

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК.615.453.64:612.396.175:544.49.(546.73)

УСУББАЕВ Мухаммаджон

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук**

ТАШКЕНТ – 2008

Работа выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

Научный консультант: доктор фармацевтических наук, профессор
Жалилов Хабибулла Каримович

Официальные оппоненты: доктор фармацевтических наук, профессор
Камилов Хусан Масудович
доктор химических наук, профессор
Далимов Даврон Нуманович
доктор технических наук
Сагдуллаев Шамансур Шахсаидович

Ведущая организация: Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт имени А.С.Султанова

Защита состоится «___» _____ 2008 года в «___» часов на заседании специализированного совета Д 087.12.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (100015, г. Ташкент, ул. Айбека, 45).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института.

Автореферат разослан «___» _____ 2008 г.

**Ученый секретарь
специализированного совета Д 087.12.01,
доктор фармацевтических наук, профессор**

М.А.Таджиев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы. Руководством страны уделяется особое внимание обеспечению населения высокоэффективными, безопасными и доступными лекарственными средствами.

Законами Республики Узбекистан «Об охране здоровья граждан» (29 августа 1996 года), «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности» (25 апреля 1997 года) определены законодательные основы лекарственного обращения в стране. Национальной лекарственной политикой Республики Узбекистан определены важнейшие направления организационных и научно-практических мероприятий в области развития фармацевтической отрасли и улучшения лекарственного обеспечения населения.

Одной из важнейших задач отечественной фармацевтической науки является создание эффективных лекарственных средств на основе богатых природных ресурсов Узбекистана и внедрение их в производство, что является важным фактором развития отечественной фармацевтической промышленности и обеспечения лекарственной независимости Республики.

Постановления Президента Республики Узбекистан № ПП 416 от 14 июня 2006 г. «О мерах по поддержке предприятий, производящих лекарственные средства и изделия медицинского назначения» и № ПП 731 от 19 ноября 2007 г. «О модернизации, техническом и технологическом перевооружении предприятий фармацевтической отрасли на период до 2011 года» предопределили дальнейшее развитие предприятий отечественной фармацевтической промышленности. В целях развития отрасли в них, наряду с мерами по поддержке субъектов отечественной фармацевтической промышленности, предусмотрены промышленное освоение местных сырьевых ресурсов, используемых в производстве лекарственных средств и изделий медицинского назначения, обеспечение их надлежащих запасов, внедрение в производство технологий новых оригинальных лекарственных средств, созданных учеными республики, освоение технологий генерических препаратов, входящих в основной список лекарственных средств, а также полное удовлетворение потребности населения в лекарственных средствах.

Исходя из вышеизложенного, создание высокоэффективных, безвредных, импортозамещающих лекарственных средств на основе местного сырья, обеспечение их качества на уровне требований мировых стандартов и внедрение в медицинскую практику является актуальной проблемой фармацевтической науки.

Степень изученности проблемы. Разработка технологии готовых лекарственных форм, в том числе таблеток, является завершающим этапом в создании лекарственных средств. Такие объекты исследования, как инебрин, платекс, мумие, аюстан, конварен, флатерон являются экстрактивными средствами, разработанными отечественными учеными. Исследования по

созданию их таблетированных форм проводились впервые. Ферамид и пиррофер также являются отечественными синтетическими, высокоактивными средствами, таблетированные формы которых созданы на основании наших исследований. Диазолин и анестезин являются генерическими препаратами, выпускаемыми в нескольких лекарственных формах. Таблетированные формы диазолина разработаны впервые, а технология таблеток анестезина усовершенствована. Исследованы гигроскопические свойства субстанций, классифицированы и в зависимости от степени гигроскопичности подобраны соответствующие вспомогательные вещества и технологические приемы.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института (номер государственной регистрации 01910000744) по направлению: «Разработка и усовершенствование технологии таблеток, исследование их качества и биофармация».

Цель исследования. Разработка оптимальной технологии, методов контроля качества и биофармацевтическая оценка высокоэффективных таблетированных лекарственных форм на основе местных природных и синтетических соединений.

Задачи исследования. Для достижения цели поставлены следующие задачи:

- изучить физико-химические и технологические свойства исследуемых лекарственных субстанций;
- разработать оптимальную технологию таблеток инебрина 0,200 г, платекса 0,100 г, аюстана 0,100 г, флатерона 0,100 г, мумие 0,100 г и 0,200 г, конварена 0,250 г, диазолина 0,050 г и 0,100 г, ферамида 0,100 г и 0,500 г, анестезина 0,300 г и пиррофера 0,300 г на основе физико-химических, технологических и биофармацевтических исследований;
- разработать методы контроля качества таблеток инебрина 0,200 г, платекса 0,100 г, аюстана 0,100 г, флатерона 0,100 г, мумие 0,100 г и 0,200 г, конварена 0,250 г, диазолина 0,050 г и 0,100 г, ферамида 0,100 г и 0,500 г, анестезина 0,300 г и пиррофера 0,300 г;
- изучить биофармацевтические свойства рекомендуемых таблеток в опытах *in vitro* и *in vivo*;
- изучить условия хранения и сроки годности разработанных таблеток;
- подготовить и представить в Главное управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз НТД для получения разрешения на медицинское применение и государственную регистрацию разработанных таблеток ;
- разработать необходимую для производства нормативно-техническую документацию и внедрить в практику препараты, разрешенные для использования в медицине.

Объекты и предмет исследования. Объектами исследования являются субстанции инебрин, платекс, флатерон, аюстан, диазолин, мумие, конварен, анестезин, ферамид, пирофер. Предметом исследования являются физико-химические и технологические свойства субстанций и прессуемых масс, разработка технологии и методов контроля качества таблеток на основе перечисленных выше субстанций, их биофармацевтические свойства.

Методы исследования. При исследовании технологических свойств субстанций и испытуемых прессуемых масс, а также качественных показателей таблеток использованы физические, физико-химические и технологические методы. В частности, форма и размер частиц субстанций определены с помощью биологического и электронного микроскопов, предназначенных для кристаллографических определений. Технологические свойства порошкообразных материалов изучены на приборах 545 АК-3, ВП-12 А и др. Физико-механические свойства таблеток исследованы в соответствии с указаниями ГФ XI и другими международно признанными фармакопеями. Для оценки подлинности и количественного определения действующих и сопутствующих веществ использованы ФЭК, СФ, ВЭЖХ, ААХ и другие методы анализа. Биофармацевтические исследования в условиях *in vitro* проводились официальным методом “вращающаяся корзинка”, а в условиях *in vivo* - фармакокинетическими и фармакодинамическими методами.

Основные положения, выносимые на защиту:

- результаты исследований физико-химических и технологических свойств изучаемых лекарственных веществ, в том числе сухих экстрактов из растений;
- особенности подбора вспомогательных веществ при разработке состава и технологии таблеток;
- технологические показатели прессуемых масс; влияние технологических факторов на качественные показатели таблеток: вид и количество подобранных вспомогательных веществ, проводимые технологические методы, остаточная влажность, влияние давления прессования и другие факторы;
- результаты экспериментальных исследований по контролю качества разработанных таблеток; оценка терапевтической эффективности рекомендуемых таблеток в опытах *in vitro* и *in vivo*;
- результаты исследований по установлению сроков годности и условий хранения разработанных таблеток;
- оптимальные составы и технологии рекомендуемых таблеток с высокой биофармацевтической эффективностью.

Научная новизна. На основе всестороннего изучения физико-химических, технологических и биофармацевтических свойств субстанций впервые разработаны научно обоснованные оптимальные технологии таблеток инебрина 0,200 г, платекса 0,100 г, аюстана 0,100 г, флатерона

0,100 г, мумие 0,100 г и 0,200 г, конварена 0,250 г, диазолина 0,050 г и 0,100 г, феррамида 0,100 г и 0,500 г, анестезина 0,300 г и пиррофера 0,300 г а также методы их контроль качества, соответствующие требованиям мировых стандартов.

Изучена гигроскопичность лекарственных субстанций; на основе полученных результатов они были разделены на три группы - с сильными, средними и слабыми влагосорбционными свойствами. С учетом полученных данных разработаны основы создания таблеток, соответствующих требованиям установленных стандартов.

Изучены также биофармацевтические свойства рекомендуемых таблеток в опытах *in vitro* и *in vivo*.

Методами естественного хранения и «ускоренного старения» исследовано влияние факторов окружающей среды на сроки годности и условия хранения разработанных таблеток.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Разработаны технологии 14 дозировок таблеток десяти наименований лекарственных веществ, полученных из природного и синтетического сырья, обладающих высокой биологической активностью.

Проекты Временных Фармакопейных статей и соответствующая НТД на разработанные таблетки представлены в Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз для получения разрешения на медицинское применение.

Разработаны методы контроля качества рекомендуемых 14 дозировок 10 таблетированных лекарственных форм.

В результате технологических, биофармацевтических и экономических исследований показана целесообразность использования МКЦ «Интроцел» в качестве наполнителя в составе таблеток инебрина 0,200 г, платекса 0,100 г, аюстана 0,100 г и конварена 0,250 г.

Для разработанных таблетированных лекарственных форм составлены и апробированы в установленном порядке Государственные стандарты качества – Временные Фармакопейные статьи, фармакопейные статьи и другая НТД.

Получено разрешение на медицинское применение таблеток диазолина 0,050 и 0,100 г, таблеток феррамида 0,100 г, таблеток мумие 0,100 г, которые введены в Государственный Реестр и внедрены в производство. Технология таблеток инебрина 0,200 г, платекса 0,100 г, аюстана 0,100 г, конварена 0,250 г и флатерона 0,100 г, а также методы контроля их качества успешно апробированы в производственных условиях на ОАО «Узхимфарм» и в Научном центре стандартизации лекарственных средств при Ташкентском фармацевтическом институте.

Реализация результатов. В результате проведенных исследований разрешены к применению в медицинской практике, включены в

Государственный Реестр и внедрены в производство следующие лекарственные препараты:

- таблетки диазолина 0,050 и 0,100 г (производитель - ОАО «Фармак», Республика Украина, регистрационный номер Б-250-9531903, РУз 29/08/03);

- таблетки феррамида 0,100 г (производитель - ООО «Darmon», Республика Узбекистан, регистрационный номер 74/763/2, РУз 20/08/04);

- таблетки мумие 0,100 г (производитель - ОАО «Узхимфарм», Республика Узбекистан, регистрационный номер 03/414/3, РУз 18/09/03).

Результаты исследований по получению таблеток феррамида 0,100 и 0,500 г методом прямого прессования и биофармацевтической оценке таблеток феррамида 0,100 г внедрены в учебный процесс на кафедре технологии готовых лекарственных средств Ташкентского фармацевтического института.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 2-ом Российском научном форуме “Санкт-Петербург – Гастро-2000” (Санкт-Петербург, 2000), Международной конференции “Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины” (Минск, 2000); 3-ем Российском научном форуме “Санкт-Петербург – Гастро-2001” (Санкт-Петербург, 2001); научной конференции “Проблемы гомеостаза в патологии системы пищеварения” (Ташкент, 2001); научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвященной 65-летию ТашФарми (Ташкент, 2002); научной конференции “Биоактивные вещества, синтез, изучение и применение”, посвященной 90-летию со дня рождения профессора М.А.Азизова (Ташкент, 2003); научной конференции, посвященной памяти академика С.Ю.Юнусова (Ташкент, 2004); 9 симпозиуме “Химия природных полимеров” (Карачи, Пакистан, 2004); научной конференции “Проблемы создания, синтеза и производства лекарственных средств для ветеринарии” (Самарканд, 2004); 5-ом Российском научном форуме “Санкт-Петербург – Гастро-2004” (Санкт-Петербург, 2004); Республиканской научно-практической конференции “Техносфера, человек и микроэлементы” (Ташкент, 2004); “International workshop on biotechnology commercialization and security” scientific materials (Ташкент, Узбекистан, 2003); “5-ом Международном симпозиуме по химии природных соединений (Ташкент, 2003); научном семинаре специализированного совета Д 087.12.01 Ташкентского фармацевтического института (протокол заседания №3 от 10.10.2007.), расширенном научном семинаре лаборатории природных лекарственных средств и медицинских сорбентов УзНИИХФ имени А.С. Султанова (протокол заседания №22 от 22.01.08), объединенном научном семинаре экспериментально-технологической лаборатории ТОСФАС, лабораторий полифенолов, ФХМИ и биорегуляторов Института биоорганической химии имени академика А.С.Садыкова АН РУз (протокол заседания №1 от 28.01.08).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 18 научных статей, 26 тезисов, 3 учебника и получен 1 предварительный патент.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 246 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 1 главы обзора литературы, 4 глав экспериментальных исследований, заключения, списка использованной литературы и приложений. Диссертация иллюстрирована 35 рисунками, содержит 69 таблиц. Библиографический указатель включает 275 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе диссертационной работы приведен обзор литературы, в котором освещены современное состояние и перспективы развития технологии таблеток, а также факторы, влияющие на процессы их производства и качественные показатели, такие как вспомогательные вещества, технологические методы, связь технологических свойств прессуемых масс с качественными показателями таблеток, а также влияние фармацевтических факторов на биодоступность таблеток. Особое внимание уделено вопросам получения лекарственной формы в виде таблеток на основе фармакологически активных соединений, полученных из лекарственного растительного сырья.

Вторая глава диссертационной работы посвящена характеристике и вопросам изучения физико-химических и технологических свойств биоактивных субстанций, вспомогательных веществ, а также других материалов, использованных в исследованиях. Здесь приведены структурные и эмпирические формулы биологически активных соединений, а также состав экстрактивных препаратов платекса, инебрина, аюстана, флатерона, мумие, конварена, диазолина, ферамида, анестезина и пирофера, их физико-химические, органолептические свойства, строение и размеры частиц, растворимость, гигроскопичность и температура плавления. Основную часть главы представляют результаты изучения технологических свойств субстанций (фракционного состава, сыпучести, коэффициента уплотнения, силы выталкивания таблеток из матричного канала и остаточной влажности). На основании полученных данных обоснованы подбор вспомогательных веществ и выбор технологии таблетирования.

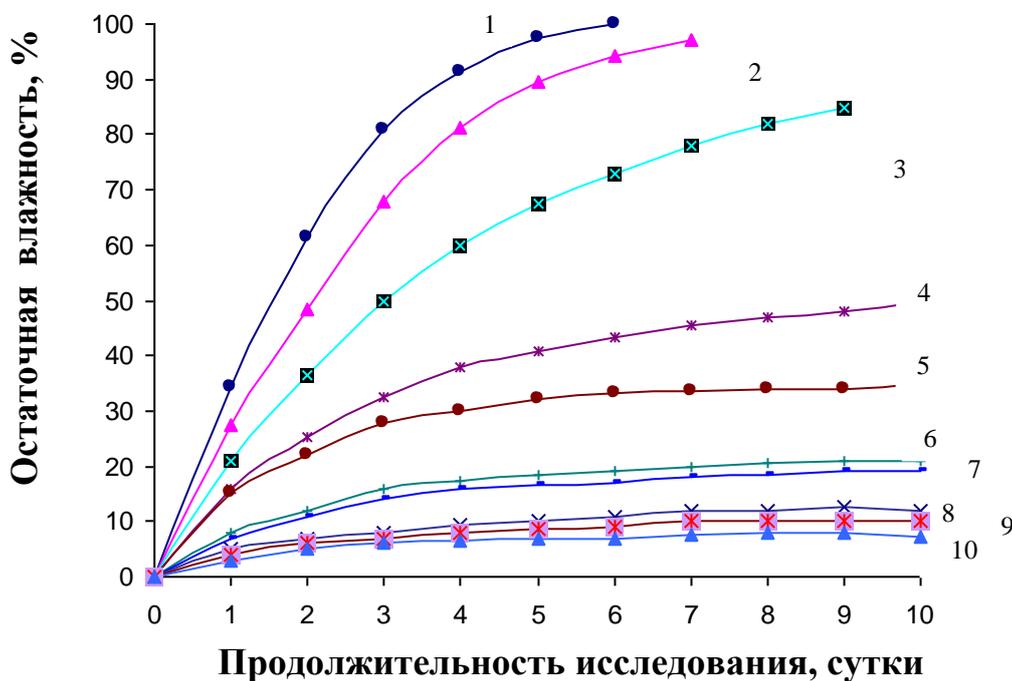
Биологически активные субстанции платекса, инебрина, конварена, аюстана, флатерона – суммарные препараты, полученные из лекарственного растительного сырья, представляют собой аморфные порошки темного цвета, обладающие средней и высокой гигроскопичностью.

В частности, в результате исследования влагосорбционных свойств этих порошков при относительной влажности окружающей среды 58, 79, 90 и 100% установлено, что субстанции мумие, конварена, инебрина, аюстана и

платекса обладают высокой, а флатерон средней степенью гигроскопичности. На рисунке 1 приведена кинетика влагосорбции субстанций при 58% относительной влажности окружающей среды.

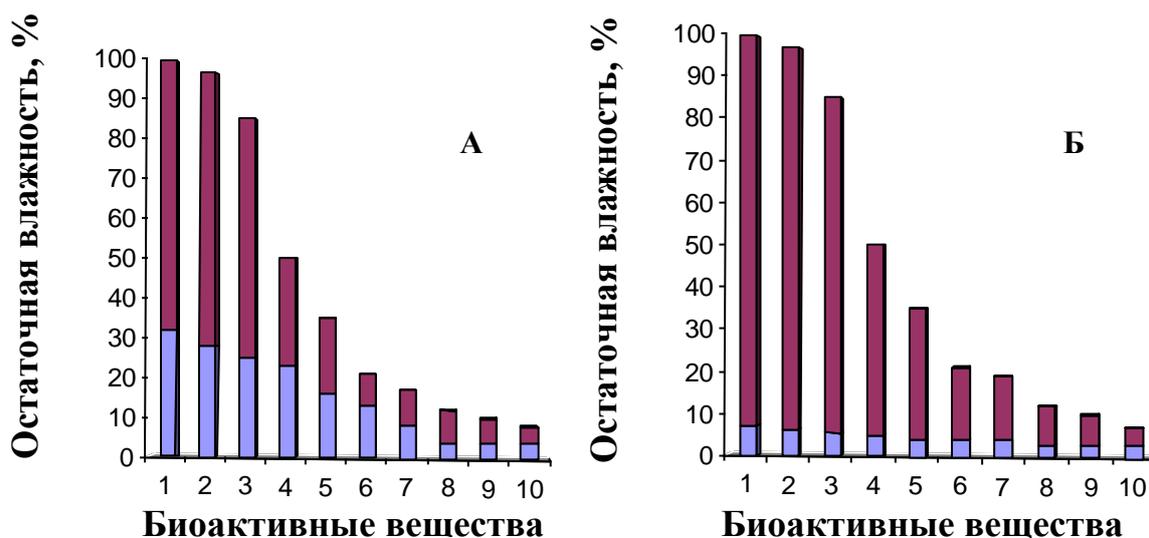
Изучена также кинетика сушки вышеприведенных субстанций при температуре 20, 40, 60 и 80⁰С. В результате проведенных исследований выявлено, что субстанции мумие, конварена, инебрина, аюстана, платекса, обладающие высокой гигроскопичностью, при температуре 20 и 40⁰С не выделяли в достаточном количестве адсорбированную влагу, а при температуре 60 и 80⁰С высвобождали влагу до оптимальной остаточной влажности (2,8-6,3%).

Однако при этом порошки превращались в комочки и глыбы, которые необходимо было вновь измельчать. Оптимальная температура высушивания лекарственных субстанций флатерона и анестезина находилась в пределах 60-80⁰С; в результате высушивания получали сыпучий порошок. Высушивание лекарственных порошков ферамида, диазолина и пиррофера при 20⁰С дало положительные результаты, однако процесс сушки протекал длительно, для его ускорения была подобрана оптимальная температура 60⁰С. На рисунке 2 приведены результаты сушки лекарственных субстанций, предварительно хранившихся при оптимальной влажности среды 58% и температуре 40⁰ и 60⁰ С, до постоянной остаточной влажности.



1-мумие, 2- конварен, 3-инебрин, 4- аюстан, 5-платекс, 6-флатерон
7-анестезин, 8-ферамид, 9-диазолин, 10-пиррофер.

Рис 1. Кинетика влагосорбции исследуемых субстанций при относительной влажности окружающей среды 58%



- предварительная остаточная влага, %
 - остаточная влага после высушивания, %
- 1-мумие, 2- конварен, 3-инебрин, 4- аюстан, 5-платекс, 6-флатерон
7-анестезин, 8-ферамид, 9-диазолин, 10-пирофер.

Рис. 2. Результаты высушивания лекарственных веществ до постоянной остаточной влажности при температуре 40°C (А) и 60°C (Б)

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости уменьшения влагосорбционных свойств приведенных выше субстанций при получении прессуемой массы и таблеток. При сушке остальных субстанций наблюдалось образование сыпучей массы в указанных температурных режимах.

Проведенные исследования показали зависимость технологических свойств биологически активных субстанций от физико-химических, в том числе гигроскопических свойств (таблица 1).

В частности, порошки инебрина, конварена, мумие по показателям фракционных составов на 67,60-85,90% состоят из частиц размером более 250 мкм. Это объясняется повышением адгезивных свойств из-за высокой гигроскопичности изучаемых лекарственных порошков и образованием крупноразмерных конгломератов. В связи с этим они обладают позитивными технологическими свойствами - хорошей сыпучестью, насыпной массой, прессуемостью и уплотняемостью. Порошки инебрина, конварена и мумие обладают неудовлетворительными свойствами по показателям угла естественного откоса и силы выталкивания таблеток из матричного отверстия.

Хотя субстанции платекса, флатерона, аюстана обладают гигроскопическими свойствами, адгезивные свойства у них выражены слабо. Это, в свою очередь, объясняется тем, что они состоят в основном (на 72,80-

96,50%) из частиц размером менее 250 мкм. Последнее отражается и на остальных показателях технологических свойств лекарственных субстанций.

При исследовании субстанций, полученных методом синтеза, было выявлено, что основная масса (84,86-85,54%) диазолина и феррамида состоит из частиц размером менее 250 мкм; анестезин и пиррофер состоят в основном (на 90,0-94,50%) из частиц размером более 250 мкм.

Изученные технологические показатели субстанций диазолина, феррамида, анестезина и пиррофера приведены в таблице 1.

То, что фракционный состав лекарственных порошков инбрина, конварена и мумие в основном (на 67,60-85,90%) представлен частицами крупных размеров, определяет их относительно хорошую насыпную плотность (452,0-795,0 кг/м³), а их гигроскопичность обеспечивает хорошую прессуемость (30,0-50,0 Н) и коэффициент уплотнения (1,9-2,7) и, наоборот, ухудшает показатели сыпучести (0,55-3,55•10⁻³ кг/с), угла естественного откоса (48,0-62,0°) и силы выталкивания таблеток из матричного канала (1,7-3,6 МПа).

Результаты исследования технологических свойств субстанций инбрина, конварена и мумие показали необходимость использования соответствующей комбинации вспомогательных веществ и проведения соответствующих технологических операций для улучшения технологических показателей прессуемых масс, уменьшения их гигроскопичности и получения качественных таблеток.

На основании результатов исследований при разработке технологии таблеток из вышеприведенных субстанций следует обратить внимание на следующие обстоятельства:

- по мере возможности устранить образование вкраплений при изготовлении таблеток из окрашенных субстанций;
- ввиду высокой гигроскопичности лекарственных субстанций принять меры по уменьшению их влагосорбционных свойств и обеспечению достаточной сыпучести после высушивания прессуемой массы при проведении влажного гранулирования;
- использовать соответствующие вспомогательные вещества и технологические операции для улучшения технологических свойств таблетированных масс.

В третьей главе диссертационной работы приведены результаты исследований по разработке оптимального состава и рациональной технологии таблеток.

Создание технологии таблеток - это многостадийный процесс, включающий в себя различные физические, физико-химические, химические и биологические исследования. Поэтому при разработке лекарственной формы в виде таблеток необходимо обосновать физико-химические и технологические свойства лекарственных субстанций, а также, учитывая величину их разовой дозы, подобрать оптимальный состав и рациональную

Таблица 1

Результаты исследования технологических свойств биологически активных субстанций

№	Определяемые показатели и единицы измерений	Полученные результаты										
		платекс	инибрин	конварен	флатерон	аюстан	мумие	диазолин	ферамид	анестезин	пирофер	
1	Фракционный состав, мкм, %											
	+ 1000	-	2,20	25,50	-	-	-	-	-	-	-	-
	- 1000 + 500	3,40	20,10	50,00	1,00	16,40	35,29	0,83	14,19	18,50	55,00	
	- 500 + 250	12,60	45,30	10,40	2,50	10,80	39,21	14,00	0,27	76,00	35,00	
	- 250 + 150	24,00	12,40	5,00	9,10	13,40	10,13	0,28	18,10	5,50	10,00	
	- 150 + 125	25,00	11,60	9,00	78,10	37,00	8,27	18,90	67,44	-	-	
- 125	35,00	8,40	0,10	9,30	22,40	7,20	65,96	-	-	-		
2	Сыпучесть, 10 ⁻³ кг/с	6,00	2,60	0,55	2,18	1,72	3,55	-	9,40	8,65	3,40	
3	Угол естественного откоса, град.	32,00	54,00	62,00	50,50	58,90	48,00	68,00	32,00	30,00	25,00	
5	Насыпная плотность, кг/м ³	740,00	744,00	452,00	610,00	308,00	795,00	298,00	590,00	720,00	380,00	
6	Прессуемость, Н	50,00	30,00	45,00	100,00	40,00	50,00	64,50	54,10	40,00	90,00	
7	Коэффициент уплотнения, К	2,30	2,20	2,70	2,00	7,30	1,90	4,08	2,00	2,70	3,00	
8	Сила выталкивания таблетки из матричного канала, МПа	2,20	1,70	3,60	2,80	2,60	2,00	1,90	3,10	0,90	2,40	
9	Остаточная влажность (70 ⁰ С), %	7,00	5,60	3,00	3,60	5,00	4,80	0,45	0,70	2,00	7,40	

технологии таблеток. При этом также важно учитывать и экономическую целесообразность рекомендуемой технологии, предусматривающую использование местных сырьевых ресурсов, дешевых и доступных вспомогательных веществ, а также простых неэнергоёмких и нетрудоемких технологий, не требующих сложного оборудования. Вместе с тем, рекомендуемые составы и технологии должны обеспечивать качество, отвечающее требованиям мировых стандартов, высокую терапевтическую эффективность разрабатываемых таблеток.

Как известно, получение таблеток методом прямого прессования с использованием необходимых вспомогательных веществ является малостадийным и сравнительно дешевым процессом. Исходя из этого и основываясь на результатах изучения физико-химических и технологических свойств лекарственных субстанций, была исследована возможность получения таблеток методом прямого прессования. При этом субстанции анестезина и феррамида показали ряд положительных технологических качеств (сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная плотность, сила выталкивания таблеток из матричного канала), позволяющих получить из них качественные таблетки методом прямого прессования. Таким образом, были получены таблетки анестезина 0,300 г и феррамида 0,100 и 0,500 г методом прямого прессования с использованием соответствующих вспомогательных веществ. В таблице 2 приведены составы для получения таблеток анестезина 0,300 г, феррамида 0,100 и 0,500 г методом прямого прессования, отвечающие требованиям стандартов.

В таблице 3 приведены качественные показатели таблеток анестезина 0,300 г, феррамида 0,100 и 0,500 г, полученных методом прямого прессования по приведенным выше прописям. Из представленных данных следует, что рекомендуемые составы соответствуют требованиям соответствующих стандартов по качественным показателям.

Таблица 2

Составы для получения таблеток анестезина 0,300 г, феррамида 0,100 г и 0,500 г методом прямого прессования

Ингредиенты	Составы, г		
	Анестезин 0,300	Феррамид 0,100	Феррамид 0,500
Активная субстанция	Анестезин 0,300	Феррамид 0,100	Феррамид 0,500
Твин-80	0,000033	-	-
Картофельный крахмал	0,0300	0,0188	0,0742
Кальция стеарат	-	0,0012	0,0058
Средняя масса	0,3300	0,1200	0,5800

Субстанции инебрина, платекса, аюстана, флатерона, мумие, конварена, диазолина и пирофера обладают некоторыми негативными технологическими свойствами, в частности, из-за высокой гигроскопичности

обладают сильными адгезивными свойствами, низкими показателями насыпной плотности и сыпучести, а также большим углом естественного откоса и высоким коэффициентом уплотнения, требующими применения метода влажного гранулирования для получения качественных таблеток. Поэтому при разработке технологии таблеток на основе этих субстанций были подобраны соответствующие вспомогательные вещества и использован метод влажного гранулирования.

Общеизвестно, что при разработке технологии таблеток методом влажного гранулирования необходимо в первую очередь получить прессуемую массу, обладающую всеми необходимыми технологическими параметрами. Для достижения этой цели предварительно исследуют технологические свойства лекарственных субстанций, а затем подбирают соответствующие вспомогательные вещества с целью улучшения отдельных технологических показателей.

Таблица 3

Качественные показатели таблеток анестезина 0,300 г, феррамида 0,100 г и 0,500 г, полученных методом прямого прессования

Наименование таблеток	Качественные показатели таблеток							
	Внешний вид	Средняя масса и отклонение от нее, г±%.	Типоразмеры		Прочность на		Распадаемость, сек.	Растворимость за 45 мин, %
			высота, мм	диаметр, мм	излом, Н	истирание, %		
Анестезин 0,300 г	Таблетки белого цвета с ровными краями, плоскоцилиндрические	0,335±2,1	3,1	9,0	35,0	98,2	15,3	97,89
Ферамид 0,100 г	Таблетки желтого цвета с ровными краями, плоскоцилиндрические	0,118±4,5	2,1	6,0	40,3	98,0	120,4	98,28
Ферамид 0,500 г	Таблетки желтого цвета с ровными краями, плоскоцилиндрические	0,575±2,9	4,0	11,0	36,3	97,7	80,5	99,36

На сегодняшний день номенклатура вспомогательных веществ, используемых в таблеточном производстве, весьма обширна. Практически с их помощью можно придать многим субстанциям с негативными показателями необходимые положительные технологические свойства.

Однако для подбора вспомогательных веществ затрачивается достаточно много времени, труда и средств. Поэтому при разработке технологии таблеток методом влажного гранулирования подбор вспомогательных веществ и условий грануляции производили с помощью методов математического планирования экспериментов – методом латинских квадратов 4x4 и многофакторным графическим методом оптимизации результатов.

При этом в матрицу планирования экспериментов помещали параметры различных вспомогательных веществ – наполнителей: глюкозы, сахарозы, лактозы, кальция карбоната, МКЦ, МКЦ «Интроцел», МКЦ «Авицел 101», натрия дигидрофосфата и др; связывающих веществ: воды очищенной, сахарного сиропа, гели МЦ, крахмального клейстера и др; в качестве разрыхлителей: картофельного, пшеничного, кукурузного, рисового крахмалов, ультраамилопектина, твина-80, газообразующей смеси, состоящей из натрия гидрокарбоната и виннокаменной кислоты и др.; антифрикционных веществ: стеариновой кислоты, магния стеарата, кальция стеарата, аэросила, талька и других веществ, при использовании которых на основании расчетов возможно регулировать такие основные физико-механические показатели, как прочность на излом и истирание, время полной распадаемости и растворимости, силу выталкивания таблеток из матричного канала. На примере таблеток диазолина 0,050 г были подобраны 6 различных составов для проведения дальнейших исследований (таблица 4).

Таблица 4

Составы, исследованные при получении таблеток диазолина 0,050 г методом влажного гранулирования

Ингредиенты	Составы, г					
	№1	№2	№3	№4	№5	№6
Диазолин	0,0500	0,0500	0,0500	0,0500	0,0500	0,0500
Глюкоза	-	0,0568	-	-	-	-
Кальция карбонат	-	-	-	-	0,0568	-
Лактоза	0,0568	-	-	0,0568	-	-
Сахароза	-	-	0,0568	-	-	0,0568
Картофельный крахмал	0,0120	0,0120	0,0120	0,0120	0,0120	0,0120
Кальция стеарат	0,0012	-	-	-	0,0012	-
Стеариновая кислота	-	0,0012	-	0,0012	-	-
Магния стеарат	-	-	0,0012	-	-	0,0012
Средняя масса	0,1200	0,1200	0,1200	0,1200	0,1200	0,1200

Технологические свойства прессуемых масс указанных в таблице 4 составов приведены в таблице 5.

Таблица 5

Результаты изучения технологических свойств прессуемых масс таблеток диазолина 0,050 г, полученных методом влажного гранулирования

№	Изучаемые показатели и единица измерения	Полученные результаты					
		№1	№2	№3	№4	№5	№6
1	Фракционный состав, мкм, %						
	+ 2500	-	-	-	-	-	-
	- 2500 + 1000	-	2,10	2,60	-	-	2,90
	- 1000 + 500	19,20	17,60	19,50	16,20	18,20	19,30
	- 500 + 250	29,90	32,60	33,80	26,90	31,30	32,90
	- 250 + 125	41,30	38,40	36,90	43,30	38,60	39,10
	- 125	9,60	9,30	7,20	13,60	11,90	5,80
2	Сыпучесть, $\cdot 10^{-3}$ кг/с	9,50	9,10	8,80	10,60	9,60	8,30
3	Угол естественного откоса, град.	34,00	36,00	38,00	42,00	35,00	40,00
4	Насыпная плотность, кг/м ³	725,00	660,00	790,00	805,00	712,00	768,00
5	Прессуемость, Н	60,00	65,00	65,00	50,00	60,00	70,00
6	Коэффициент уплотнения, К	2,40	2,30	2,30	2,20	2,45	2,30
7	Сила выталкивания таблеток из матричного канала, МПа	2,40	2,80	2,80	2,30	2,50	2,90
8	Остаточная влажность (70 ⁰ С), %	1,10	1,10	1,20	1,20	1,10	1,10

Как показывают данные таблицы 5, прессуемые массы приведенных составов в основном представлены частицами размером от -1000 мкм до +125 мкм. Такое фракционирование предопределяет положительные технологические показатели прессуемых масс: сыпучесть прессуемой массы 8,3-10,6 10^{-3} кг/с, угол естественного откоса 35-42⁰, насыпную плотность 660,0-805,0 кг/м³, прессуемость 50,0-70,0 Н, коэффициент уплотнения 2,20-2,45 и силу выталкивания таблеток из матричного канала в 2,3-2,9 МПа. Из этих масс были получены таблетки со средней массой 0,12 г (для дозы 0,050 г), качественные показатели которых приведены в таблице 6.

Как показывают результаты изучения, таблетки диазолина 0,050 г, полученные по 6 рекомендованным составам, по качественным показателям соответствуют установленным требованиям НТД.

В таблице 7 приведены результаты исследования влияния вида и количества связывающих веществ на качественные показатели таблеток диазолина 0,05 г, полученных методом влажного гранулирования. В составах прессуемых масс таблеток диазолина, как было отмечено выше в таблице 4, в качестве связывающих веществ использованы 1, 3, 5% растворы крахмального клейстера, вода очищенная и сахарный сироп. Из данных, представленных в таблице 7, видно, что полученные показатели таблеток находятся в пределах допустимых норм. В частности, прочность на истирание таблеток диазолина, полученных с использованием воды очищенной в качестве связывающего вещества, составляет 97,1%, что

соответствует установленным пределам нормативных требований. Показатели прочности этих таблеток на излом также относительно не высоки.

При исследовании технологических свойств таблеток диазолина в процессе хранения была выявлена целесообразность использования 5% раствора крахмального клейстера в качестве связывающего вещества.

Таблица 6

**Результаты исследования качественных показателей
таблеток диазолина 0,050 г**

№	Изученные показатели и единица измерения	Полученные результаты					
		№1	№2	№3	№4	№5	№6
1	Внешний вид	таблетки желтовато-белого цвета с ровными краями					
2	Средняя масса, г;	0,118	0,121	0,122	0,119	0,118	0,121
3	Отклонение от средней массы, %;	±1,5	±1,4	±1,4	±1,8	±1,7	±1,3
4	Типоразмеры: - высота, мм - диаметр, мм	2,0 6,0	2,1 6,0	2,1 6,0	2,0 6,0	2,0 6,0	2,2 6,0
5	Соотношение высоты к диаметру, %	33,33	35,0	35,0	33,33	33,33	36,66
6	Прочность на истирание, %	98,54	98,82	99,07	98,61	98,72	99,19
7	Прочность на излом, Н	35,4	45,2	45,5	35,8	40,5	50,2
8	Распадаемость, сек.	190,5	270,9	220,8	210,4	155,5	260,3
9	Подлинность	положительная	положительная	положительная	положительная	положительная	положительная
10	Количественное содержание, %	0,0499	0,0490	0,0502	0,0492	0,0501	0,0495

Результаты изучения технологических свойств субстанций инебрин, платекса, конварена, мумие, аюстана, флатерона и анестезина показали необходимость использования метода влажного гранулирования для получения качественных таблеток. Схема получения таблеток методом влажного гранулирования приведена на рисунке 3, а разработанные составы - в таблице 8.

Таблица 7

Результаты изучения влияния вида и количества связывающих веществ на качественные показатели таблеток диазолина 0,050 г, полученных методом влажного гранулирования

Изученные показатели	Полученные результаты				
	Вид связывающих веществ				
	Крахмальный клейстер, %			Вода очищенная	Сахарный сироп
	1	3	5		
Процесс грануляции	гранулы не получились, много мелкой фракции	гранулы не получились, много мелкой фракции	получились качественные гранулы	гранулы не получились	получились липкие гранулы
Внешний вид таблеток	таблетки желтовато-белого цвета с крошенными краями	таблетки желтовато-белого цвета с ровными краями	таблетки желтовато-белого цвета с крошенными краями	таблетки желтовато-белого цвета с крошенными краями	таблетки желтовато-белого цвета с крошенными краями
Средняя масса, г;	0,118	0,121	0,118	0,122	0,119
Отклонение от средней массы, %;	±2,40	±2,22	±1,74	±2,35	±1,55
Типоразмеры: - высота, мм - диаметр, мм	1,9 6,0	2,0 6,0	2,0 6,0	1,9 6,0	2,2 6,0
Соотношение высоты и диаметра, %	32	33,33	33,33	32	37
Прочность на истирание, %	98,0	98,2	98,7	97,1	98,8
Прочность на излом, Н	35,2	35,5	40,5	30,4	50,7
Распадаемость, сек.	135,9	140,4	155,5	160,2	180,4

Таблица 8

Ингредиенты	Составы таблеток, г								
Активная субстанция	диазолин 0,050	аюс-тан 0,100	инебрин 0,200	платекс 0,100	флатерон 0,100	мумие 0,100	мумие 0,200	конварен 0,250	пиррофер 0,300
Кальция карбонат	0,0568	-	-	-	-	-	-	-	-
Сахарная пудра	-	-	-	-	-	0,0878	0,0800	-	-
МКЦ хлопковая целлюлоза	-	-	-	-	-	-	0,1160	-	-
МКЦ «Интроцел»	-	0,0970	0,1970	0,1370	-	-	-	0,1000	-
Картофельный крахмал	0,0120	0,1000	0,1005	0,0600	0,0089	0,0300	-	0,1450	0,0168
Кальция стеарат	0,0012	0,0030	0,0025	0,0030	0,0011	0,0022	0,0040	0,0050	0,0032

Средняя масса	0,1200	0,3000	0,5000	0,3000	0,1100	0,2200	0,4000	0,5000	0,3200
---------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Составы таблеток, полученных методом влажного гранулирования

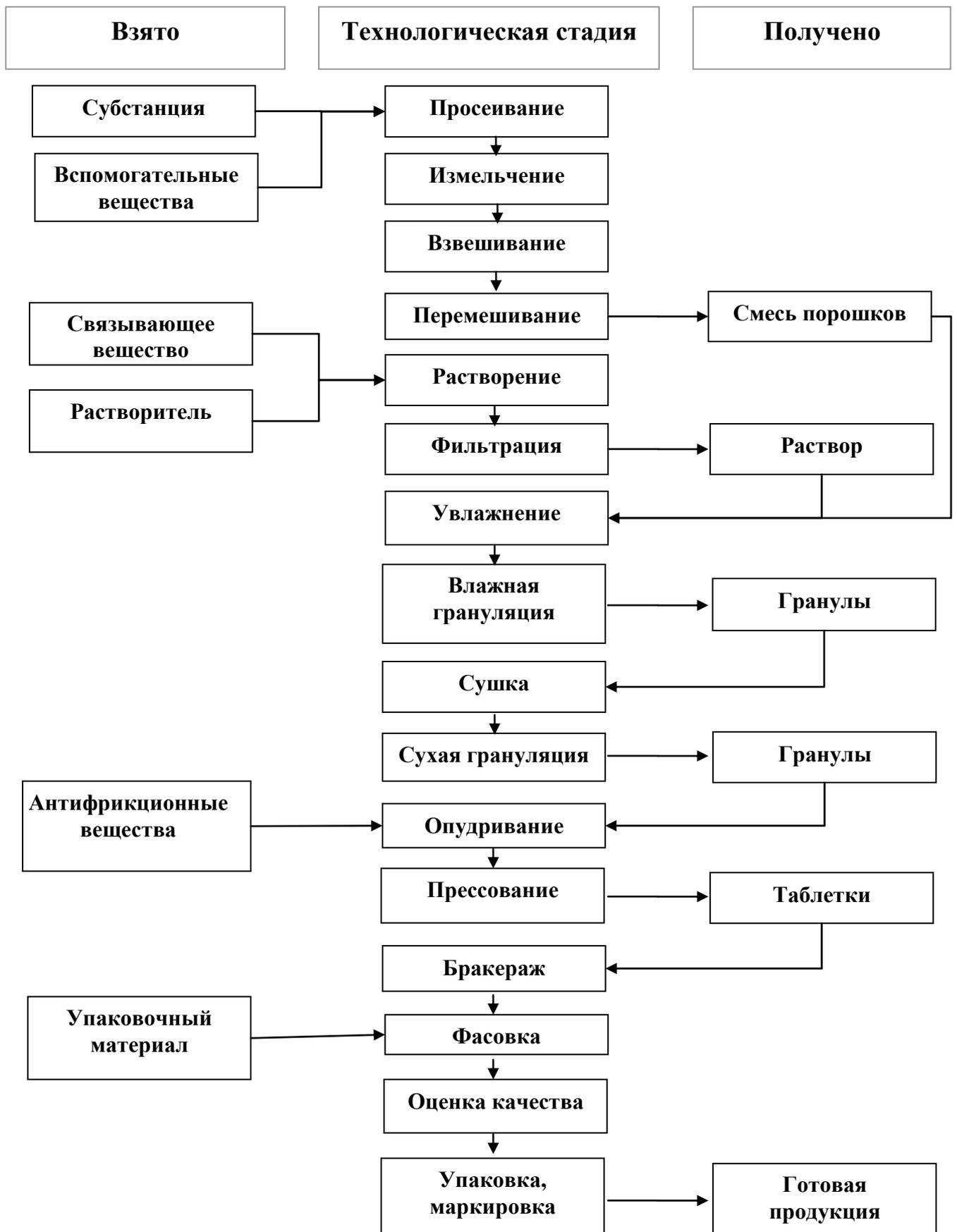


Рис. 3. Технологическая схема получения таблеток методом влажного гранулирования

Технологические показатели прессуемых масс разработанных составов представлены в таблице 9.

Из приведенных данных видно, что прессуемые массы исследованных составов по всем показателям обладают позитивными свойствами и из них можно получать качественные таблетки на современных таблеточных машинах. Качественные показатели разработанных таблеток приведены в таблице 10.

Известно, что технологические показатели готовых гранул и качественные характеристики таблеток непосредственно связаны с остаточной влажностью прессуемой массы. Исходя из этого, в специально созданных условиях с различной относительной влажностью окружающей среды (58, 79, 90 и 100%) были изучены технологические свойства прессуемых масс с различной остаточной влажностью, а также свойства полученных из них таблеток. При этом для прессуемых масс таблеток анестезина 0,300 г, диазолина 0,050 и 0,100 г, феррамида 0,100 и 0,500 г установлена оптимальная остаточная влажность в пределах 0,8-2,2%; конварена 0,250 г, аюстана 0,100 г, флатерона 0,100 г и феррамида 0,100 и 0,500 г в - пределах 3-5%; платекса 0,100 и инебрина 0,200 г - 5-6%; пиррофера 0,300 г - 8-9%.

При разработке технологии таблеток важно определение условий прессования, так как качественные показатели таблеток, а именно, их физико-механические свойства непосредственно зависят от геометрических параметров пресс-формы, давления прессования, скорости нарастания давления, а также от многих других факторов. Поэтому, используя стандартную плоскоцилиндрическую форму, были получены модельные образцы таблеток на ручном гидропрессе при различных давлениях прессования и исследованы их основные качественные показатели: прочность на истирание и излом, время распадаемости. При этом для каждого наименования таблеток были определены оптимальные усилия прессования.

В результате исследования изменения качественных показателей таблеток инебрина 0,2 г в зависимости от давления прессования отмечено (рис. 4), что с увеличением усилия прессования от 50 МПа до 280 МПа прямо пропорционально увеличивается время распадаемости таблеток от 6 до 30 минут.

Прочность на излом в этих условиях увеличивалась от 10 Н до 90 Н, а прочность на истирание возросла от 97% до 100%. Экспериментально установленной оптимальной величиной давления прессования для таблеток инебрина 0,2 г является 120-160 МПа.

Оптимальные величины давлений прессования для таблеток диазолина 0,05 и 0,1 г, аюстана 0,1 г, конварена 0,25 г, флатерона 0,1 г, платекса 0,1 г и анестезина 0,3 г установлены в пределах 50-130 МПа, таблеток пиррофера 0,3 г -120-160 МПа, феррамида 0,1 и 0,5 г и мумие 0,1 и 0,2 г - в пределах 150-250 МПа.

Таблица 9

Технологические свойства прессуемых масс, полученных методом влажного гранулирования

№	Исследуемые показатели и единица измерения	Результаты изучения прессуемых масс								
		флатерон 0,100 г	мумие 0,100 г	мумие 0,200 г	конварен 0, 250 г	диазолин 0,050 и 0,100 г	пирофер 0,300 г	аюстан 0,100 г	платекс 0,100 г	инибрин 0,200 г
1	Фракционный состав, мкм, %									
	+ 2500	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	- 2500 + 1000	1,90	1,30	1,50	1,00	-	10,30	3,70	4,00	24,60
	- 1000 + 500	10,10	19,80	17,30	2,50	18,20	64,70	23,70	32,50	20,80
	- 500 + 250	30,00	49,20	32,50	9,10	31,30	17,90	27,40	31,80	20,00
	- 250 + 125	48,00	22,10	40,80	78,10	38,60	4,10	26,80	26,50	19,50
- 125	10,00	7,60	7,90	9,30	11,90	3,00	16,40	5,20	8,30	
2	Сыпучесть, $\cdot 10^{-3}$ кг/с	6,60	5,95	8,50	5,20	9,60	9,08	6,25	6,60	8,30
3	Угол естественного откоса, град.	32,00	36,00	29,00	36,00	35,00	30,00	35,00	32,00	31,00
4	Насыпная плотность, кг/м ³	650,00	815,00	795,00	610,00	712,00	550,00	638,00	748,00	790,00
5	Прессуемость, Н	85,00	45,00	50,00	100,00	60,00	100,00	40,00	35,00	50,00
6	Коэффициент уплотнения, К	2,30	2,10	2,00	2,00	2,45	1,80	2,40	2,20	2,20
7	Сила выталкивания таблеток из матричного канала, МПа	2,20	2,90	2,70	3,80	2,50	3,50	2,96	3,90	3,60
8	Остаточная влага (70 ⁰ С), %	4,00	4,60	4,30	3,60	1,00	8,20	3,90	5,60	5,20

Таблица 10

Физико-механические показатели таблеток, полученных методом влажного гранулирования

№	Названия таблеток	Изучаемые показатели и единица измерения										
		Внешний вид таблеток	Средняя масса, г	Отклонение от средней массы, %	Размеры		Соотношение высоты к диаметру, %	Прочность на		Распадаемость, сек	Подлинность	Количество действующих в-в, %
					высота, мм	диаметр, мм		истирание, %	излом, Н			
1	Пирофер 0,25 г	темно-красные с ровными краями	0,321	±0,85	3,4	10,0	34	98,6	60,0	600	соответствует	97,8
2	Аюстан 0,100 г	коричневые с вкраплениями и ровными краями	0,298	±1,23	3	9,0	33,3	98	30,0	600	соответствует	98,2
3	Конварен 0,25 г	коричневые с вкраплениями	0,496	±3,1	3,5	11,0	32,3	98,5	60,0	1500	соответствует	101,6
4.	Мумие 0,100 г	темно-коричневые с вкраплениями и ровными краями	0,222	±2,5	2,6	8,0	32,4	98,1	35,0	520	соответствует	98,3
5.	Мумие 0,200 г	темно-коричневые с вкраплениями и ровными краями	0,405	±3,2	3,5	10,0	35,0	98,3	35,0	360	соответствует	99,1
6.	Платекс 0,100 г	светло-коричневые с вкраплениями и ровными краями	0,302	±3,25	3,2	9,0	36,4	98,5	35,0	600	соответствует	102,3
7.	Флатерон 0,100 г	темно-желтые с вкраплениями и ровными краями	0,109	±2,3	2,4	6,0	40,3	98,3	40,0	15	соответствует	100,5
8.	Диазолин 0,050 г	светло-желтые с вкраплениями и ровными краями	0,118	±1,7	2,0	6,0	33,3	98,7	40,0	155	соответствует	97,8
9.	Диазолин 0,100 г	светло-желтые с вкраплениями и ровными краями	0,238	±0,5	2,6	8,0	30,3	98,7	45,0	180	соответствует	99,7
10	Инебрин 0,200 г	темно-коричневые с вкраплениями и ровными краями	0,502	±3,05	3,8	11,0	35,6	98,8	50,0	900	соответствует	97,9

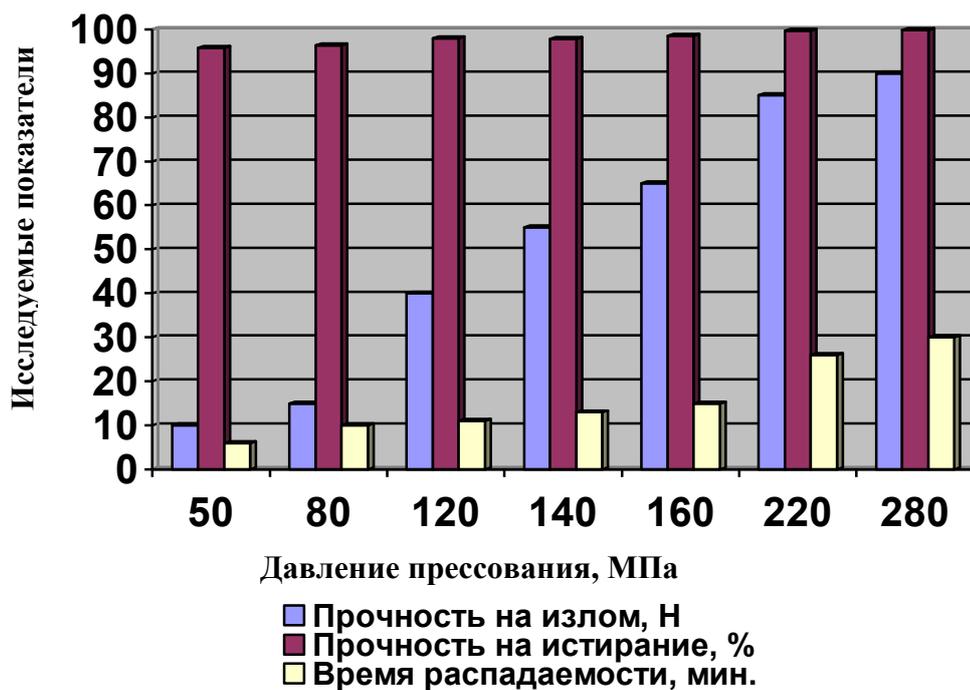


Рис 4. Влияние давления прессования на качественные показатели таблеток инебрина по 0,200 г

В 4 главе диссертационной работы изложены материалы изучения биофармацевтических свойств разработанных таблеток.

Биофармацевтические исследования являются одним из основных этапов исследований при разработке технологии готовых лекарственных форм, поскольку ценность каждого лекарственного средства определяется его фармакотерапевтической эффективностью.

Известно, что биофармацевтические исследования, проводимые *in vivo*, должны находить свое подтверждение и в фармакокинетических испытаниях, основанных на определении скорости всасывания, трансформации и элиминации действующего вещества или его метаболитов, определяемых в биологических жидкостях (крови, плазме, сыворотке, спинномозговой жидкости, моче и др.) или же в отдельных тканях, подкожной клетчатке и других органах.

Биофармацевтические исследования, проводимые фармакокинетическими методами, позволяют получить точные результаты. В то время как изучение концентрации лекарственного вещества или его метаболитов после назначения препарата в терапевтических дозах представляет определенные трудности, организм подопытных животных с экспериментальными моделями заболеваний в тех же условиях реагирует достаточно активно. Поэтому для биофармацевтической оценки лекарственных препаратов в условиях *in vivo* широко используются фармакодинамические методы исследования, позволяющие достаточно достоверно оценить биологическую доступность лекарственных средств.

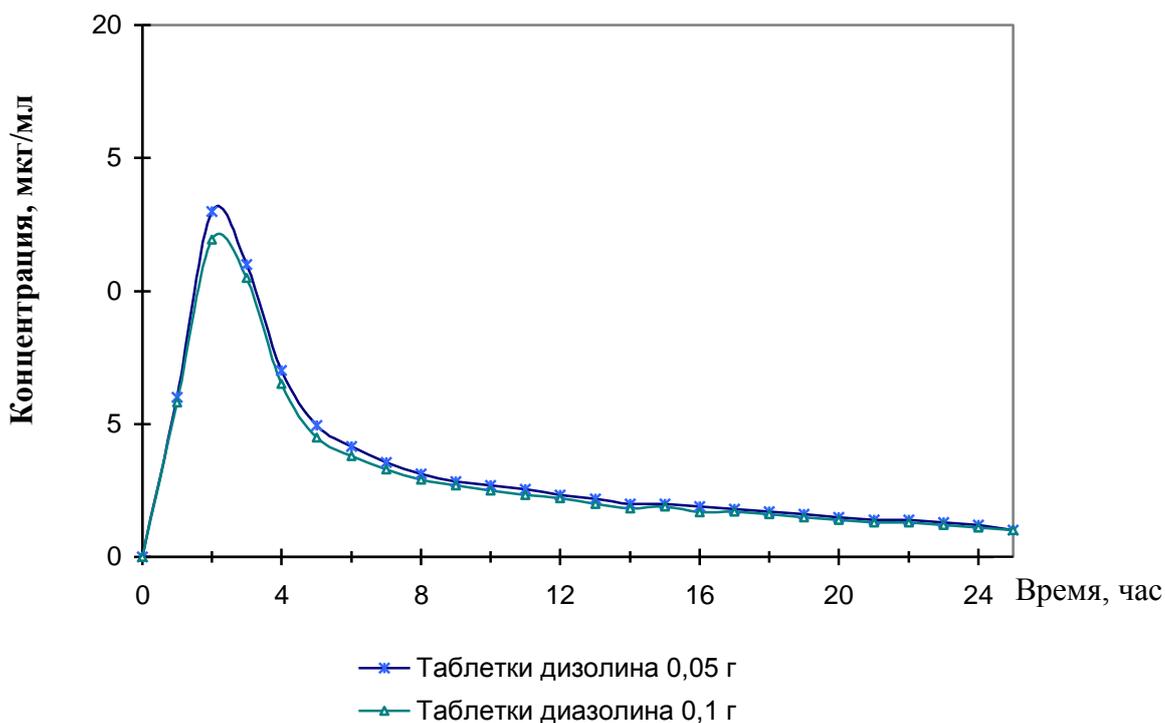


Рис 5. Кинетика всасывания таблеток диазолина по 0,050 г и 0,100 г в кровь кроликов

Исходя из вышеизложенного, нами проведены исследования по биофармацевтической оценке таблеток ферамида 0,100 и 0,500 г, диазолина 0,050 и 0,100 г (рис. 5), пиррофера 0,300 г в опытах *in vivo* фармакокинетическими методами, а таблеток анестезина 0,300 г, флатерона 0,100 г, аюстана 0,100 г, конварена 0,250 г, платекса 0,100 г и инебрина 0,200 г – фармакодинамическими методами.

Всемирной организацией здравоохранения рекомендовано проведение биофармацевтической оценки лекарственных препаратов в опытах *in vivo* и *in vitro*, а также установление степени их корреляционной связи для использования результатов исследований *in vitro* в производственных условиях, что весьма затруднительно для выполнения опытов *in vivo* в больших масштабах. Опыты *in vitro* отличаются простотой и быстротой выполнения, сравнительно экономичны, не требуют специально подготовленного персонала, хотя являются посредственными методами биофармацевтического определения.

С учетом вышеизложенного, для всех наименований таблеток на основании изучения влияния различных факторов разработан тест «Растворение». Подобранные условия метода *in vitro* позволили установить достаточно высокую корреляционную связь с результатами исследований в условиях *in vivo*.

Например, высвобождение действующего начала из таблеток флатерона 0,100 г в большей степени зависит от pH среды растворителя (рис. 6).

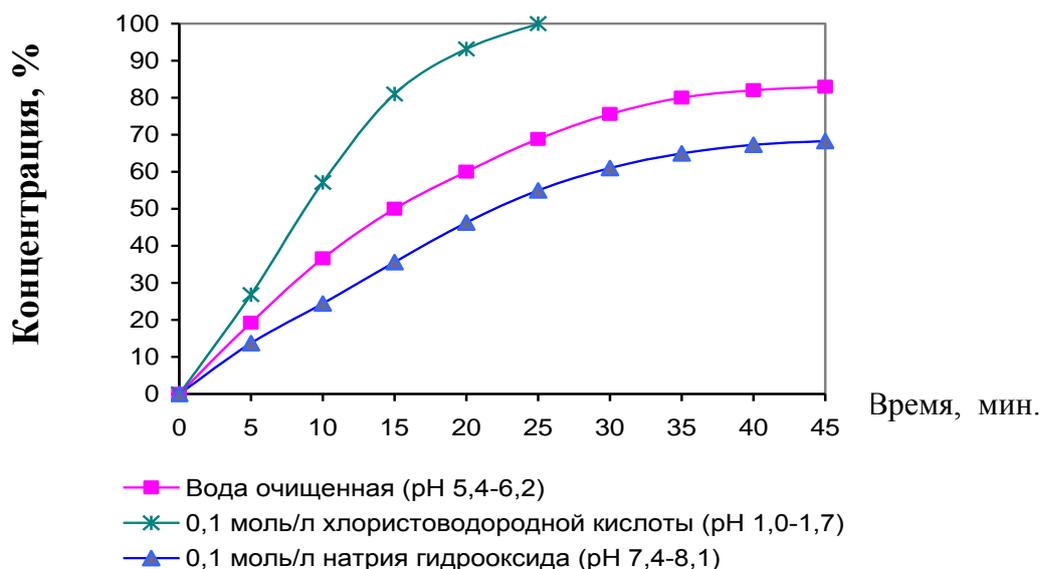


Рис 6. Влияние pH среды на скорость высвобождения действующего вещества из таблеток флалатерона 0,100 г

Установлено, что 100% действующего вещества переходит в течение 25 мин в среду растворения - 0,1 моль/л раствор хлористоводородной кислоты; если же средой растворения является вода очищенная, то за 45 мин исследования в среду выделяется 83% действующего вещества, а в щелочной среде за это же время происходит высвобождение всего 68% действующего вещества.

Исходя из этого, при разработке теста «Растворение» таблеток флалатерона 0,100 г в качестве среды растворения был рекомендован 0,1 моль/л раствор хлористоводородной кислоты. В аналогичных условиях было проведено исследование растворимости таблеток феррамида 0,100 и 0,500 г, а также таблеток анестезина 0,300 г.

Учитывая вышеизложенное, при разработке теста «Растворение» для таблеток диазолина 0,050 и 0,100 г в качестве среды растворения был подобран 0,1 моль/л раствор натрия гидроксида, а для таблеток феррамида 0,100 и 0,500 г, анестезина 0,300 г - 0,1 моль/л раствор хлористоводородной кислоты.

При разработке теста «Растворение» было отмечено, что с увеличением числа оборотов корзинки прямо пропорционально растет скорость высвобождения действующих веществ из лекарственной формы в растворяющую среду. Однако эта зависимость может выражаться в различной степени в зависимости от физико-химических свойств лекарственного вещества и использованных вспомогательных веществ.

Например, если при скорости вращения корзинки 200 об/мин за 30 мин инкубации из таблеток флалатерона 0,100 г наблюдается высвобождение в раствор 100% действующего вещества, то при скорости вращения корзинки 50, 100 и 150 об/мин за аналогичный период времени в раствор переходит 49, 70, и 80%, а за 45 мин - 59, 88 и 92% действующего вещества соответственно (рис. 7).

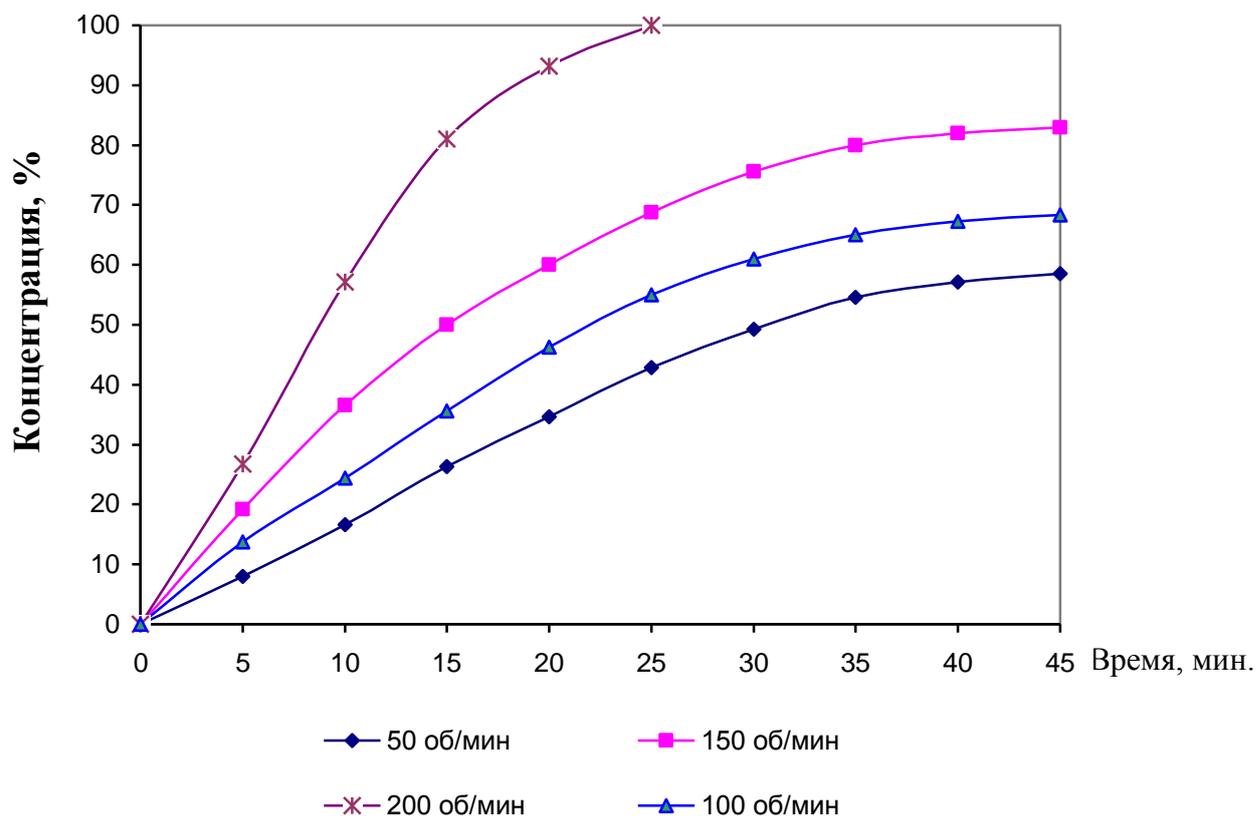


Рис 7. Зависимость скорости высвобождения действующего вещества из таблеток флатерона от скорости вращения корзинки

Подобные исследования проведены в аналогичной последовательности для всех таблеток. Исходя из результатов теста «Растворение», оптимальная скорость вращения корзинки для таблеток ферамида 0,100 и 0,500 г составила 50 об/мин, для таблеток анестезина 0,300 г, диазолина 0,050 и 0,100 г, а также флатерона 0,100 г - 100 об/мин.

При разработке технологии таблеток очень важным является изучение стабильности для каждого конкретно разработанного состава и его технологии. Для определения стабильности таблеток в обычных условиях и методом «ускоренного старения» разработанные таблетки расфасовывали в контурно-ячейковые упаковки (ГОСТ 64-744-6-81), склянки темного стекла (ОСТ 64-2-71-80) с навинчиваемыми пластмассовыми крышками (ОСТ 64-20-8780), склянки темного стекла с пластмассовыми крышками (ОСТ 64-287-81). В результате исследования стабильности таблеток инебрина 0,200 г, платекса 0,100 г, ферамида 0,100 и 0,500 г, мумие 0,100 и 0,200 г, аюстана 0,100 г, флатерона 0,1 г, конварена 0,2500 г и пиррофера 0,300 г при хранении для них установлен срок годности - 2 года, срок годности рекомендуемых для таблеток диазолина 0,050 и 0,100 г составляет 4 года, а для таблеток анестезина 0,300 г – 3 года.

Обеспечение стабильности является одним из важных показателей, гарантирующих целесообразность подобранного состава и технологий, разработанных для рекомендуемых таблетированных лекарственных форм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучены физико-химические и технологические свойства субстанций инебрина, флатерона, аюстана, платекса, конварена, мумие, пиррофера, диазолина, анестезина и ферамида. По результатам исследования кинетики высушивания установлено, что субстанции мумие, конварена, инебрина, аюстана, платекса обладают высокой степенью гигроскопичности; они способны поглощать до 45% влаги и превращаться в вязкую пластичную массу при хранении в приведенных выше условиях. Во время сушки при 80⁰С эти субстанции способны сохранять до 15% влаги, однако не возвращаются в порошкообразное состояние. В эксперименте отмечена также средняя степень гигроскопичности флатерона. Субстанции ферамида, диазолина, анестезина и пиррофера не обладают гигроскопическими свойствами.

2. В результате изучения технологических свойств активных субстанций показано, что лекарственные субстанции инебрина, конварена и мумие из-за высокой гигроскопичности обладают сильными адгезивными свойствами; при хранении они образуют крупноразмерные конгломераты. Основной фракционный состав субстанций (67,60-85,90%) составляют частицы размером более 250 мкм, что существенно улучшает их технологические показатели. Поскольку у субстанций платекса, флатерона, аюстана степень адгезивных свойств несколько ниже, основная масса фракционного состава (72,80-96,50%) представлена частицами размером менее 250 мкм. Отсюда неудовлетворительные технологические показатели сыпучести, насыпной плотности, угла естественного откоса, прессуемости и коэффициента уплотнения.

Установлена зависимость технологических показателей субстанций диазолина, ферамида, анестезина и пиррофера от особенностей их физико-химических свойств, формы и размеров частиц.

3. Изучена возможность получения исследуемых таблеток методом прямого прессования. Оптимизированы технологические показатели прессуемых масс и разработаны технологии таблеток ферамида 0,100 г и 0,500 г и анестезина 0,300 г, отвечающие требованиям установленных стандартов.

4. С учетом физико-химических и технологических свойств лекарственных субстанций подобран комплекс оптимальных вспомогательных веществ; методом влажной грануляции получены прессуемые массы и определены условия прессования таблеток платекса 0,100 г, инебрина 0,200 г, флатерона 0,100 г, аюстана 0,100 г, конварена 0,250 г, мумие 0,100 г и 0,200 г, пиррофера 0,300 г, а также ферамида 0,100 г.

5. Биофармацевтическими исследованиями в опытах *in vitro* методом «Вращающейся корзинки» на основании изучения влияния рН растворяющей среды, а также скорости вращения корзинки на высвобождаемость действующих веществ разработаны тесты «Растворение» таблеток. В опытах

in vivo фармакокинетическими и фармакодинамическими методами обоснованы составы и технологии рекомендуемых таблеток, обладающих наибольшей терапевтической эффективностью. Установлена высокая корреляционная зависимость между результатами опытов *in vitro* и *in vivo*, позволившая рекомендовать использование метода *in vitro* для контроля качества готовой продукции в производственных условиях.

6. Методами «ускоренного старения» и хранения в обычных условиях изучены условия хранения и сроки годности разработанных таблеток, расфасованных в упаковки, рекомендованные для использования в фармацевтической практике, в частности для таблеток инебрина 0,200 г, платекса 0,100 г, ферамида 0,100 и 0,500 г, мумие 0,100 г и 0,200 г, аюстана 0,100 г, флатерона 0,100 г, конварена 0,250 г и пиррофера 0,300 г установлены сроки хранения – 2 года, для таблеток анестезина 0,300 г – 3 года, а для таблеток диазолина 0,050 г и 0,100 г – 4 года.

7. Разработаны оптимальные составы и технологии таблеток инебрина 0,200 г, платекса 0,100 г, ферамида 0,100 и 0,500 г, мумие 0,100 г и 0,200 г, аюстана 0,100 г, флатерона 0,100 г, конварена 0,250 г и пиррофера 0,300 г, анестезина 0,300 г, а также диазолина 0,050 г и 0,100 г. Доказана высокая терапевтическая эффективность разработанных таблеток и соответствие их качества требованиям утвержденных стандартов.

8. Предложенные нами технологии таблеток диазолина 0,050 г и 0,100 г, мумие 0,100 г и ферамида 0,100 г внедрены в производство на фармацевтических предприятиях, а сами таблетки разрешены МЗ РУз к медицинскому применению. Для указанных лекарственных средств утверждены фармакопейные статьи, регламенты производства и соответствующие технологические инструкции. Пакет НТД 7 наименований таблетированных лекарственных форм представлен в МЗ РУз для получения разрешения на применение в медицинской практике. Для них также разработаны лабораторные регламенты и методы контроля качества, которые успешно апробированы на кафедре технологии готовых лекарственных средств Ташкентского фармацевтического института, ОАО «Узхимфарм» и в Научном центре стандартизации лекарственных средств.

Результаты научных исследований по разработке технологии и контроля качества 2 лекарственных форм внедрены в учебный процесс на кафедре технологии готовых лекарственных средств Ташкентского фармацевтического института.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Статьи:

1. Мадраимов А., Усуббаев М., Генгринович А.И. Количественное определение анилина и анестезина с помощью нейтрального раствора бромистого йода // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 1973. - №2. - С. 68-70.
2. Усуббаев М., Алимкулова С.А. О связывающем веществе при получении таблеток феррамида // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 1981. - №1. – С. 74-75.
3. Агзамова Ш.Х., Усуббаев М., Махкамов С.М. Разработка теста «растворение» на таблетки феррамида // Фармация. – Москва, 1989. - №2. - С. 62-63.
4. Агзамова Ш.Х., Усуббаев М., Махкамов С.М. Фотометрическое количественное определение феррамида в таблетках // Фармация. – Москва, 1989. - №1. - С. 72-73.
5. Назаров У.З., Усуббаев М., Махкамов С.М. Технология таблеток и скорость высвобождения диазолина // Фармация. – Москва, 1989 - №4. - С. 13-15.
6. Технология и сравнительная оценка таблеток феррамида в оболочках для детей / Ш.Х.Агзамова, И.А.Девяткина, Н.А.Кисляк, С.М.Махкамов, М.Усуббаев, Л.Я.Нестерова // Фармация. – Москва, 1992. - №1. - С. 29-32.
7. Усуббоев М. Микрокристаллик целлюлозани таблетка ишлаб чиқариш амалиетиға тадбиқ қилиш истиқболлари // Кимё ва фармация. – Тошкент, 1996 - №3. – Б. 27-30.
8. Микрокристаллическая целлюлоза в медицине и фармации. Сообщение 1. Технология получения микрокристаллической целлюлозы из отходов медицинской марли / Асатов С.И., Усуббаев М., Авдонин Г.А., Чинарев В.Г.// Кимё ва фармация. – Ташкент, 1998. - №3. - С. 22-25.
9. Микрокристаллическая целлюлоза в медицине и фармации. Сообщение 3. Технология получения мази борной на основе МКЦ / Асатов С.И., Усуббаев М., Чинарев В.Г., Авдонин Г.А.// Кимё ва фармация. – Ташкент, 1998. - №6. - С. 16-18.
10. Рахимова О.Р., Усуббоев М. Инебрин таблеткасининг турғунлиги ва сифат кўрсаткичларига ташқи муҳит, кадоқланадиган материаллар ва босим кучининг таъсири // Кимё ва фармация. – Тошкент, 1999. - №3. - Б 26-29.
11. «Инебрин»дан таблетка дори турини яратиш / Усуббоев М., Рахимова О.Р., Хайдаров В.Р., Зайнутдинов У.М.// Кимё ва фармация. – Тошкент, 1999. - №2. - Б. 23-25.
12. Усуббоев М. Каримов Б.А., Рахимова О.Р. Хафақонликда ишлатиладиган “Платекс” таблеткасининг технологияси // Кимё ва фармация. – Тошкент, 1999. - №6. – Б. 18-21.

13. Асатов С.И., Усуббаев М., Усуббаев А.М. Влияние дисперсности микрокристаллической глюкозы на ее таблетующие свойства // Химия природ. соед. – Ташкент, 2000. - №2. - С. 62-63.
14. Рахимова О.Р., Усуббаев М. Оптимизация технологии таблеток инебрина // Kimyo va farmatsiya. – Ташкент, 2001. - №1. - С. 29-31.
15. Флатерондан таблетка дори турини яратиш ва сифатини баҳолаш / Ш.Н. Мадрахимов, Г.Б. Сатимов, М.Усуббоев, М.Т.Тўрахўжаев // Kimyo va farmatsiya. – Тошкент, 2003. - №2. - Б. 27-30.
16. Платекс субстанцияси ва таблеткасининг биосамарадорлигини ўрганиш / Х.У.Алиев, О.Р.Рахимова, М.Усуббоев, Ф.Т.Мухидова // Kimyo va farmatsiya. – Тошкент, 2003. - №1. – Б. 41-45.
17. Усуббоев М. “Конварен” таблеткасининг таркиби ва технологияси // Farmatsevtika jurnali. – Тошкент, 2004. - №4. - Б. 64-66.
18. Усуббаев М., Мадрахимов Ш.Н. Технология таблетирования лактостимулирующего препарата аюстан // Фармацевтический журнал. –Ташкент, 2004. - №1. – С. 67-68.

Предварительный патент Республики Узбекистан:

19. Таблетка шаклидаги Инебрин фармацевтик композицияси / У.М.Зайнутдинов, Ш.И.Салихов ва бошқ. //Ўзбекистон Республикаси фан ва техника давлат комитети. Давлат патент идороси. Дастлабки патент РУз № IDP 04345. 13.04.2000 й.

Тезисы докладов и информационные сообщения:

20. Усуббаев М., Калайджян В.А. Приготовление таблеток феррамида // Вопросы фармакологии и фармации. – Ташкент, 1977. - С. 61-63.
21. Разработка лекарственных форм из Среднеазиатского мумие / З.Н.Назирова, С.М.Махкамов, З.А.Назарова, М.Усуббаев, А.Ю.Ибадов, Н.З.Алимходжаева // Экспериментально-клинические исследования Среднеазиатского мумие: Материалы симпозиума. – Ташкент: Медицина, 1980. - С. 26-28.
22. Алимкулова С.А., Усуббаев М. Получение и биофармацевтическое изучение таблеток феррамида // Научные труды “Совершенствование метода приготовления лекарств”. – Москва, 1979. -Том 17. - С. 83-87.
23. Назаров У.З., Усуббаев М. Определение физико-химических и технологических свойств порошка диазолина // Сб. науч. тр. “Химия, технология и фармакология физиологически активных веществ”. – Ташкент, 1988. - С. 67-70.
24. Влияние новых ПАВ на распадаемость таблеток анестезина / Усуббаев М., Аминов С.Н., Олимов Н.К., Исханбеков Б.И., Агзамова Ш.К., Тухтаев Х.Р.// Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами: Тез.докл. Всесоюз. науч.-техн. конф. – Харьков, 1989. - С. 84.
25. Изучение фармакокинетики феррамида / Х.И. Усманов., Д.Т.Усманова., М.Усуббаев, С.М.Махкамов, М.З.Назирова // Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими

- свойствами: Тез. докл. Всесоюз.науч.техн.-конф. – Харьков, 1989. - С. 178.
26. Назаров У.З., Усуббаев М., Алиев Б.Р. Изучение влияния таблеток и драже диазолина на слизистую желудка // Сб. науч. тр. “Организация и экономика фармации, технология и фармакология некоторых лекарственных препаратов”. – Ташкент, 1990. – С. 93-94.
 27. Агзамова Ш.Х., Усуббаев М., Девяткина Д.И. Лекарственные формы феррамида для детей // Новое в гематологии и трансфузиологии: Тез.докл. III съезда гематологов и трансфузиологов Узбекистана, посвященного 50-летию института. - Ташкент, 1990. - С. 131-132.
 28. Рахимова О.Р., Усуббаев М., Аллаева М.Ж. О возможности применения гемостатического препарата инебрин при гастродуоденальных кровотечениях // Матер. 2-й Объединенной Всероссийской и всеармейской научной конференции “Санкт-Петербург - Гастро-2000”. – Санкт Петербург, 2000. - С. 78.
 29. Рахимова О.Р., Усуббаев М. Разработка технологии таблеток противогипертонического препарата платекса // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины – 2000: Тез.докл. Межд. науч.-практ.конф. молодых ученых. – Минск, 2000. – С. 329-330.
 30. Рахимова О, Алиев Х.У., Усуббаев М. Инебрин самарадор кон тўхтатувчи восита // “Ҳазм қилиш тизими патологиясида гомеостаз муаммолари” мавзусидаги илмий-амалий конференция. - Тошкент, 2001. – Б. 56-57.
 31. Рахимова О.Р., Усуббаев М. Получение таблетированных лекарственных форм инебрина, применяемых при гастродуоденальных кровотечениях // Гастро-бюллетень. - Санкт-Петербург, 2001. – № 2-3. - С. 71.
 32. Усуббаев М., Елмуратова А. Инебрин таблеткасининг янги технологияси // Илмий-амалий анжуман маърузалар тўплами. – Ташкент, 2002. – Б. 27.
 33. Рахимова О., Назаров Э.А., Усуббаев М. Стандартизация сухого экстракта платекса // Сб. тез. научно-практической конференции. – Ташкент, 2002. - С. 161-162.
 34. Рахимова О.Р., Алиев Х.У., Усуббаев М. Инебрин субстанцияси ва таблеткасининг биосамарадорлигини ўрганиш // Профессор М.ААзизов таваллудининг 90 йиллигига бағишланган “Биофаол моддалар, олиниши, таҳлили ва қўлланилиши” мавзусидаги илмий анжуман маърузалар тўплами. - Тошкент, 2003. - Б. 112-113.
 35. The Anti-inflammatory Activity of Dry Extract of *Convolvulus Arvensis* L and Derived Medical Preparations / Mirzohidov K.A., Musaev U.N., Khakimov Z.Z., Usubbaev M. // Scientific materials of International Workshop on biotechnology commercialization and security. – Tashkent, 2003. – P. 85-86.
 36. Rahimova O.R., Usubbaev M., Aliev H.U. Creation of the herbal preparation with the hypotensive activity // Conference Proceedings of 5th

- International symposium on the Chemistry of naturae Compounds. – Tashkent, 2003. -P. 290.
37. Мадрахимов Ш.Н, Усуббаев М. Исследование биодоступности таблеток аюстан // I съезд фармацевтов Кыргызской Республики “Актуальные проблемы и перспективы развития фармации”, посвященный 2200-летию Кыргызской Государственности. – Бишкек, 2003. - С. 138-140.
 38. Мадрахимов Ш.Н, Усуббаев М., Тураходжаев М.Т. Разработка технологии состава таблеток аюстан // Сб. тез.докл. науч.конф., посвящ. 90-летию со дня рожд. проф. М.А.Азизова “Биоактивные вещества, синтез, изучение и применение”. - Ташкент, 2003. - С. 53 -54.
 39. Усуббаев М. Новая технология таблеток ферарида, применяемых при анемии // Республиканская научно-практическая конференция “Техносфера, человек и микроэлементы”: Сб. тез. - Ташкент, 2004. - С. 132-135.
 40. Усуббаев М. Изучение биодоступности таблеток ферарида // Республиканская научно-практическая конференция “Техносфера, человек и микроэлементы”: Сб. тез. - Ташкент, 2004. - С. 135-139.
 41. Мадрахимов Ш.Н., Содиқова Ш.А., Усуббаев М. Аюстан таблетка технологиясини яратиш // “Ветеринария соҳаси учун дори-дармонлар яратиш, синтез қилиш ва ишлаб чиқариш муаммолари” мавзусидаги конференция маърузалари матнининг тўплами. – Самарқанд, 2004. – Б. 35.
 42. Усуббаев М. Особенности разработки технологии таблеток из сухих экстрактов // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики / Історія та перспективи розвитку фармацевтичної науки і освіти: Збірник наукових статей. – Запоріжжя, 2004. - Випуск XII. - Том I. - С. 315-320.
 43. Усуббаев М. Разработка технологии производства таблеток ферарида методом прямого прессования // Материалы 6-го Международного Славяно-Балтийского научного форума “Санкт-Петербург - Гастро-2004”. – Санкт Петербург, 2004. - С. 153.
 44. Madрахimov S.N., Usubbaev M., Sirov V.N. Biological activity and Composition of Tablets Ayustan // Abstracts of 8th International Symposium on Natural Product Chemistry. – Karachi, 2004. – P. 235.
 45. Усуббаев М. Янги таркибли Мумие – асил таблеткаси // Профессор Р.Л.Хазанович таваллудининг 100 йиллигига бағишланган “Табиий хом ашёлар асосида дори воситаларининг олиниши, таҳлили ва қўлланишидаги ютуқлар” мавзудаги Республика илмий-амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2006. – Б. 115-116.

**Фармацевтика фанлари доктори илмий даражасига талабгор Усуббаев
Мухаммаджоннинг 15.00.01 – Дорилар технологияси ва фармацевтика
ишини ташкил қилиш ихтисослиги бўйича “Технологик ва
биофармацевтик тадқиқотлар асосида таблеткаларнинг ишлаб
чиқарилишини мўтадиллаштириш” мавзусидаги диссертациясининг**

РЕЗЮМЕСИ

Таянч (энг муҳим) сўзлар: таблеткалар технологияси, оптимизация, гигроскопик моддалар, биофармация, турғунлик.

Тадқиқот объектлари: инебрин, платекс, флатерон, аюстан, диазолин, мумие, конварен, анестезин, ферамид, пирофер.

Ишнинг мақсади: маҳаллий табиий бирикмалар ва синтетик усулда олинган фармакологик воситалардан, юқори самарадорликка эга бўлган таблетка дори турларининг мўтадил технологияси ва сифат назорати усуллари ишлаб чиқиш, шунингдек уларга биофармацевтик баҳо бериш.

Тадқиқот методлари: физик, физик-кимёвий, кимёвий, микроскопик, технологик ва биофармацевтик.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: биринчи марта инебриннинг 0,200 г, платексининг 0,100 г, аюстаннинг 0,100 г, флатероннинг 0,100 г, мумиенинг 0,100 г ва 0,200 г, конвареннинг 0,250 г, диазолиннинг 0,050 г ва 0,100 г, ферамиднинг 0,100 г ва 0,500 г, анестезиннинг 0,300 г ва пирофернинг 0,300 г таблеткаларини мўтадил технологиялари ва Халқаро стандартлар талабларига мос келувчи сифат назорати усуллари ишлаб чиқилди.

Доривор субстанцияларнинг гигроскопиклиги ўрганилди ва олинган натижалар асосида улар намликни ютиш ҳоссасига қараб – кучли, ўрта ва кучсиз гуруҳларига бўлинди. Шунингдек таклиф этилаётган таблеткаларнинг биофармацевтик ҳоссалари *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида ўрганилди.

Амалий аҳамияти: 10 номдаги дори моддаларидан юқори биологик фаолликка эга бўлган 14 та дозадаги таблеткаларнинг технологиялари ва сифатини назорат қилиш усуллари ишлаб чиқилди.

Яратилган таблетка дори турларидан диазолин, ферамид ва мумие таблеткаларига тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат берилиб, Давлат Реестрига киритилди ва тегишли ишлаб чиқариш корхоналарида амалиётга жорий этилди. Инебрин, платекс, аюстан, конварен ва флатерон таблеткаларининг технологияси ва миқдорий тахлил усуллари “Ўзкимёфарм” ОАЖ нинг марказий лабораториясида, Тошкент фармацевтика институти Дори воситаларини стандартлаш илмий марказида муваффақиятли синовдан ўтди.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: диазолиннинг 0,050 г ва 0,100 г, ферамиднинг 0,100 г ва мумиёнинг 0,100 г таблеткаларини тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат олинди, Давлат Реестрига киритилди ва sanoat миқёсида маҳаллий ишлаб чиқариш корхоналари томонидан ўзлаштирилди.

Ферамиднинг 0,100 г ва 0,500 г таблеткаларини тўғридан-тўғри пресшлаш усулида олиш технологияси ва ферамиднинг 0,100 г таблеткасини биофармацевтик баҳолаш усуллари Тошкент фармацевтика институти ўқув жараёнига татбиқ этилди.

Қўлланиш (фойдаланиш) соҳаси: фармацевтика саноати, тиббиёт.

РЕЗЮМЕ

диссертации М.Усуббаева на тему: «Оптимизация производства таблеток на основе технологических и биофармацевтических исследований» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела

Ключевые слова: технология таблеток, оптимизация, гигроскопичные вещества, биофармация, стабильность.

Объекты исследования: инебрин, платекс, флатерон, аюстан, диазолин, мумие, конварен, анестезин, ферамид, пирофер.

Цель исследования: разработка оптимальной технологии, методов контроля качества и биофармацевтическая оценка высокоэффективных таблетированных лекарственных форм на основе местных природных и синтетических соединений.

Методы исследования: физические, физико-химические, химические, микроскопические, технологические и биофармацевтические.

Полученные результаты и их новизна: впервые разработаны научно обоснованные оптимальные технологии таблеток инебрина 0,200 г, платекса 0,100 г, аюстана 0,100 г, флатерона 0,100 г, мумие 0,100 г и 0,200 г, конварена 0,250 г, диазолина 0,050 г и 0,100 г, ферамида 0,100 г и 0,500 г, анестезина 0,300 г и пирофера 0,300 г, а также методы их стандартизации. Изучена гигроскопичность лекарственных субстанций. На основе полученных результатов они разделены на три группы - с сильными, средними и слабыми влагосорбционными свойствами. Изучены также биофармацевтические свойства рекомендуемых таблеток в опытах *in vitro* и *in vivo*.

Практическая значимость: разработаны технологии и контроль качества таблеток десяти лекарственных веществ в 14 дозировках, обладающих высокой биологической активностью.

Получено разрешение на медицинское применение таблеток диазолина, ферамида и мумие; они введены в Государственный Реестр и внедрены в производство. Технология таблеток инебрина, платекса, аюстана, конварена и флатерона, а также методы их стандартизации успешно апробированы в производственных условиях на ОАО «Узхимфарм» и в Научном центре стандартизации лекарственных средств при Ташкентском фармацевтическом институте.

Степень внедрения и экономическая эффективность: таблетки диазолина 0,050 г и 0,100 г, таблетки ферамида 0,100 г, таблетки мумие 0,100 г разрешены к применению в медицинской практике, включены в

Государственный Реестр и на сегодняшний день освоено их промышленное производство.

Технология таблеток ферамида 0,100 г и 0,500 г методом прямого прессования, биофармацевтическая оценка таблеток ферамида 0,100 г внедрены в учебный процесс Ташкентского фармацевтического института.

Область применения: фармацевтическая промышленность, медицина.

RESUME

Thesis of M.Usubbaev on the scientific degree competition of the doctor of sciences in Pharmacy; specialty 15.00.01-drug manufacturing technology and pharmacy organizing; subjects: “Optimization of tablets production on the base of technological and biopharmaceutical investigations”

Key words: tablets technology, optimization, hygroscopic substances, biopharmacy, stability.

Subjects of the inquiry: inebrin, platex, flateron, ayustan, diazolin, mumyo, convaren, anesthesin, feramid, pyrofer.

Aim of the inquiry: development of the optimal technology, methods for quality control and biopharmaceutical evaluation of the high-effective tableting dosage forms on the base of local natural and synthetic compounds.

Method of inquiry: physical, physicochemical, chemical, microscopical, technological and biopharmaceutical.

The results achieved and their novelty: scientifically substantiated optimal technology for tablets of inebrin 0,200 g, platex 0,100 g, flateron 0,100 g, ayustan 0,100 g, diazolin 0,050 g and 0,100 g, feramid 0,100 g and 0,500 g, mumyo 0,100 g and 0,200 g, convaren 0,250 g, anesthesin 0,300 g and pyrofer 0,300 g have been developed for the first time as well as their standardization techniques in accordance with the requirements of the world level. Hygroscopicity of the medicinal substances has been studied; on the base of the achieved results they were divided into three groups – with strong, average and weak moisture absorption properties. Biopharmaceutical properties of the recommended tablets were also studied in vivo and in vitro.

Practical value: technology and quality control of tablets in 14 dosages with high biological activity were elaborated from 10 names of pharmaceuticals. The permission for medical usage of diazolin, feramid and mumyo tablets was received and they were included into the State Register and implemented in industry. Technology for inebrin, platex, ayustan, convaren and flateron as well as methods for their standardization were successfully given a trial under the industrial conditions in “Uzchimfarm” OJSC and in the Scientific Centre for drug standardization of the Tashkent Pharmaceutical Institute.

Degree of embed and economic effectivity: the tablets of diazolin per 0,050 g and 0,100 g, feramid per 0,100 g, mumyo per 0,100 g were permitted for use in practice of medicine and included into the State Register and at present their production has been mastered.

Technology for the tablets of feramid per 0,100 g and 0,500 g by method of direct pressing, biopharmaceutical evaluation of feramid tablets per 0,100 g have been introduced to the educational process of the Tashkent Pharmaceutical Institute.

Sphere of usage: pharmaceutical industry, medicine.