сиропообразная жидкость сладкого вкуса без запаха. Гигроскопичен. Смешивается с водой и 95% спиртом во всех отношениях, очень мало растворим в эфире, практически нерастворим в жирных маслах. Применяют в качестве растворителя для некоторых лекарственных веществ. Глицерин входит в состав ряда официальных мазей и паст.

Вазелин медицинский (ФС 42-2456-97). Однородная тянущаяся нитями мазеобразная масса без запаха, от белого до желтого цвета. При намазывании на стеклянную пластинку дает ровную, не сползающую пленку. При расплавлении дает прозрачную жидкость со слабым запахом парафина или нефти.

Стеариновая кислота (ТУ 10-04-02-83-91). По химическим свойствам стеариновая кислота - типичный представитель алифатических карбоновых кислот. Стеариновая кислота входит в состав глицеридов всех животных жиров и растительных масел, встречается в некоторых видах нефти.

Фармакопейная стеариновая кислота широко применяется в фармацевтической промышленности. В косметической промышленности стеариновая кислота используется в качестве структурообразующего и эмульгирующего компонента в кремах.

Стеариновая кислота существует в виде кристаллов белого цвета, не растворима в воде.

Стеариновая кислота придает мылу матовость и твердость. В косметических смесях используется как эмульгатор, загуститель, стабилизатор эмульсий. Перед добавлением в смесь, стеаринку необходимо растворять с маслами. Температура плавления 70 градусов.

Воздействие на кожу: смягчает, успокаивает, разглаживает кожу. Делает кожу шелковистой. Полезна для сухой кожи, т.к. улучшает барьерные свойства кожи, удерживает влагу. Не рекомендуется для жирной кожи, т.к. может спровоцировать возникновение комедонов.

Стеариновая кислота используется при изготовлении бальзамов для губ, кремов, лосьонов, масляных плиток, мыла.

Рекомендуемая концентрация:

В кремах/эмульсиях 2-5 %.

В мыле 5-10 %.

Стеариновую и пальмитиновую кислоты используют в косметике, в качестве эмульгаторов, стабилизаторов и загустителей. В кремах содержание этих кислот составляет 2-5%. Применение этих кислот в кремах очень актуально для сухой и обветренной кожи, для защиты кожи от ветра и мороза. Они снимают зуд и раздражение, повышают эластичность и гидратацию. А стеариновая кислота – является эмоментом, фиксируется в роговом слое, придавая коже гладкость и мягкость.

Стеариновая кислота в основном производится из животных жиров. Кроме того, она содержится в растениях, например в плодах какао, соевых бобах, в пальмовом масле.

Она очень стабильна при хранении. Большая часть потребленной стеариновой кислоты обращается в олеиновую кислоту. Стеариновая кислота используется в изготовлении маргаринов, при добавлении жиров в тесто, как кремовая основа выпечки. В косметологии она широко используется при изготовлении кремов и декоративной косметики, а также для твердости мыла.

Действие:

- натуральный загуститель эмульсий
- улучшает консистенцию кремов
- обладает легким эмульгирующим действием
- стабилизирует эмульсии
- часто используется совместно с другими эмульгаторами
- образует эмульсию при использовании с ксантаном
- придает мягкость и прохладное ощущение коже
- увеличивает твердость и придает матовость мылу

Масло подсолнечное (ГОСТ 4492:2005). Прозрачная маслянистая жидкость от светло-желтого до желтого цвета. Запах слабый, своеобразный, вкус маслянистый.

Эмульгатор №1 (ФС 42-3821-99). (lanette SX)



Химическое название: цетеариловый спирт, лаурилсульфат натрия, натрия цетеарил сульфат.

Описание: Вещество в виде чешуек белого цвета со слабым специфическим запахом. Продукт используется в

качестве анионной самоэмульгирующей базы для производства косметических и фармацевтических кремов и эмульсий типа "масло-вода".

Нипагин (ФС 42-1460-89, НД 42-7043-97) - метиловый эфир параоксибензойной кислоты. Белый кристаллический порошок, малорастворимый в воде (0,25% при 20 °С), растворимый в спирте. Это ценный консервант, безвредный и дающий результаты уже в концентрации 0,05%. Применяется в концентрации до 0,25%. Бактерицидность выше, чем фенола, в 2,6 раза.

Нипазол (ВФС 42-2079-91) - пропиловый эфир параоксибензойной кислоты. Растворимость в воде 0,03%. Бактерицидность превышает таковую фенола в 15 раз. Ввиду трудной растворимости рекомендуется применять 0,07% раствор смеси из 7 частей нипагина и 3 частей нипазола как весьма эффективный и надежный консервант.

Вода очищенная (ФС 42-0511-2002). Бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса. Получают воду, очищенную методами дистилляцией, ионным обменом, обратным осмосом, комбинацией этих методов или другим способом. Применяют для приготовления лекарственных средств.

2. Метод и методика исследования.

При выполнении диссертационной работы были использованы физические и физико-химические методы анализа. Так, рН водного извлечения Сафиноловой мази определяли потенциометрическим способом согласно ГФ XI, вып. 1, с. 113; непосредственно в пробе препарата.

Методика определения рН водного извлечения мази.

5 г препарата тщательно взбалтывают с 50 мл очищенной воды, нагретой до температуры (50-60)°С. После 3 -х кратной фильтрации через

фильтр (ТУ 6-09-1678-86) величину рН полученной водной вытяжки измеряют потенциометрически.

Устойчивость мази Сафинола определяли методом термостатирования при температуре 40 ± 2 °С в течение 6 ч. по ГФ IX, С.277-278 (4).

Методика определения
20 г препарата нагревают в закрытом бюксе диаметром 40-45 мм в термостате при температуре 40 ± 2 °С в течение 6 ч. Допускается незначительное нарушение однородности в виде выделения капель воды. После охлаждения и перемешивания мазь должен принимать первоначальный вид.

Потерю в массе при высушивании определяли по ГФ XI, вып.1, С. 176 (5).

Методика определения

Точную навеску препарата помещают в предварительно высушенный и взвешанный бюкс и сушат до постоянной массы. Если высушивание проводилось при нагревании, открытый бюкс вместе с крышкой помещают в эксикатор для охлаждения на 50 мин, затем закрывают крышкой и взвешивают. Первое взвешивание проводят после сушки в течение 2 ч. Последующие взвешивания проводят после каждого часа дальнейшего высушивания.

Подлинность анестезина определяли по цветной реакции.

Методика определения
2,0 г мази помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл 2% раствора кислоты хлористоводородной, нагревают на водяной бане при перемешивании до расслоения, охлаждают и фильтруют через бумажный фильтр (ТУ 6-09-1678-95). К 2 мл фильтрата прибавляют 3 капли 0,1 М раствора натрия нитрита и взбалтывают; полученный раствор приливают к 3 мл щелочного раствора β -нафтола; появляется оранжево-красное окрашивание (анестезин).

Количественное определение анестезина проводили методом титрования.

Методика определения

Около 2,5 г (точная навеска) препарата помещают в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл 2% раствора кислоты хлористоводородной, нагревают на водяной бане до расслоения, и тщательно взбалтывают в течение 3 мин. Затем колбу с содержимым охлаждают до температуры от 0 до 5°C, прибавляют 1 г калия бромида, 4 капли индикатора тропеолина 00 и медленно титруют 0,1 М раствора натрия нитрита. Примерно за 1 мл до эквивалентного количества до перехода фиолетовой окраски в зеленую.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,01652 г $C_9H_{11}NO_2$ (анестезина).

Выводы по второй главе:

1. Таким образом, при выполнении диссертационной работы в качестве основных действующих веществ, входящих в состав разработанной нами мази были использованы: сафинол, анестезин и бензилникотинат; в качестве вспомогательных веществ: вазелин, подсолнечное масло, эмульгатор №1, глицерин, стеариновая кислота, нипагин, нипазол и вода очищенная.

2. При определении физико-химических и технологических показателей мази использовали физические и физико-химические методы анализов.

Вспомогательные вещества					
Бензилникотинат	0,08	0,08	0,08	0,08	
Глицерол (глицерин)					
анестезин(ая)	15	15	15	15	10

ГЛАВА III. Разработка технологии получения Сафиноловой мази и определение ее физико-химических и технологических свойств

1. Разработка технологии получения Сафиноловой мази

Нами были проведены исследования по изучению состава гепариновой мази ввозимых в республику из зарубежных стран. Было отмечено, что составы гепариновой мази производимых разными производителями стран СНГ почти одинаковые. Разница лишь в том что, для получения эмульсионной основы были использованы растительные масла различного происхождения (персиковое, подсолнечное, кукурузное и др.). Гепариновая мазь также ввозится и из Китая. Для изготовления мази, им в качестве эмульгатора используются безводный ланолин и натрий лаурил сульфат (табл. 1).

Таблица 1.

Сведения о составе гепариновой мази производимых разными производителями

№	Наименование компонентов	Производители				
		Нижфарм (гр.) (государство)	Бельмед препарат (гр.)	Алтай-витамины (гр.)	Зеленная дуброва (гр.)	Китай (гр.)
1	Гепарин натрия	0,0833	0,0833	0,0833	0,0833	0,085
2	Бензокаин (Анестезин)	4	4	4	4	
	Вспомогательные вещества					
3	Бензилникотинат	0,08	0,08	0,08	0,08	
4	Глицерол (Глицерин дистиллированный)	15	15	15	15	10

5	Вазелин	6	6	6	6	
6	Стеариновая кислота (Стеариновая кислота 50)	5	5	5	5	12
7	Персика масло (Масло персиковая)	5				
8	Подсолнечное масло (рафинированное дезодорированное)		5			
9	Масло кукурузного рафинированного			5	5	
10	Эмульгатор №1	5	8	8	8	
11	Натрия лаурил сульфат					1 мл
12	Ланолин					6
13	Сорбиновая кислота					0,3
14	Нипагин	0,15	0,15	0,15	0,148	
15	Нипазол	0,05	0,05	0,05	0,048	
16	Вода (Вода очищенная)	до 100 гр	до 100 гр	до 100 гр	до 100 гр	До 100

Исходя из вышеизложенного, мы сочли нужным приготовить сафиноловую мазь также на эмульсионной основе (27, 28) и в том же составе аналогично гепариновой мази, для того чтобы достичь ожидаемого терапевтического эффекта (табл. 2).

Способ введения лекарственных веществ проводили по правилам ГФ XI издания, т.е. учитывали их растворимость в воде или других растворителях.

Таблица 2.

Состав сафиноловой мази на основе субстанции Сафинола

№	Наименование ингредиентов	Вес в гр.
1.	Субстанция Сафинола (ВФС 42 -)	0,085
2.	Анестезин (ФС 42-3024-00)	4
3.	Бензилникотинат (ФС 42-2160-00)	0,08
4.	Глицерин дистиллированный (ГОСТ 6824-96)	15
5.	Вазелин медицинский (ФС 42-2456-97)	6
6.	Масло подсолнечного рафинированного	5
7.	Эмульгатор №1	8
8.	Нипагин	0,15
9.	Нипазол	0,05
10.	Стеарина косметического	5
11.	Воды очищенной	До 100

Технология приготовления

В горячую ступку наливают нагретую до 70-75°C воду, добавляют эмульгатор и тщательно перемешивают до образования сметанообразной массы. К полученной массе вливают раствор нипагина в глицерине, водный раствор нипазола и раствор анестезина в сплаве вазелина, масла, бензилникотината и стеариновой кислоты и эмульгируют. К полученной массе добавляют растворенный в небольшом количестве воды Сафинол и тщательно перемешивают.

Получают однородную мазь, густой, сметанообразной массы, молочно-желтоватым оттенком цвета, со слабым специфическим запахом. Мазь легко наносится на кожу.

2. Определение физико-химических и технологических свойств

Сафиноловой мази

Нами были изучены следующие физико-химические и технологические свойства мази:

1. Определение рН водного извлечения мази.

5 г препарата тщательно взбалтывали с 50 мл очищенной воды, нагретой до температуры $(50-60)^{\circ}\text{C}$. После 3 -х кратной фильтрации через фильтр (ТУ 6-09-1678-86) величину рН полученной водной вытяжки измеряли потенциометрическим способом (ГФ XI, вып. 1, с. 113) (5).

2. Определение термостабильности мази

20 г препарата нагревали в закрытом бюксе диаметром 40-45 мм в термостате при температуре $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение 6 ч. Нарушение однородности мази не было обнаружено (ГФ IX, С.277-278) (4).

3. Потеря в массе при высушивании

Около 5г препарата (точная навеска) помещали в предварительно высушенный и взвешенный бюкс с диаметром 40 мм и высотой 60 мм и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 часа. Затем бюкс помещали в эксикатор для охлаждения на 50 мин и взвешивали (ГФ XI, вып.1, С. 176) (5).

Полученные результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3.

Результаты определения физико-химических и технологических свойств Сафиноловой мази

Показатели			
Описание	рН водного извлечения	Термическая устойчивость $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 6 ч.	Потеря в весе при высушивании, %
однородная мазь, густой сметанообразной	$6,5 \pm 0,02$ Потенциометри-	Устойчив	57 ± 2

массы, с молочно-желтоватым оттенком цвета, со слабым специфическим запахом	чески		
---	-------	--	--

Потерю в массе при высушивании определяли по ГФ XI, вып.1, С. 176 (5).

Методика определения

Точную навеску препарата помещают в предварительно высушенный и взвешанный бюкс и сушат до постоянной массы. Если высушивание проводилось при нагревании, открытый бюкс вместе с крышкой помещают в эксикатор для охлаждения на 50 мин, затем закрывают крышкой и взвешивают. Первое взвешивание проводят после сушки в течение 2 ч. Последующие взвешивания проводят после каждого часа дальнейшего высушивания.

Подлинность анестезина определяли по цветной реакции.

Методика определения

2,0 г мази помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл 2% раствора кислоты хлористоводородной, нагревают на водяной бане при перемешивании до расслоения, охлаждают и фильтруют через бумажный фильтр (ТУ 6-09-1678-95). К 2 мл фильтрата прибавляют 3 капли 0,1 М раствора натрия нитрита и взбалтывают; полученный раствор приливают к 3 мл щелочного раствора β -нафтола; появляется оранжево-красное окрашивание (анестезин).

Количественное определение анестезина проводили методом титрования.

Методика определения

Около 2,5 г (точная навеска) препарата помещают в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл 2% раствора кислоты хлористоводородной, нагревают на водяной бане до расслоения, и тщательно взбалтывают в течение 3 мин. Затем колбу с содержимым охлаждают до температуры от 0 до 5°C, прибавляют 1 г калия бромида, 4 капли индикатора тропеолина 00 и медленно титруют 0,1 М раствора натрия нитрита. Примерно за 1 мл до эквивалентного количества до перехода фиолетовой окраски в зеленую.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,01652 г $C_9H_{11}NO_2$ (анестезина).

3. Фармакологическое исследование Сафиноловой мази.

Нами изучена сравнительная острая токсичность сафиноловой мази по сравнению с гепариновой мазью.

Опыты проводились на лабораторных мышах, массой от 18,0 до 22,0 гр. Для этого, мы выстрижили спинную часть мышей от шерсти с размером площади 1 см², затем на очищенное место наносили сафиноловую мазь в количестве 0,5; 0,75 и 1,0 г.

Обследование проводилось в лаборатории, в течение 2 дней и 14 дней в условиях вивария, данные приводятся в таблице 4.

Таблица 4.

Результаты острой токсичности сафиноловой и гепариновой мази в опытах на мышах

Препарат	Наносимая доза мази (в гр.)	Количество животных в группе	Состояние животных	
			В условиях лаборатории (2 дн.)	В условиях вивария (14 дн.)
Мазь гепариновая	0,5	6	Отрицательных реакций не выявлено	Отрицательных реакций не выявлено
	0,75	6	то же	то же
	1,0	6	то же	то же
Мазь	0,5	6	Отрицательных	Отрицательных

сафиноловая поверхности			реакций не выявлено	реакций не выявлено
	0,75	6	то же	то же
	1,0	6	то же	то же

Наблюдения за состоянием животных проводили в условиях лаборатории в течение 2-х дней и в условиях вивария 14 дней. За период наблюдения в состоянии животных отрицательных реакций не выявлено.

Также было изучено действие мази на срезанной спинной ране у 18 крыс, массой 165-190 г обоего пола. Хирургическим скальпелем сделали надрез на спинной поверхности длиной 1,5 см и глубиной 1-2 мм затем, крыс разделяли на три группы по 6 шт. В первой группе исследовалось влияние вазелиновой основы. Во второй группы влияние гепариновой мази, в третьей – сафиноловой мази.

Один раз в сутки на протяжении трех дней наносили мазь на рану в объеме 0,75 г. Контрольная группа в эквивалентном количестве получала вазелин. Результаты исследования приводятся в таблице 5.

Таблица 5

Результаты изучений действия мази на раневую поверхность крыс

Препарат	Наносимая доза мази (в гр.)	Количество животных в группе	Состояние животных
			Заживление раны (дни)
Вазелин	0,75	6	на 5-6
Мазь гепариновая	0,75	6	на 3-4
Мазь сафиноловая	0,75	6	на 3-4

Можно сделать вывод о том, что заживление в опытных группах по сравнению с контрольной происходит на 1-2 дня раньше. Затем этот

эксперимент провели на большой группе животных и на другой модели поверхностного воспаления.

С этой целью подопытным крысам в прямую кишку на глубину 2-3 см вводили 25% раствор формалина и тем самым создавали поверхностный проктосигматид. Затем крыс разделяли на три группы. Опытным животным через 3 часа после введения формалина и в дальнейшем дважды в день на протяжении 7 дней вводили опытные образцы гепариновой и сафиноловой мази по 0,5 г. Контрольным животным давали вазелиновую основу. Результаты исследования приводятся в таблице 6.

Таблица 6.

Результаты изучений действия мази на модели поверхностного воспаления у крыс

Препарат	Наносимая доза мази (в гр.)	Количество животных в группе	Состояние животных
Вазелин	0,5	1	Наблюдались болезненные симптомы, сужение ануса, отечность гиперемия, нарушение образования каловых масс и диарея, повышение температуры на 2-2,5°C
		2	То же
		3	То же
		4	То же
		5	То же + выделение гноя
		6	То же + погибла от интоксикации
Мазь гепариновая	0,5	6	Наблюдалось улучшение состояние животных: внешний вид, уменьшилась агрессивность, появился аппетит, подвижность.
Мазь сафиноловая	0,5	6	то же

Выводы фармакологических исследований.

1. Сравнительные и фармакологические и токсикологические исследования гепариновой и сафиноловой мазей, проведенные на базе кафедры фармакологии и клинической фармации ТашФарМИ на лабораторных мышках и крысах обоего пола, показали, что изучаемая сафиноловая мазь оказалась малотоксичной, к тому же она обладает выраженным антикоагулянтным действием и по эффективности не уступает известной гепариновой мази.

2. Сафиноловая мазь усиливает регенерацию при резанных ранах и способствует более быстрому заживлению образовавшейся деструкции-поверхностной раны.

Выводы по третьей главе.

1. Таким образом, чтобы достичь ожидаемого терапевтического эффекта мы сочли нужным приготовить сафиноловую мазь на эмульсионной основе аналогично гепариновой мази.
2. Разработана технология изготовления сафиноловой мази.
3. Определены физико-химические и технологические параметры Сафиноловой мази
4. Изучены фармакологические свойства сафиноловой мази в сравнении с гепариновой мазью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 1

1. В ходе работы над диссертацией изучены информации о препаратах антикоагулирующего действия, мазевых основах, о составе гепариновых мазей разных производителей.

2. Подобран состав основы для приготовления мази Сафинол.

3. Впервые нами разработана технология Сафиноловой мази сложного состава антикоагулирующего действия.

4. Изучены физико-химические и технологические свойства приготовленной мази.

5. Проведено фармакологическое исследование полученной мази.

Таким образом, поставленная во введении цель диссертации достигнута, а исследовательские задачи выполнены.

Список литературы

Список литературы

4. Государственная фармакопея СССР: Вып. 10. - М.: Медицина, 1961. - С. 277-278.

5. Государственная фармакопея СССР: Вып. 11. - 11-е изд., пер. - М.: Медицина, 1967. - С. 113.

6. Государственная фармакопея СССР: Вып. 12. - 12-е изд., пер. - М.: Медицина, 1990. - С. 145-146.

7. Мирзалиева М.М. Изучение препаратов гепарина. - Ташкент, 2001. - 74 с.

8. Мирзалиева М.М., Нисаева Н.Н., Шарифов Э.А., Фрих Л.П. Справочник для технологов лекарств. - Ташкент, 1991. - С. 324-343.

9. Технологические лекарственные формы: Л.М. Колпацкая Т.С., Л.А. Навасова, Ю.В. Зелинзон и др.; - М.: Медицина, 1991. - С. 277-292.

10. Тихонов А.И., Яриных Т.Г. Технологические лекарства. - Харьков, 2002. - 76 с.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

III. Дополнительная литература

I. Нормативно-правовые документы

1. Закон Республики Узбекистан «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности» 25.04.1997 г. п 415- i.
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. Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан №49 «О регулировании импорта готовых лекарственных средств» от 25.02.2011 г.

II. Учебники и учебные пособия:

Основная литература

4. Государственная фармакопея СССР: 9-е изд. - М.: Медицина, 1961.- С.277-278.
5. Государственная фармакопея СССР: Вып.1. -11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987.- С. 113.
6. Государственная фармакопея СССР: Вып.2. -11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1990.- С.145-146.
7. Миралимов М.М. Йигинди препаратлар технологияси. Тошкент-2001 - 343 б.
8. Миралимов М.М., Нишанов Н.Н., Назарова З.А., Фрик Л.П. Справочник по технологии лекарств. Ташкент.-1991. С.124-145.
9. Технология лекарственных форм: Т.1 / Кондратьева Т.С, Л.А.Иванова, Ю.И. Зеликсон и др; -М.: Медицина, 1991., -С.277-312.
10. Тихонов А.И., Ярных Т.Г. Технология лекарств.- Харьков.-2002.- 704с.

III. **Дополнительная литература**

11. Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. — Киев: Здоров'я, 1989. — 240 с.
 12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Издание XV. — Москва: Новая Волна, 2005. — С. 474-497.
 13. Миралимов М.М., Назарова З.А., Фрик Л.П. Справочник фармацевта по технологии лекарств. Тошкент, 1991 й.
 14. Назарова З.А., Назиров З.Н., Туреева Г.М., Назарова Д.Н. Провизор-технологлар учун дори турлари технологиясидан кўлланма. Тошкент, 1991 й.
 15. Синев Д.Н., Марченко Л.С., Синёва Д.Т. Справочное пособие по аптечной технологии лекарств. Изд. 2-е, перераб. и доп. - СПб.: 2001. С. 96-106.
 16. Тенцова А.И. Справочник фармацевта. М. 1981 й.
 17. Ўзбекистон Республикасида фармацевтика фаолияти (Хукукий, меърий хужжатлар ва маълумотлар тўплами). - Тошкент: Ибн Сино, 2003. Китоб 3.
 18. Чазов Е. И., Лакин К. М., Антикоагулянты и фибринолитические средства, М., 1977.
 19. Guex J.J. Thrombotic complications of varicose veins: A literature review of the role of superficial venous thrombosis // Dermatologic surgery. — 1996. — V. 22. — № 4. — P. 394-405.
- ### IV. **Статьи из научных журналов:**
20. Ибрагимова М.Я., Мухамедова М.Р. Упрощение разрешительной процедуры на рекламные материалы в Республике Узбекистан // Фармацевтический вестник Узбекистана. — 2012. — №4. — С.11-16.
 21. Камиллов М.Х., Мамасолиева Ш.А, Худойбердиев М.А. / Асфинол таблеткаларини тўғридан-тўғри пресслаш усули билан олиш

имкониятларини ўрганиш // мат. науч.-практ. конф. – Тошкент, 2008. – С. 144-145.

22. Лакин К. М. [и др.], //Фармакология и токсикология. – 1981, - № 4, С. 484-93.

23. Лакин К. М. [и др.], //Фармакология и токсикология. – 1982. - № 6. С. 89-101.

24. Мамасолиева Ш.А., Худойбердиев М.А., Камиллов М.Х. / Антикоагулянт крови – Сафинол // мат. науч.-практ. конф. – Тошкент, 2008. – С. 426

25. Мамасолиева Ш.А., Худойбердиев М.А., Камиллов М.Х. / Количественный анализ сафинола в таблетках Асфинол 0,3 методом УФ спектрофотометрии // мат. науч.-практ. конф. – Тошкент, 2008. – С. 350-351.

26. Никонов В.В., Курсов С.В./ Механизм действия антикоагулянтов и перспективы клинического применения ривароксабана — первого эффективного ингибитора фактора Ха с возможностью энтерального введения (краткий литературный обзор)// Медицина неотложных состояний. -2011. -№ 3. -С.34-36.

27. Худойбердиев М., Абдуллаев И.Б. / Получение новой мази на основе Сафинола // тез. докл. «Актуальные вопросы медицины» II Международная науч.-практ. конф. Баку, 2013. – С. – 115.

28. Худойбердиев М., Эргашев Х.Ш., Абдуллаев И.Б. / Создание лекарственных форм антикоагулирующего действия на основе субстанции Сафинола // тез. докл. Фармакология, фармацевтическая технология и фармакотерапия в обеспечении активного долголетия, I Международная науч.-практ. конф. Киев, 2013. – С. – 44-45.

29. Худойбердиев М.А., Калинская Л.Л., Салихов Ш.И. Антикоагулянтный раствор. Патент РУз №1АР 02825 от 22.08.2005 г.

in colorectal surgery patients // Diseases of the Colon & Rectum. — 2006. — V. 49, № 10. — P. 1620-1623.

30. Худойбердиев М.А., Калинская Л.Л., Салихов Ш.И. Полиметиленаминосалицилат в качестве антикоагулянта крови и способ его получения. Патент РУз №1АР 02452 от 24.06.2004 г.
31. Худойбердиева Г.И., Мамасолиева Ш.А. / Результаты клинических испытаний антикоагулянта крови сафинола. // тез.докл. научной конф. Молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвящ. памяти акад. АН РУз Юнусова С.Ю. Ташкент, ИХПС АН РУз, 17.03.2011 г., с. 30
32. Янги антикоагулянт «Асфинол» таблеткасининг ўткир захарлигини аниқлаш /Алиев Х.У., Мамасолиева Ш., Камиллов М.Х., Худойбердиев М.А. // мат. науч.-практ. конф. – Тошкент, 2008. – С. 425
33. Alberts S.R., Bretscher M., Wiltsie J.C. et al. // Thrombosis Related to the Use of L-Asparaginase in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: a Need to Consider Coagulation Monitoring and Clotting Factor Replacement // *Leukemia & Lymphoma*. — 1999. — V. 32, № 5–6. — P. 489-496.
34. Alikhan R., Cohen A.T., Combe S. et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study // *Archives of Internal Medicine*. — 2004. — V. 164, № 9. — P. 63-68.
35. Andes D.R., Urban A.W., Acher Ch.W., Maki D.G. Septic thrombosis of basilic, axillary, and subclavian veins caused by a peripherally inserted central venous catheter // *American Journal of Medicine*. — 1998. — V. 105. — P. 446-450.
36. Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest*. — 2004. — V. 126 (3 Suppl.). — 204S-233S.
37. Bergqvist D. Venous thromboembolism: a review of risk and prevention in colorectal surgery patients // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2006. — V. 49, № 10. — P. 1620-1628.

38. Cushman M., Kuller L.H. // Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis // *JAMA*. — 2004. — V. 292. — P. 1573-1580.
39. De Swiet J., Wells A.L. Nephrotic Syndrome Associated with Renal Venous Thrombosis and Bronchial Carcinoma // *British Medical Journal*. — 1957. — V. 161(5031). — P. 1341-1343.
40. Decousus H., Leizorovicz A., Parent F. et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group // *New England Journal of Medicine*. — 1998. — V. 338, № 7. — P. 409-415.
41. Durbec O., Viviani X., Potie F., et al. Lower extremity deep vein thrombosis: a prospective, randomized, controlled trial in comatose or sedated patients undergoing femoral vein catheterization // *Critical Care Medicine*. — 1997. — V. 25. — P. 1982-1985.
42. Emmerich J. Infection and venous thrombosis // *Pathophysiology of Haemostasis & Thrombosis*. — 2002. — V. 32, № 5-6. — P. 346-348.
43. Eriksson B.I., Borris L.C., Dahl O.E. et al. A Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, Rivaroxaban (BAY 59-7939), for Thromboprophylaxis After Total Hip Replacement // *Circulation*. — 2006. — V. 114. — P. 2374-2381.
44. Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty // *New England Journal of Medicine*. — 2008. — V. 358. — P. 2765-2775.
45. Escher R. Extensive venous thrombosis following administration of high-dose glucocorticosteroids and tranexamic acid in relapsed Evans syndrome // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. — 2008. — Vol. 19. — Issue 7. — P. 741-742.
46. Gallus A.S., Baker R.I., Beng H.C. et al. Consensus guidelines for warfarin therapy. Recommendations from the Australasian Society of

Thrombosis and Haemostasis // *Medical Journal of Australia*. — 2000. — V. 172. — P. 600-605.

47. Graff J., Hentig N., Misselwitz F. et al. Effects of the Oral, Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban on Platelet-Induced Thrombin Generation and Prothrombinase Activity // *Journal of Clinical Pharmacology*. — 2007. — P. 1-9.

48. Hirsh J., Anand S.S., Halperin J.L., Fuster V. // Mechanism of Action and Pharmacology of Unfractionated Heparin // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2001. — V. 21. — P. 1094-1096.

49. Hirsh J., O'Donnell M., Eikelboom J.W. Beyond Unfractionated Heparin and Warfarin: Current and Future Advances // *Circulation*. — 2007. — V. 216. — P. 552-560.

50. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. // Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety // *Chest*. — 2001. — V. 119, № 1. — Suppl. — P. 64S-94S.

51. Johnson B.F., Manzo R.A., Bergelin R.O., Strandness D.E. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: A one-to-six year follow-up // *Journal of Vascular Surgery*. — 1995. — V. 21. — P. 307.

52. Kahn S.R., Ginsberg J.S. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome // *Archives of Internal Medicine*. — 2004. — V. 164. — P. 17.

53. Kubitzka D., Becka M., Voith B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY-59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. — 2005. — V. 78. — P. 412-421.

54. Kubitzka D., Becka M., Zuehlsdorf M., Mueck W. Effects of food, an antacid, and the H₂ antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939

(rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects// *Journal of Clinical Pharmacology*. — 2006. — V. 46. — P. 549-558.

55.Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C. et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty // *New England Journal of Medicine*. — 2008. — V. 358, № 26. — P. 2776-2786.

56.Laux V., Perzborn E., Kubitza D., Misselwitz F. Preclinical and Clinical Characteristics of Rivaroxaban: A Novel, Oral, Direct Factor Xa Inhibitor // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. — 2007. — V. 33. — P. 515-522.

57.Lewis HD, et al. (Aug 1983). «Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study». *New England Journal of Medicine* 309 (7): 396–403.)

58.Mahmut Tobu Omer Iqbal Daniel Fareed // Erythropoietin-Induced Thrombosis as a Result of Increased Inflammation and Thrombin Activatable Fibrinolytic Inhibitor // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. — 2004. — V. 10, № 3. — P. 225-232.

59.May O., Garne E., Mickley H. // Complications of long-term treatment with vitamin K antagonists // *Ugeskrift for Laeger*. — 1990. — V. 152. — P. 17-20.

60.Meissner M.H., Wakefield T.W., Ascher E. et al. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma // *Journal of Vascular Surgery*. — 2007. — V. 46, Suppl. S. — 25S-53S.

61.Merrer J., De Jonghe B., Golliot F. et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2001. — V. 286. — P. 700-707.

62.Mira Y. Sinus Venous Thrombosis Associated with a Nephrotic Syndrome in an Eight-Year-Old Child // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. — 1996. — V. 2, № 2. — P. 142-144.

Oncology — 1996 — № 14 — P. 2751-2759.

63. Nesheiwat F., Sergi A.R. // Deep venous thrombosis and pulmonary embolism following cast immobilization of the lower extremity // *Foot & Ankle Surgery*. — 1996. — V. 35. — Issue 6. — P. 590-594.
64. Noel P., Gregoire F., Capon A., Lehert P. Atrial fibrillation as a risk factor for deep venous thrombosis and pulmonary emboli in stroke patients // *Stroke*. — 1991. — V. 22. — P. 760-762.
65. Nordstrom M., Lindblad B., Anderson H. et al. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study // *British Medical Journal*. — 1994. — V. 308. — P. 891-894.
66. Olson S.T., Bjurk I. Mechanism of action of heparin and heparin-like antithrombotics // *Perspectives in Drug Discovery and Design*. — 1994. — V. 1, № 3. — P. 479-501.
67. Palareti G., Leali N., Coccheri S. et al. Bleeding complications of oral anticoagulant therapy treatment: an inception cohort, prospective collaborative study (ISCOAT) // *Lancet*. — 1996. — V. 348. — P. 423-428.
68. Perzborn E., Strassburger J. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 — An oral, direct Factor Xa inhibitor // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2005. — V. 3, № 3. — P. 514-521.
69. Poelkens F., Thijssen D.H.J., Kersten B. et al. // Counteracting venous stasis during acute lower leg immobilization // *Acta Physiologica*. — 2005. — V. 186. — Issue 2. — P. 111-118.
70. Porter J.M., Moneta G.L. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease // *Journal of Vascular Surgery*. — 1995. — V. 21, № 4. — P. 635-645.
71. Pritchard K.I., Paterson A.H., Paul N.A. et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group // *Journal of Clinical Oncology*. — 1996. — № 14. — P. 2731-2737.

72. Quist-Paulsen P., Næss I.A., Cannegieter S.C. et al. // Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2) // *Haematologica*. — 2009. — V. 95. — Issue 1. — P. 119-125.
73. Ramzi D.W., Leeper K.V. DVT and pulmonary embolism: Part I. Diagnosis // *American Family Physician*. — 2004. — V. 69, № 12. — P. 2829-2836.
74. Ramzi D.W., Leeper K.V. DVT and pulmonary embolism: Part II. Treatment and prevention // *American Family Physician*. — 2004. — V. 69, № 12. — P. 2841-2848.
75. Rectenwald J.E. Vena cava filters: uses and abuses // *Seminars in Vascular Surgery*. — 2005. — V. 18, № 3. — P. 166-175.
76. Reich L.M., Folsom A.R., Key N.S. et al. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2006. — V. 4, № 9. — P. 1909-1913.
77. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men // *New England Journal of Medicine*. — 1997. — V. 336, № 14. — P. 973-979.
78. Shively B.K. Deep venous thrombosis prophylaxis in patients with heart disease // *Current Cardiology Reports*. — 2001. — V. 3. — № 1. — P. 56-62.
79. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation // *Chest*. — 2008. — V. 133, suppl. 6. — 546S-592S.
80. Snow V., Qaseem A., Barry P. et al. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians // *Annals of Internal Medicine*. — 2007. — V. 146, № 3. — P. 204-210.
81. Sorensen H.T., Mellekjaer L., Steffensen F.H. et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary

embolism // *New England Journal of Medicine*. — 1998. — V. 338, № 14. — P. 1169.

82. Stain M., Schonauer V., Minar E. et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2005. — V. 3. — P. 2671.

83. Sorensen H.T., Horvath-Puho E., Pedersen L. et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study // *Lancet*. — 2007. — V. 370, № 9601. — P. 1773-1779.

84. Tasdemira K., Sarlib B., Kayab M.G., Gunebakmaz O. Mobile biatrial thrombus in a patient with mitral stenosis under heparin infusion // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. — 2008. — V. 7. — P. 667-669.

85. Turpie A.G. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2007, 27. — № 6. — P. 1238-1247.

86. Van der Hagen P.B., Folsom A.R., Jenny N.S. et al. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2006. — V. 4, № 9. — P. 1903-1908.

87. Van Dongen C.J., Prandoni P., Frulla M. et al. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome // *Journal of Thrombosis & Haemostasis*. — 2005. — V. 3. — P. 939.

88. Warwick D., Bannister G.C., Glew D. et al. Perioperative low-molecular-weight heparin. Is it effective and safe // *Journal of Bone And Joint Surgery British*. — 1995. — V. 77, № 5. — P. 715-719.

89. Wille-Jorgensen P., Jorgensen L.N., Crawford M. Asymptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of postthrombotic syndrome. A systematic review and meta-analysis // *Thrombosis & Haemostasis*. — 2005. — V. 93. — P. 236.

V. Источники из интернета: // <http://health.ru>

90. Bayer's Novel Anticoagulant Xarelto® now also Approved in the EU [press release]. Leverkusen, Germany, Bayer HealthCare AG; October 1, 2008; Available at <http://www.press.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/4107FE412DC2C1A3C12574D5002C8130?Open&ccm=001>

91. Kakkar A.K. Rivaroxaban (bay 59-7939), Xarelto a possible replacement for warfarin (coumadin, jantoven) // Warfarin Institute of America // <http://www.warfarinfo.com/rivaroxaban.htm>

92. Schreiber D. Deep Venous Thrombosis and Thrombophlebitis // E-Medicine from WebMD. Medcape's Continually Updated Clinical Reference // <http://emedicine.medscape.com/article/758140-overview>

93. Sethna C.B. Renal Venous Thrombosis: Renal Venous Thrombosis — risk factors // http://www.wrongdiagnosis.com/d/deep_vein_thrombosis/book-diseases-20a.htm

94. Tan S.Y., Brown J. Rudolph Virchow (1821–1902): «pope of pathology» // Singapore Medical Journal. — 2006. — V. 47, № 7. — P. 567-568 // <http://www.sma.org.sg/smj/4707/4707ms1.pdf>

95. Theodosis Ch., Feied C.F., Handler J.A. Thrombophlebitis, Septic // E-Medicine from WebMD. Medcape's Continually Updated Clinical Reference // <http://emedicine.medscape.com/article/786526-overview>

96. www.rlsnet.ru.

97. Косенков Н.А., Мизаушев Б.А., Царенко И.А. и др. Патогенез и диагностика хронической венозной недостаточности нижних конечностей с трофическими нарушениями // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2005. — № 5 // <http://www.mediasphera.ru/journals/pirogov/detail/441/6624/>

98. Кохан Е., Заварина И. Острые венозные тромбозы // <http://www.medeffect.ru/phlebolog/angio-0077.shtml>

99. Чернуха Л.М., Никульников П.И., Гуч А.А., Аттеменко М.О. Венозные тромбозы нижних конечностей: возможно ли решение проблемы

сегодня? // Здоров'я України. — 2007. — № 18. — С. 5-7. // <http://health-ua.com/articles/2060.html>