

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК 615 453.3+615.453,6+615.458+
615.451.16+615.451.01 87]:615.11

МИРАЛИМОВ Мирджамал Мирахмедович

**СОЗДАНИЕ НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИХ ОСНОВ
ОПТИМИЗАЦИИ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ НА БАЗЕ
ТЕОРЕТИЧЕСКОГО НАСЛЕДИЯ ИБН СИНЫ**

15.00.01 - Технология лекарств и организация фармацевтического дела

ДИССЕРТАЦИЯ

в виде научного доклада на
соискание ученой степени доктора
фармацевтических наук

Ташкент – 2008

Официальные оппоненты: доктор технических наук, профессор
Абдурахимов Саидакбар Абдурахмонович
доктор фармацевтических наук, профессор
Юнусова Холида Манноновна
доктор химических наук, профессор
Шохидоятов Хуснитдин Мухитдинович

Ведущая организация: **Институт биоорганической химии
им.А.С.Садыкова АН РУз**

Защита состоится “_____” _____ 2008 года в “_____” часов на заседании Специализированного совета Д.087.12.01 при Ташкентском фармацевтическом институте по адресу: 100015, г. Ташкент, проспект Ойбека, 45.

С диссертацией в виде научного доклада можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института.

Диссертация в виде научного доклада разослана “_____” _____ 2008 г.

Ученый секретарь Специализированного
совета Д.087.12.01, доктор
фармацевтических наук, профессор

М.А.Таджиев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. С момента приобретения независимости Правительство Республики Узбекистан уделяет особое внимание повышению благосостояния населения, в частности, обеспечению его доступными и качественными лекарственными препаратами. Одной из неотложных задач, поставленных перед фармацевтической наукой, является разработка новых методов и технологий переработки местного природного лекарственного сырья и внедрение их в производство.

В выступлении Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова на Внеочередной сессии народных депутатов Ташкентского вилоята 7 ноября 2005 года было отмечено: «...при продолжении такого положения (ситуации) мы способствуем развитию не своих, а иностранных предприятий, создаем рабочие места не у себя, а в иностранных государствах. И самое страшное - мы открываем дорогу утечке валютных средств, заработанных тяжелым трудом. Любая страна, государство стремятся поддержать местных производителей, открывая им широкую дорогу».

По данным ВОЗ, потребность населения Республики Узбекистан в лекарственных препаратах колеблется в пределах от 0,4% до 0,5% от общего объема производимых в мире лекарств. Глобализация производства вызывает необходимость расширения рынка сбыта, а также ужесточение контроля за качеством производства.

Оптимальное решение комплекса вопросов по увеличению количества производимых лекарств связано с рациональным использованием имеющегося научно-технического потенциала и с изучением богатого в этом направлении наследия, характеризующего местные условия, и арсенала сырьевых ресурсов, методов их переработки в лекарственные препараты (Постановление Кабинета Министров РУз от 14 мая 1999 года и от 10 июля 2001 года «Выращивание лекарственных растений и производство лекарственных препаратов из них»).

Оптимизация технологических процессов приготовления лекарств невозможна без использования опыта, имеющегося в этом направлении.

Изучение наследия Ибн Сины открывает новые возможности в согласовании предложенных им методов технологии лекарств с существующими ныне правилами и требованиями к их производству из местных природных ресурсов.

На состоявшейся 27 июля 2007 года в Париже Всемирной конференции ученых на тему: «Ибн Сина - ученый всего мира» было отмечено, что научные проблемы в медицине и фармацевтике по сей день решаются согласно теоретическому учению Ибн Сины, и в дальнейшем они будут решаться таким же образом.

Степень изученности проблемы. Теория «Натура» Ибн Сины - это фундаментальная теория, где за единицу измерения приняты первичные силы

- теплота, холодность, влажность и сухость (Абу Али ибн Сина «Канон врачебной науки», Том I, стр. 9).

«... основой всех сложных минеральных растительных и животных (тел) являются четыре элемента ... (теплота, холодность, влажность и сухость). Они смешиваются и действуют друг на друга, пока не утверждаются в состоянии взаимного равновесия или преобладания, что и будет истинная натура. «Натура лекарств» бывает двух видов: «Натура первичная» и «Натура вторичная» согласно описанию» («Канон врачебной науки». Изд. III. - Ташкент: Ибн Сино, 1996.- Том II.-стр. 7).

Согласно теории «Натура» Ибн Сины образование «вторичной природы» - это создание лекарственной формы, подбор вспомогательных веществ, выбор технологического процесса, природного сырья, желательного из местных природных ресурсов, что соответствует «Натуре» больного.

Проблема может быть реализована путём разработки и внедрения новых научно обоснованных технологических схем производства лекарств.

В настоящее время целесообразно исследовать четкую потребность республики в лекарствах определенной фармакологической группы, сконцентрировать индивидуальное мелкосерийное производство лекарств.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Диссертационная работа в виде научного доклада выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института (протокол заседания Учёного совета №17 от 5.07.1990г.) и частной проблемой «Фармацевтическая технология и биофармация»: «Оптимизация технологических процессов производства с учетом объема потребности населения в лекарственных формах и природно-сырьевых запасов».

Цель исследования. Изучить, проанализировать теоретические основы и практические подходы к технологии лекарственных форм в теориях «Натура» и «Натура лекарств» в трудах Абу Али ибн Сины. Провести сравнение современных правил производства с правилами системы «Тиб» с целью рационального применения местных природных ресурсов в производстве лекарств.

Разработать научно-практические основы индивидуального, аптечного и мелкосерийного или крупносерийного производства лекарств в объеме потребности населения в данном лекарственном препарате.

Задачи исследования. Во исполнение Постановлений Кабинета Министров Республики Узбекистан от 14 мая 1999 года и от 10 июля 2001 года «Технология лекарственных препаратов из местных природных ресурсов и из лекарственных растений» нами поставлены следующие задачи:

1. Выявить объем некоторых природно-сырьевых ресурсов, сопоставить его с объемом потребности населения в лекарствах и разработать методы производства согласно теории Ибн Сины «Натура» и «Натура лекарств» в соответствии с правилами производства лекарств.

2. Разработать научно обоснованные рекомендации по интенсификации производства и повышению качества, а также снижению себестоимости лекарственных препаратов.
3. Определить объем потребности населения в лекарственных формах с целью оптимизации и размещения производственных мощностей. Определить запасы лекарственного сырья и выявить его объем.
4. Разработать и дополнить технологические параметры технологии лекарственных форм - порошков, драже, суспензий, эмульсий, мазей, пластырей, стерильных лекарственных форм.
5. Изучить влияние высокомолекулярных соединений (ВМС) и поверхностно активных веществ ПАВ в составе лекарств.
6. Совершенствование аптечного, мелкосерийного метода производства лекарственных препаратов, с целью снижения их себестоимости.

Объект и предмет исследования. Объектами исследования являлись: лекарственные сырьевые ресурсы Республики, мощности по производству лекарств.

Индивидуальные, внутриаптечные, мелкосерийные и крупномасштабные способы производства.

Определение путей выбора способа производства согласно объему потребности населения в данном лекарственном препарате.

Методы исследований. Методы, применяемые при производстве лекарств, - это метод диспергирования, перемешивания, растворения, выбора вспомогательных веществ. Каждый этап технологического процесса выбран методом «проб и ошибок». Качество лекарств проанализировано согласно методам Государственной фармакопеи (ГФ) и соответствующими методами биофармацевтических исследований. Потребность населения республики в лекарственных формах определена методом выделения доли отдельных лекарственных форм из общего товарооборота лекарств. Необходимое количество лекарственного сырья определялось методом учета «лекарственных единиц» в общем запасе лекарственного сырья. При расчете мощности производства объем произведенной продукции при 6 часовой работе предприятия и при нормальной работе принят за 100%.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Результаты определения некоторых природных запасов лекарственного сырья для удовлетворения потребности населения Республики. Новые методики подсчета потребности в товарных единицах лекарств.

Разработанные методы производства лекарств согласно теории Ибн Сины «Натура» и «Натура лекарств» и в соответствии с современными правилами производства.

2. Практические научно-обоснованные рекомендации по интенсификации производства, повышению качества и снижению себестоимости лекарственных препаратов.

3. Результаты анализа по потребности, оптимизации и размещению производственных мощностей и помещений.

4. Данные по разработке дополнительных технологических параметров при производстве таких лекарственных форм, как порошки, драже, суспензии, эмульсии, мази, пластыри, стерильные растворы.

5. Результаты исследования влияния ВМС И ПАВ на технологические параметры и терапевтические характеристики.

6. Методики по усовершенствованию производства лекарственных препаратов в условиях аптек.

Научная новизна. Впервые проведена сравнительная оценка теоретического наследия Ибн Сины с ныне существующими правилами производства лекарств.

Разработаны методы производства лекарств индивидуального и мелкосерийного производства.

Разработаны аналитические методы определения качества и постадийного контроля лекарственных форм (порошки, экстракты, мази, пластыри, эмульсии, стерильные растворы).

Впервые создана методика получения эмульсии с применением эмульгаторов комбинированного действия (заявка № ИНДР 9500004, 1995).

Исследованиями установлена возможность регулирования («Вторичная натура») всасывания и высвобождения лекарственных веществ в организме с помощью высокомолекулярных соединений. Разработаны методики микробиологической и биологической оценки качественных и количественных характеристик лекарственных препаратов в опытах *in vivo* и *in vitro*.

Разработана технология получения мази с ядом гюрзы противовоспалительного действия (Патент №3337, заявка № ИНДР, 9500005, 1995).

Теоретически и экспериментально обоснованы составы и технология получения суппозиториев противовоспалительного действия (Патент № 4289, заявка № ИДР 2001, 08.71).

Научно-практическая значимость результатов исследования. Определена взаимосвязь наследия Ибн Сины по вопросам технологии лекарств с современной теорией их производства.

Проведены исследования по индивидуальному, мелкосерийному производству лекарств, доказана идентичность их качества заводской продукции.

Изучен вопрос использования некоторых растительных ресурсов и сырья природного происхождения в производстве лекарств.

Воспроизведен метод получения лекарственной формы - лепешечки и составлена нормативно-техническая документация на них с учётом современных требований.

Создана эмульсионная основа. Показана целесообразность комбинирования эмульгаторов с целью обеспечения устойчивости эмульсий.

Реализация результатов исследования:

Разработана технологическая схема производства следующих лекарственных препаратов:

- «10% мазь стрептоцида», регистрационное удостоверение 96/754/6, МЗ РУз, 24.12.96;

- терапевтическая система «Никодерм» (ВФС представлена на утверждение);

- «Серная мазь 33%», регистрационное удостоверение 96/754/4, приказ №754;

- «Линимент синтомицина 5%», регистрационное удостоверение 96/754/5;

- разработана технология мази с ядом гюрзы (Патент № 3337, заявка № ЛНДР 9500005, 1995 г.).

-научно обоснован состав суппозиториев противовоспалительного действия (Патент № 4289, заявка ЛДР 2001, 0871).

По результатам научного исследования составлены методические рекомендации, учебные программы, учебники, которые успешно внедрены в учебный процесс Ташкентского фармацевтического института.

Апробация работы. Основные результаты и положения работы доложены и обсуждены на:

- научных конференциях учёных Московской медицинской академии (Москва, 1974 г., 1978 г., 1987 г, 1990 г.); I-ой научной конференции фармацевтов Урала и Сибири (Томск, 1975 г.);

- I съезде фармацевтов Узбекистана (Ташкент, 1975 г.); II съезде фармацевтов Узбекистана (Ташкент, 1982 г.);

- III съезде фармацевтов Узбекистана (Ташкент, 1987 г.);

- III съезде фармацевтов Киргизии (Фрунзе, Ош, 1989 г.);

- Международном семинаре «Методология использования биотропных и силовых полей в практике здравоохранения» (Ташкент, 1989 г.);

- Международной конференции «Мембранные процессы в биотехнологии и пищевой промышленности» (Москва, 1991 г.);

- Всесоюзной конференции «Вклад молодых учёных в перестройку фармацевтической науки и образования» (Ташкент, 1991 г.);

- Всесоюзной конференции «Проблемы стандартизации и контроля качества лекарств» (Москва, 1991 г.);

- Международном симпозиуме по фармацевтической технологии (Анкара, 1996 г.);

- Международных конференциях в Анкаре 1998 г., Дании 1999 г., Стамбуле 2000 г.;

- Международной конференции «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины» (Минск, 2000 г.);

- Международном научно-практическом семинаре, посвященном изучению трудов Ибн Сины (Бухара, 2001, 2002 г.г.);

- III Международной научно-практической конференции «Наука и социальные проблемы общества: медицина, фармацевтическая технология» (Харьков, 2003г.).

- Республиканской научно-практической конференции «Актуальный проблемы образования, науки и производства фармации» (Ташкент, 2005 г.).

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликованы 67 научных работ, получено 3 патента, 1 авторское свидетельство, утверждены 2 фармакопейные статьи, 6 методических рекомендаций, 3 учебные программы и 3 учебника.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа подготовлена в виде научного доклада на основе совокупности исследований и разработок по технологии лекарственных форм и состоит из 60 страницы компьютерного текста, включая рисунки и таблицы.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА I. Исследования по технологии лекарств на основе современного метода и в соответствии с системой «Тиб»

1.1. Перспективы развития производства лекарств на основе теории «Натура» и «Натура лекарств» Абу Али ибн Сины

Вопросы переработки лекарственного сырья в лекарственный препарат являются первостепенной задачей сегодняшнего дня, поскольку Республика обладает богатейшими запасами лекарственного сырья растительного, минерального и животного происхождения [6].

Еще в период создания знаменитой книги «Канон врачебной науки», выполняющей роль «Большой медицинской энциклопедии» своего времени, с большой полнотой и в пределах тех знаний рассматривалось всё, что относится к медицине, в том числе фармации, т.е. вопросы, касающиеся обеспечения лекарствами населения, особенно детей и больных старшего и преклонного возраста, а также вопросы производства лекарств. Труды Ибн Сины освещают правила приготовления лекарств и выбора вспомогательных веществ для производства лекарственных форм - порошков, сиропов и сгущенных соков, варенья, лепешечек, отваров, пилюль, масел, пластырей, лекарственных кашек и других сложных средств, применяемых при различных заболеваниях. В них же даны методы испытания и технология приготовления соответствующих лекарственных препаратов. Анализ рекомендаций Ибн Сины, дополненный требованиями и знаниями сегодняшнего дня, раскрывает новые возможности углубления теорий «Натура» и «Натура лекарств» [56].

В «Каноне» приводятся основополагающие сведения о свойствах лекарств и их действии на организм. Врачи говорят, что свойство такого-то лекарства сочетается из противоположных друг другу сил, то они и те тоже не должны думать, что отдельная частица несет и теплоту, и холодность вместе, и что эти качества действуют порознь, как два отдельных начала, ибо это невозможно (Абу Али ибн Сина) [43,44].

Особое внимание Ибн Сина уделял в «Каноне» испытанию качества лекарств. По его утверждению, свойства лекарств познаются двумя путями: путем сравнения и путем испытания. Поговорим сперва об испытании и скажем: «Испытание приводит к достоверному познанию свойств лекарства только после соблюдения условий. Первое из этих условий заключается в том, чтобы лекарство было свободно от всякого приобретенного качества, будь то привходящая теплота, привходящая холодность или качество, появившееся вследствие изменения его веществ или сочетания с иными веществами. Так, вода, хотя она и холодна по естеству, если ее подогреть, согревает, пока сама остается горячей, а смола фурбийун, хотя и горяча по

естеству, если ее охладить» (Абу Али ибн Сина «Канон врачебной науки», Том I, 1995 г. стр. 11). [55]

Необходимость испытания лекарств путем сравнения терапевтической эффективности как предначертание Ибн Сины в оценке качества лекарств нашло свое отражение в биофармацевтических исследованиях [43].

Биофармацевтическая оценка лекарственных препаратов как обязательное испытание их качества даёт возможность подобрать оптимальное сочетание лекарственных и вспомогательных веществ и устраняет появление терапевтически неэффективных лекарств [1,7,56].

В своих трудах Ибн Сина также указывал на возможность регулирования лечебных свойств лекарства путем введения в его состав различных компонентов [56]. Иногда для каждого заболевания, особенно для сложного, мы не находим какого-либо простого лекарства, которое противоборствовало бы ему, но если бы даже мы нашли таковое, то не отдали бы ему предпочтение. Часто мы не можем найти даже сложного лекарства, противостоящего сложному заболеванию, или находим такое лекарство, но нам необходимо, чтобы одна из его составных частей обладала большой силой, и вынуждены прибавлять к нему какое-либо средство, увеличивающее силу лекарства.

Промывание растения - выделение терапевтически активных для организма веществ, которое осуществляется методом получения водных вытяжек из растений. Описанные в трудах Ибн Сины, эти методы совершенствовались и в настоящее время включены в Государственную Фармакопею как лекарственные формы - настои и отвары. Это жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья. Они имеют широкое применение в медицинской практике как сами по себе, так и в составе сложных лекарственных препаратов в виде микстур, полосканий, примочек, промываний, ванн.

Максимальный терапевтический эффект от воздействия комплекса биологически активных и сопутствующих веществ, содержащихся в растительном сырье, простота приготовления, отсутствие побочных эффектов предсказывают разработку новых методов получения этих лекарственных форм [55,56,57,58].

Особое внимание Ибн Сина в «Каноне» обращал на возможность комбинированного применения лекарств и вспомогательных веществ для улучшения (маскировки) вкуса, уменьшения побочного действия лекарств. «Иногда нужное нам лекарство бывает превосходным в том действии, которое нам требовалось, но вредным в другом отношении, так что мы вынуждены смешать его с таким, которое уничтожило бы его вредную силу. Порою лекарство бывает противно натуре и желудку, они питают к нему отвращение, извергают его, тогда приходится добавлять того, что делает его приятным. Нередко ставится цель, чтобы лекарство оказало свое действие на

отдаленное место, но мы опасаемся, что первое и второе переваривание уничтожат его силу, тогда мы смешиваем его с чем-либо предохраняющим, что само, не подвергаясь воздействию, отклоняет от основного лекарства действие двух перевариваний, пока оно не достигнет желаемого органа в неиспорченном виде; в лекарство терьяк добавляют, например, опий» (Абу Али ибн Сина «Канон врачебной науки», Том I, стр. 12).

«Молоко, состоит из смеси водянистых и творожистых частиц с частицами жировыми, а каждая из этих трех составных частей не является простой по природе, но тоже представляет собой смесь и обладает своей особой натурой. Эта вторичная натура возникла под действием природы, а не искусственно» (Абу Али ибн Сина «Канон врачебной науки», Том I, стр. 14). Ибн Сина тем самым указал на возможность создания смеси жировых и водяных тел (веществ), где эмульгатор (творожистое тело) - обязательный компонент (каждого из трёх) в приготовлении эмульсий. На основе этого основополагающего правила приготовления эмульсионных систем на сегодняшний день большое развитие получила пищевая, косметическая и лакокрасочная, а также медицинская и фармацевтическая промышленность.

Проведенные нами исследования по развитию этого основополагающего правила приготовления эмульсионных систем показывают, что:

-эмульсионные системы несколько повышают ценность лекарственного препарата тем, что в них имеется возможность использования как водорастворимого, так и жирорастворимого лекарственного вещества в виде раствора, а также возможность приготовления лекарственного препарата в сочетании двух этих несмешивающихся фаз.

Возможность разнообразных подходов к регулированию их «Натур» с целью получения определённого свойства «Вторичная натура» и высокого лечебного эффекта лекарств, притягивает постоянное внимание исследователей в области изыскания таких лекарственных форм эмульсий, как линименты и мази эмульсионного типа. Проведенные нами исследования свойств систем эмульсионного типа дают основание полагать, что экспериментальное изучение воздействия факторов на эту систему необходимо, так как это даёт возможность регулировать фармакологическое, токсикологическое, терапевтическое действия лекарственных веществ в системах эмульсионного типа.

В «Каноне» также приводятся сведения о возможности создания [43] лекарств избирательного (направленного) и пролонгированного действия.

Лекарственные препараты типа пластырей, описанные в трудах Ибн Сины и усовершенствованные в техническом отношении, позволяют получать препараты с направленным действием.

Безболезненный метод введения лекарств в виде пластырей с определённым и направленным действием лекарственного вещества в

организм типа трансдермальных терапевтических систем осуществляется добавлением в состав пластыря соответствующего носителя [17].

Регулирование скорости всасывания, времени распределения, скорости высвобождения осуществляется введением в состав препарата соответствующих высокомолекулярных соединений.

Проведенные нами исследования по созданию трансдермальных терапевтических систем показывают перспективность этих направлений в исследованиях.

Важное место в своих трудах Ибн Сина уделял особенностям организма больного "мизож": «Я утверждаю: натура (мизож) есть качество, возникающее от взаимодействия противоположных качеств».

«Мизож» лекарства, как и «мизож» больного человека, по утверждению Ибн Сины, состоит из четырех упомянутых элементов - это теплота, холодность, влажность и сухость. Доли взаимно противоположных качеств в смеси равно противостоят друг другу так, что натура оказывается качеством, действительно посредствующим между лекарством и больным.

Натура, по Галену и Гиппократу - «темперамент», в смысловом переводе на арабский язык означает «мизож» - «смесь равных частей». Учение о «мизоже» является основой фундаментальных взглядов гениального ученого, автора «Канона врачебной науки» в области охраны здоровья больного.

По истечении времени, с развитием технического прогресса понятие «мизож» все меньше применялось и почти вышло из врачебного лексикона. Совершенствовались, развивались и укреплялись отдельные отрасли врачебной науки как системы: аллопатия, гомеопатия, апитерапия, рефлексотерапия, Аюр-веда и т.д. Фармация как составная часть системы «Тиб» Ибн Сины получила новое самостоятельное развитие. Взаимодействие лекарств и организма простого, сложного характера, которое трудно раскрыть полностью, применяя современные методы биофармацевтических исследований, объяснены теорией Ибн Сины «Натура». Учение «Натура» является фундаментальной теорией в естествознании, медицине и фармации, где идеально соприкасаются закон философии - борьба противоположностей и их единство и духовные взгляды Ибн Сины с его материалистическим мышлением. В фармацевтическом производстве теория «Натура» требует выпуска доступных, безвредных лекарственных препаратов преимущественно из местного сырья, с высокой терапевтической эффективностью.

На основе изучения трудов Ибн Сины относительно технологии лекарств - «Натура лекарств», «Первичная Натура», «Вторичная Натура» - форма лекарств нами принята за основной показатель, отражающий «Натуру лекарств».

1.2. Изучение потребности населения в лекарственных формах

Оптимизация технологии лекарств в соответствии с потребностью населения республики, организация соответствующих мощностей производства на местах, - всё это является актуальным вопросом.

Нами определена потребность населения республики в лекарственных препаратах за 2005 год путем изучения объема товарооборота аптек как частных, так и аптек лечебно - профилактических учреждений, а также сравнением объема завоза лекарственных средств и товарооборота и объема производства с учетом остатка. По результатам анализа данных за 2005 год, нами определен объем товарооборота по лекарственным формам в сумме 259 млрд. 185 млн. 181 тыс. сум. Изучение потребности в них проводилось путем их разделения на 11 условных групп, объединенных по технологическим циклам производства (таблица 1.1).

Таблица 1.1
Потребность населения республики в лекарственных формах

№ п /п	Лекарственная форма	Потребность, %	Цена, сум	Коэффициент	Объем потребности	
					Тыс. сум	Лекарственные товарные единицы
1	Таблетки	17,5	407	2.10	45.357.482	111.144.344
2	Стерильные флаконы	11,7	1890	0.45	30.324.317	16.044.823
3	Мази	8,4	1550	0.55	21.771.159	14.045.909
4	Порошки	8,1	4763	0.18	20.994.035	4.407.733
5	Ампулы	7,6	1230	000.69	19.698.108	16.014.721
6	Свечи	7,1	700	1.22	18.402.178	26.288.825
7	Микстуры	6,7	2300	0.37	17.365.436	75.50.189
8	Капли	6,2	880	0.97	16.069.508	18.260.804
9	Капсулы	6,0	1433	0.60	15.551.136	10.852.153
10	Лекарственные формы наружного применения	4,7	237	3.6	12.181.724	51.399.679
11	Другие	16,0	1540	0.55	41.469.698	26.928.375
Итого:					259.185.181	302.537.555

Анализ потребности населения республики в товарных единицах лекарств за 2005 год показал, что было израсходовано 161374994 шт. Исходя из данных определения потребности за 2005 год, нами вычислена средняя стоимость 1 единицы лекарственного препарата, равная 854 сумам

73 тийинам. Отношение средней цены к цене определенного вида лекарства нами принято за ценовой коэффициент. Определение потребности населения республики в лекарственных формах проводилось с использованием учетных книжек аптек с целью уточнения необходимых мощностей производства. Технологическая схема производства одноименных лекарственных форм идентична.

По результатам полученных данных, нами определен высокий уровень потребления таблеток в общем товарообороте - 17,5%. Из двенадцати наименований проанализированных лекарственных препаратов по 10 таблеток в упаковке, средняя цена одной упаковки составила 407 сум, а объем потребности за год - 111 млн. упаковок, 10 млн. упаковок в месяц, 400,000 упаковок в день [44].

Если предположить, что 100 наименований лекарственных препаратов в форме таблеток зарегистрировано в реестре республики, то дневная потребность каждого наименования составит 2000 упаковок.

ГЛАВА II. Технологические процессы производства лекарственных форм с твердой дисперсной средой

С целью исследования стадий технологического процесса приготовления порошков мы изучали рецептуру аптек г. Ташкента и выбрали прописи, содержащие аскорбиновую кислоту, которая является основным компонентом в этих прописях, и дает отсыревание в смеси с рутином, димедролом, кальцием лактатом, кислотой ацетилсалициловой (таблица 2.1).

Таблица 2.1

Составы выбранных прописей

Наименование ингредиентов	Прописи; состав, г.			
	1	2	3	4
Кислота ацетилсалициловая			0,2	
Димедрол			0,02	
Рутин			0,02	0,02
Кальция лактат			0,1	
Кислота аскорбиновая	0,2	0,1	0,1	0,1
Рибофлавин		0,003		
Тиамин бромид		0,003		
Глюкоза	0,3	0,3		0,02
Кислота никотиновая	0,05	0,02		

Рутин даёт отсыревание с сахаром и глюкозой. Димедрол в сочетании с сахаром и кислотой ацетилсалициловой образует комки. Разработка оптимальной технологии порошка с учетом сложности состава, совместимости и относительной влажности воздуха является актуальной. Частая повторяемость рецептов в практике диктует необходимость изыскания рациональных способов технологии этих порошков с целью устранения несовместимости и обеспечения биологической доступности предлагаемых составов и их стабильности при хранении [2,3,5].

2.1. Изучение сыпучести и точности дозирования порошков

Производственные процессы изготовления порошков исследовались нами, исходя из физико-химических особенностей лекарственных веществ и многообразия их сочетаний. Были разработаны различные приёмы изготовления сложных порошков с учетом технологических параметров: дисперсность, удельный объем, точность дозирования, сыпучесть, гигроскопичность. На основании результатов проведенных нами исследований рекомендованы оптимальные технологии изготовления. Дисперсность и объемные характеристики являются методами определения размеров и форм частиц. Что касается мнения о том, что принимать за длину и ширину частиц, то имеются методы определения размеров частиц, исходя из эквивалентных диаметров, радиусов d_a , d_v , d_s , d_f и т.д. Эти методы отличаются достаточной точностью, но требуют довольно сложной аппаратуры, что затрудняет широкое внедрение их в практику [18,20,21].

Измельчение - это основной технологический процесс в производстве порошков. Главным инструментом для измельчения лекарственных порошков, применяемых со времен Ибн Сины и по сей день, является ступка.

Порошки как лекарственная форма охарактеризованы в «Каноне врачебной науки» и приведены как самостоятельная лекарственная форма в виде статьи в Государственной фармакопее XI издания. Сыпучесть является основным показателем для порошков согласно ГФ XI издания.

Степень измельченности по требованию Фармакопеи регламентируется в зависимости от назначения и способа применения, где конкретно приводится размер сита, через которое должен быть просеян порошок. В «Каноне» Ибн Сины эти качественные показатели для порошков как лекарственной формы заложены в самом названии этой формы лекарства, смысловой перевод которых следует понимать как просеиваемые лекарства (элаки дорилар). Свободным просеиванием лекарственных веществ можно определить степень сыпучести и измельченности. Название, данное в «Каноне», более полно отражает качественные характеристики этой лекарственной формы [9].

Порошки измельчали в ступке и в аппарате Исламгулова в течение 5, 30, 60, 120, 180 секунд, определяли размер частиц при помощи микроскопа Полам Р.312.У.4.2 при увеличении в 272 раза.

Значения средних размеров порошков, измельченных в ступке в течение 30, 60, 120, 180 секунд, представлены на рис. 2.1.

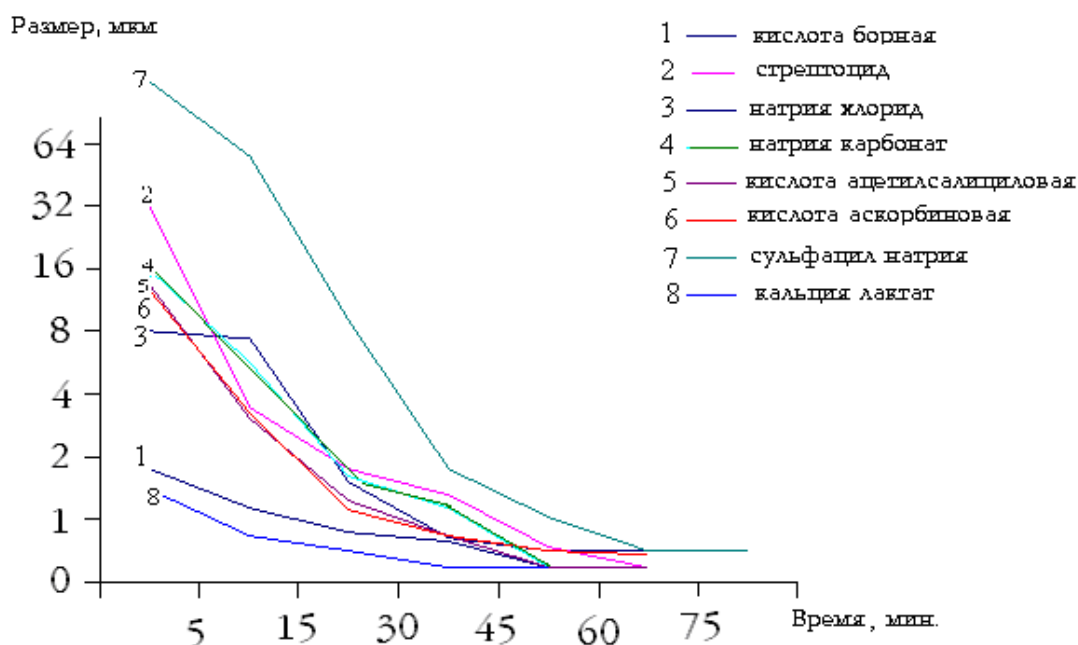


Рис. 2.1. Измельчение веществ в ступке

При измельчении в аппарате Исламгулова (рис. 2.2) в течение 5, 30, 60, 120, 180 секунд они были примерно однозначны. Размер частиц достигал 1 мкм и дальнейшее измельчение не меняло их размера [19,32,37].

В группе легко измельчаемых порошков после измельчения в ступке в течение 30 секунд дисперсность оставалась неизменной (стрептоцид, кальция лактат).

Во второй группе порошков после 60 секунд измельчения в ступке размер частиц достигал от 2,5 до 7,5 мкм и дальнейшее измельчение порошка (натрия карбонат кристаллический, магния окись, цинка сульфат) не меняло размера частиц.

Трудно измельчаемые порошки следует измельчать до 120 секунд в аппарате Исламгулова. При их измельчении в аппарате в течение 120 секунд размер частиц достигал 1 мкм (0,5-1,5 мкм), (рис 2.2).

Как видно из рисунка, в этой точке соприкасается размерность всех измельчаемых лекарственных веществ как крупно, так и мелкокристаллических. Размер 1 мкм (0,5-1,5 мкм) принят нами за предел измельчаемости лекарственных веществ. Дальнейшее измельчение является неэффективным, так как при этом наблюдается как уменьшение, так и укрупнение частиц. Например, у кислоты ацетилсалициловой идет незначительное укрупнение частиц, а у аналгина наблюдается

незначительное уменьшение частиц. У таких порошков, как этазол, кислота салициловая, кислота аскорбиновая, кислота борная размерность не меняется.

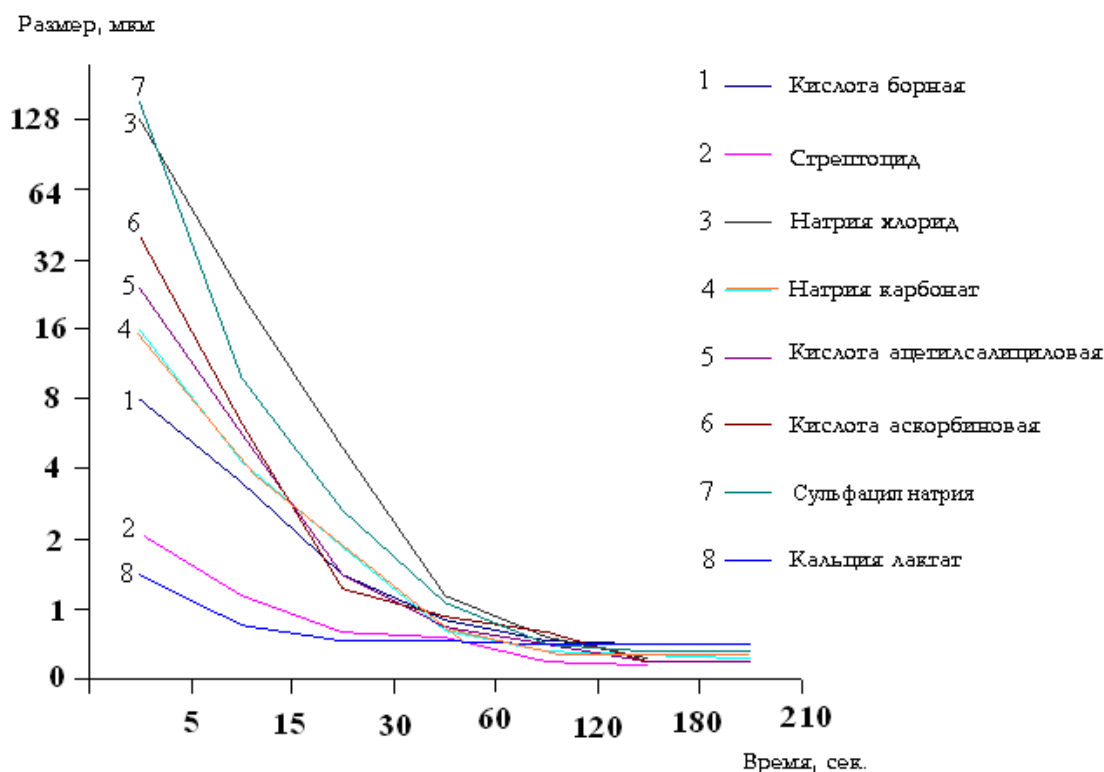


Рис. 2.2 Измельчение веществ в аппарате Исламгулова

Изменение размерности частиц при измельчении сопровождается изменением вида кристаллов, размера частиц. В связи с этим частицы лекарственных веществ занимают объем, соответствующий данной размерности и форме кристаллов. Нами изучено граммовое содержание лекарственного вещества в определенном объеме при различной степени измельчения - удельный объем лекарственного вещества при определенной степени измельченности (таблица 2.2).

Разработка наиболее простых, доступных методов определения степени измельченности (дисперсности) лекарственных веществ привела нас к оценке показателей удельного объема. Зависимость массы одноименного кристаллического вещества в определенном объеме от дисперсности нами принята за удельный объем (г/см^3).

Данная характеристика приемлема для уточнения дисперсности при наличии и использовании более точных методов определения массы испытуемого вещества. В малых количествах нами использован метод определения удельного объема, который производили при помощи мерного цилиндра. 10 г вещества засыпали в цилиндр и, легко постукивая, определяли объем. Затем переносили в аппарат Исламгулова, измельчали и

Таблица 2.2

Показатели удельного объема (V_d), г/см³/г

Наименование препарата	До измельчения	После измельчения в аппарате, сек.				
		5	30	60	120	180
Глюкоза	1,307	1,111	0,916	1,016	1,029	1,045
Натрия хлорид	0,745	0,745	0,683	0,756	0,903	0,915
Натрия тиосульфат	1,020	0,913	1,050	1,100	1,125	1,125
Амидопирин	1,288	1,428	1,740	1,951	2,033	2,033
Кислота салициловая	2,352	1,442	1,639	1,833	1,833	1,833
Кислота аскорбиновая	1,292	0,941	1,075	1,111	1,111	1,111
Кислота ацетилсалициловая	1,435	1,323	1,579	1,751	1,929	1,944
Анальгин	1,549	1,323	1,911	1,987	1,987	1,987
Этазол	1,333	1,477	1,601	1,620	1,620	1,620
Кислота борная	1,020	1,030	1,102	1,126	1,126	1,126
Магния сульфат	1,087	0,953	0,927	0,890	0,919	0,919
Натрия карбонат кристаллический	0,995	0,741	0,744	0,756	0,756	0,7536
Магния окись	3,333	2,751	2,061	1,779	1,618	1,550
Цинка сульфат	0,859	0,818	0,749	0,782	0,740	0,740
Сульфацил-натрий	1,559	1,317	1,331	1,331	1,331	1,331
Кальция глюконат	1,764	1,986	1,973	1,973	1,973	1,973
Стрептоцид	1,280	1,287	1,334	1,334	1,334	1,334
Кальция лактат	1,526	1,551	1,591	1,591	1,591	1,591

измеряли объем заново. Определение удельного объема производили по формуле:

$$\Delta V_d = \frac{V}{M},$$

где: ΔV_d - удельный объем вещества;
 V - объем препарата, см³ ;
 M - масса препарата, г.

Из представленной формулы видно, что удельный объем - это объём лекарственного вещества (г) в 1 см³ при определенной дисперсности.

Данные этого определения отражены в таблице 2.2. С изменением размера частиц меняется и удельный объем. Анализ полученных данных показывает, что имеется определенная зависимость между удельным объемом и размером частиц порошка. Следует отметить, что такая зависимость имеет разнолинейное очертание.

Исследуемые порошки систематизированы по величине удельного объема, дисперсности и однородности.

Показана зависимость между удельным объемом и дисперсностью, формой кристаллического строения лекарственных веществ.

Фактором, определяющим очередность измельчения и смешивания при приготовлении порошков, по нашим данным, должна быть измельчаемость лекарственных веществ, а также от какой болезни прописан порошок, т.е. его биодоступность.

Исследованию были подвергнуты прописи № 1, 2, 3, 4. Определение точности дозирования проводилось по следующей методике: приготовленную массу согласно прописи развешивали на 12 доз. Сначала на аналитических весах с точностью до четвертого знака взвешивали пустую бумажную капсулу, и после этого высыпали на нее отвешенные на ручных весах ВР-1 смеси порошка. Далее капсулу вместе с порошком снова помещали на чашку аналитических весов, записывали результаты.

Проведенный эксперимент был проанализирован и были выявлены следующие закономерности, повторяющиеся при развешивании порошков на отдельные дозы. Значительных отклонений в массе порошков при развешивании первых шести доз не наблюдалось. Была определена повторяемость отклонений при развешивании 6-й, 10-й, 11-й и 12-й доз.

Нами определена сыпучесть порошков и её сравнивали с текучестью отдельных ингредиентов.

В результате анализа получены следующие данные. Пропись N 1 имеет текучесть- 6 г/сек, пропись N 2 - 7 г/сек, пропись N 3 - 9 г/сек, пропись N 4- 6,5 г/сек. Подставив данные в формулу коэффициента текучести, нами получено следующее:

- в прописи N 1 К - 9,98;
- в прописи N 2 К - 11,64;

- в прописи N 3 К - 14,97;

- в прописи N 4 К - 10,81.

Таким образом, в результате изучения текучести анализируемых порошков в смеси и отдельных ингредиентов установлено, что основное свойство порошка - сыпучесть сохраняется, и каждый ингредиент прописи порошка вытекает из воронки прибора быстрее, чем все ингредиенты вместе.

Исследованиями влагосорбционных свойств порошков была установлена умеренная гигроскопичность в прописях № 1, 2, 4. Пропись № 3 - гигроскопичная смесь, требующая определенной технологии и условий хранения. Это свойство нами учтено при выборе метода "ускоренного старения". Нами установлен срок хранения для прописи №3, равный 1 месяцу, а для остальных прописей - 6 месяцев. Повторением опытов в естественных условиях были получены аналогичные данные для прописей № 1, 2, 4, а для прописи № 3 - до 2 месяцев.

При исследовании биофармацевтических показателей прописей, содержащих рутин, нами изучалось влияние дисперсности порошковой смеси на скорость высвобождения компонентов, для чего прописи №1 и 4 были приготовлены в двух вариантах:

вариант 1 - порошки, приготовленные в ступке;

вариант 2 - порошки, приготовленные в аппарате Исламгулова.

Анализ полученных данных показывает, что в первом варианте обеспечивается более высокая скорость высвобождения в диализат лекарственного вещества, прописанного в большем количестве. Во втором варианте ускоряется высвобождение лекарственного вещества, прописанного в меньшем количестве.

Исследования, проведенные по изучению технологических процессов получения порошков, показали, что такие факторы, как удельный объем, дисперсность, размерность, влагосорбционные свойства, сыпучесть характеризуют порошки («Вторичная натура») как лекарственную форму и являются нормативными показателями качества.

2.2. Научные основы разработки методов технологии драже

Методы технологии драже позволяют получить лекарственные препараты не только с приятным запахом и вкусом, но и с намеченным местом действия в организме. Намерение доставить лекарство определенному органу может быть осуществлено подбором вспомогательных веществ и разработкой соответствующей технологии. Объем производительности процесса получения драже регулируется подбором соответствующего оборудования [40].

Подбором вспомогательных веществ можно замаскировать неприятный вкус и регулировать место высвобождения и место всасывания лекарственных веществ. Можно сочетать в составе препарата несколько

несовместимых в химическом отношении лекарственных веществ. Эти качества резко увеличивают терапевтические возможности формы современными методами создания ядра с применением микрокапсул и последующим наслаиванием их в форме драже.

Кислота аскорбиновая входит в состав различных, часто применяемых прописей. Например, поливитамин и антигриппин очень часто прописываются врачами в период вспышки гриппа. Удовлетворение потребности в лекарственных средствах в данный период обеспечивается расширением производства. Применение малой механизации при упаковке, измельчении порошков позволяет расширить объем их производства.

Увеличение объема производства указанных составов может быть осуществлено также выпуском их в форме драже в дражировочных котлах в условиях аптеки.

Лекарственное драже имеет несколько преимуществ перед порошками. В нем маскируется неприятный вкус, оно удобно при приеме и хорошо сохраняется, можно устранить отдельные несовместимости в составе. С целью ускорения производства, устранения несовместимостей и улучшения качества нами разработана технология драже следующего состава:

кислота аскорбиновая	- 0,1
кислота никотиновая	- 0,02
тиамина бромид	- 0,003
рибофлавин	- 0,003
сахар	- 0,3

Предложена следующая методика приготовления драже: все ингредиенты измельчают в аппарате Исламгулова в течение 15-25 секунд до размера частиц 0,25 мм. В дражировочный котел помещают 10000 штук сахарных гранул. Увлажняя 50 % сахарным сиропом при движении котла со скоростью 30 об/мин, (5% от массы) постадийно наращивают порошкообразную смесь кислоты аскорбиновой с сахарной пудрой в соотношении 1:1 (около 20 % от веса массы в котле). Далее наращивают сахарной пудрой и оставляют для высушивания. Затем последовательно добавляют смесь кислоты никотиновой с сахаром в соотношении 1:5. После полного наращивания смеси добавляют смесь тиамина бромида с сахаром в соотношении 1:10 и смесь рибофлавина с сахаром в соотношении 1:10. Более мелкое драже отделяют при помощи сит и доводят до соответствующего размера таким образом, чтобы потом всю массу можно было вместе наращивать смесью рибофлавина с сахаром. Готовое драже выкладывают на лотки для сушки при температуре 40-50⁰ С.

Качество драже проверяли согласно ГФ X. Были определены следующие показатели: внешний вид, колебание в массе, распадемость и количественное содержание ингредиентов, биологическая доступность в опытах *in vitro*, а также установлены сроки его годности [38].

Таблица 2.3

Качественные и количественные показатели драже (n-5)

Состав, г	Описание	Сред. масса и отклонение в массе, г	Распадаемость, мин.		Количественное содержание ингредиентов		
			в колбе	в идентификаторе	г	%	отклонение, %
Поливитамин:							
Кислота аскорбиновая	0,1	0,425+0,02	12+0,46	10+0,41	0,0980	98,0	2,0
Кислота никотиновая	0,02				0,0194	97,0	3,0
Тиамин бромид	0,003				0,0029	96,6	3,4
Рибофлавин	0,003				0,0029	96,6	3,4
Сахар	0,3						
Антигриппин:							
Кислота ацетилсалициловая	0,2	0,587+0,04	18+0,46	16+0,46	0,1979	98,9	1,0
Кислота аскорбиновая	0,1				0,0970	97,0	3,0
Димедрол	0,02				0,0192	96,0	4,0
Рутин	0,02				0,0190	95,0	2,0
Кальция лактат	0,1				0,0981	98,1	1,9
Сахар	0,15						

Результаты исследования (таблица 2.3.) показали, что полученные драже по качественным характеристикам отвечают требованиям ГФ X и обеспечивают достаточную биодоступность действующих веществ.

Срок годности приготовленных драже определяли в условиях естественного хранения и методом "ускоренного старения". Для этого драже упаковывали во флаконы из оранжевого стекла емкостью 30 мл по 50 шт. Результаты анализа представлены в таблице 2.4.

Как видно из таблицы, полученные драже сохраняли свои качественные показатели в течение 12 месяцев. По истечении этого срока их внешний вид оставался удовлетворительным. Наблюдалось увеличение времени распадаемости от $10 \pm 0,40$ до $12 \pm 0,45$. Количественное содержание отдельных ингредиентов в процессе хранения не изменялось.

2.3. Биодоступность твердых лекарственных форм

В настоящее время для улучшения качества лекарственных форм, а именно для полной оценки терапевтической эффективности определяются их биофармацевтические показатели [22,63].

В данной работе нами приводятся результаты определения биодоступности разработанных нами лекарственных форм: порошков, лекарственных препаратов в желатиновой капсуле и драже. При этом была определена скорость растворения действующих веществ из полученных лекарственных форм. Скорость растворения изучали по методике, рекомендованной ГФ XI.

В связи с тем, что нами была поставлена цель перевода на внутриаптечную заготовку сложных составов, содержащих аскорбиновую кислоту, при исследовании биодоступности полученных драже изучали только скорость высвобождения последней из драже.

При изучении скорости растворения действующих веществ в драже растворяющей средой служила вода очищенная, скорость вращения корзинки составляла 100 об/мин. Пробы отбирали через 5, 15, 30, 60 минут, а затем определяли количественное содержание аскорбиновой кислоты. Скорость растворения драже сравнивали со скоростью растворения порошка того же состава.

Установлено, что первая концентрация аскорбиновой кислоты в лекарственной форме драже появлялась через 5 минут и составляла 8,8 %. В случае порошка его концентрация через 5 минут составляла 38,4 %. Через 30 минут количество кислоты аскорбиновой, высвобождающейся из драже, достигало 58,2 %, в то время как из порошка высвобождалось 97,8 %. Полное её высвобождение из драже наблюдалось через 60 минут.

Первая концентрация аскорбиновой кислоты из антигриппина в растворяющей среде (в случае изучения биодоступности драже) появлялась через 5 минут и составляла 10,4 %. В случае порошка её концентрация через

Таблица 2.4

Результаты исследования срока годности драже методом «ускоренного старения» (n-5) при температуре 60 °С

Состав, г	После приготовления			После 22 суток хранения		
	Описание	Распадаемость, мин.	Количественное содержание, г	Описание	Распадаемость, мин.	Количественное содержание, г
Поливитамин:						
Кислота аскорбиновая	0,1	10±0,40	0,100	Соответствует	12±0,45	0,098
Кислота никотиновая	0,02		0,019			0,018
Тиамин бромид	0,03		0,003			0,0028
Рибофлавин	0,03		0,0029			0,0027
Сахар	0,3					
Антигриппин:						
Кислота ацетилсалициловая	0,2	16±0,46	0,101	Соответствует	17±0,34	0,098
Кислота аскорбиновая	0,1		0,019			0,019
Димедрол	0,02		0,202			0,200
Рутин	0,02		0,098			0,095
Кальция лактат	0,1		0,020			0,018
Сахар	0,15					

5 минут составляла 26,5%. Через 15 минут количество кислоты аскорбиновой, высвобождающейся из драже, достигало 25,5 %, в то время как из порошка высвобождалось 62,3 % и через 30 минут полностью (100%) переходило в растворяющую среду.

Полное высвобождение кислоты аскорбиновой из драже наблюдалось через 60 минут. Такое различие в скорости растворения в порошке и драже объясняется тем, что субстанция кислоты аскорбиновой сама по себе легко растворимое вещество, а в драже она находится в самом внутреннем слое. Из-за этого, несмотря на хорошую растворимость, наблюдается 100 % - ное растворение через 60 минут, т.е. на 30 минут позже порошка.

Результаты изучения срока годности драже свидетельствуют о сохранности их качества.

ГЛАВА III. Производство лекарственных форм с жидкой дисперсной средой

3.1. Исследования по созданию условий технологического процесса производства лекарственных форм и влияние вспомогательных веществ на технологические параметры лекарств

Регулирование технологических и биофармацевтических свойств лекарственных форм с помощью ПАВ является весьма перспективным направлением фармацевтической технологии. Важное значение имеет использование ПАВ в технологии средних и мягких лекарственных форм, особенно при создании эмульсионных мазевых основ. Свойства основы во многом определяют биодоступность мазей. Высокую оценку в плане биодоступности мазей получили эмульсионные основы [15]. С целью расширения ассортимента основ нами:

- изучены возможности использования ПАВ для улучшения технологических параметров лекарственных форм;
- изучены вопросы влияния ПАВ на стабильность лекарственных форм.

Мы изучали влияние ПАВ на примере четвертичных аммониевых солей высших алкиловых эфиров итаконовой и цитраконовой кислот, представляющих собой вязкие масла. Триэтаноламмониевые соли алкиловых эфиров малеиновой кислоты являются твердыми веществами с температурой плавления от 42 до 64°C. Все полученные ПАВ образуют коллоидные растворы, хорошо пенятся и относятся к мицеллообразующим соединениям, что является весьма важным фактором при использовании их в качестве эмульгаторов, стабилизаторов и солюбилизаторов. Данные острой токсичности ПАВ, определенные по методу Беренса, колеблется от 2700,5 до 5200 мг/кг, что указывает на малую токсичность исследованных соединений.

Изучение солюбилизирующей способности исследуемых ПАВ проводили по отношению к стрептоциду, этазолу и сульфадимезину,

которые, относясь к классу лекарственных веществ с нерезко выраженными гидрофобными свойствами, сильно отличаются друг от друга по степени гидрофильности. Эти препараты нами взяты в порядке возрастания гидрофобных свойств: стрептоцид < этазол < сульфадимезин со степенью их гидрофильности +23,70; -69,29; -83,00, соответственно. Солюбилизирующую активность исследуемых ПАВ изучали путем получения насыщенных растворов лекарственных веществ в растворах ПАВ различной концентрации в пределах температур 25-60⁰С с последующим количественным определением солюбилизованных веществ в фильтрате [15].

В результате исследования солюбилизирующей способности различных ПАВ по отношению к сульфаниламидным препаратам выявлена эффективность производных малеиновой и итаконовой кислот. При этом наблюдалось увеличение растворимости сульфаниламидов от 38 до 80%.

3.2. Использование ПАВ для стабилизации суспензий

Для приготовления суспензий из гидрофобных веществ мы использовали этазол, который является наиболее гидрофобным среди существующих сульфаниламидных препаратов [34,35].

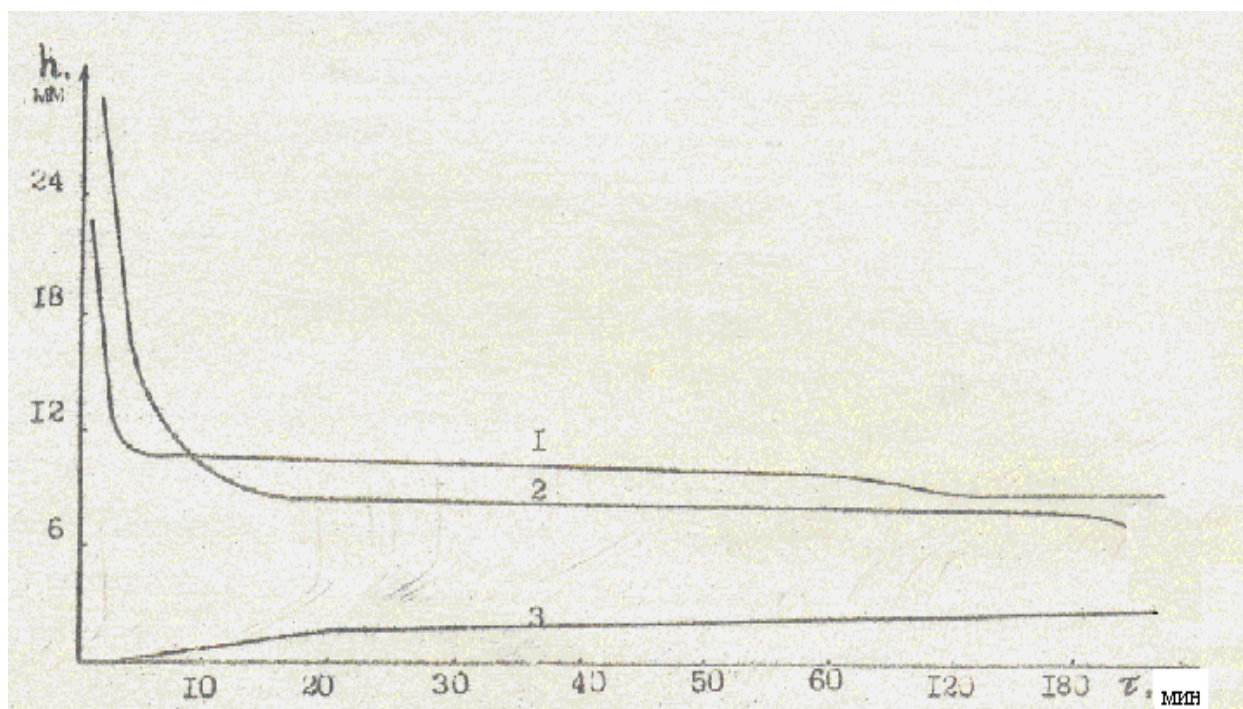


Рис. 3.1. Седиментационные кривые суспензии с ПАВ

Концентрация ПАВ: 1- 0,1%; 2- 0,5%; 3- 1,0%

Таблица 3.1

Ресуспендируемость суспензий по группам

Стабилизатор, %	Срок хранения, дни		
	7	14	30
ТЭАСДМ 0,1	1	1	1
	2	2	2
	3	3	3
ТЭАСДИ 0,1	2	2	2
	2	2	2
	3	3	3
ТЭАСГИ 0,1	1	2	3
	2	3	3
	3	3	3

Суспензию этазола готовили по общепринятой технологии в концентрации 1%, а в качестве дисперсионной среды использовали водные растворы ПАВ в концентрациях 0,1 0,5 и 1,0%. Отбор ПАВ производили по характеру седиментационных кривых и по показателям ресуспендируемости суспензий. Результаты представлены на рисунке 3.1 и в таблице 3.1 [15].

3.3. Использование ПАВ для приготовления фармацевтических эмульсий

Целенаправленный технологический процесс - перемешивание воды с маслом, добавление эмульгатора, определенный порядок смешивания позволяют получить эмульсию со свойствами молока и «Вторичную Natuurу». Составные части: молоко, вода, эмульгатор (творожистая масса) и жиры (масло). Каждый в отдельности обладает сложной собственной натурой. Простое перемешивание дает смесь этих веществ, не обладающую свойствами молока, появляется «Вторичная Natuurа».

Исследование роли вспомогательных веществ (ПАВ) и технологических процессов приготовления лекарств на примере технологии суспензий, эмульсий показывает, что на характер «Вторичной Natuurы» влияют как вспомогательные вещества, так и сам технологический процесс [24,28].

Возможность использования изучаемых ПАВ для получения эмульсий прямого типа исследована нами по традиционной методике в пределах концентраций 0,5-6,0 %. Расслоение эмульсий, как показатель устойчивости, определяли по эмульгирующей способности. За удовлетворительные ПАВ нами приняты триэтаноламмониевая соль децил малеината (ТЭАСДМ), триэтаноламмониевая соль цетилмалеината (ТЭАСЦМ) и

триэтаноламмониевая соль гептил итаконата (ТЭАСГИ). Определены их оптимальные концентрации, позволяющие получать устойчивые эмульсии, которые соответствуют: для ТЭАСДМ - 2,2%; ТЭАСГИ - 2,4% и ТЭАСЦМ - 4,5 - 0% [29].

Выявлена взаимосвязь между структурно-механическими свойствами полученных эмульсий и длиной алкильного радикала в молекуле ПАВ и её концентрацией. Так, эмульсии с ТЭАСДМ и ТЭАСГИ при оптимальной концентрации имеют жидкую консистенцию, с ТЭАСЦМ в концентрации до 4;5% - также жидкую, но с увеличением концентрации до 6% консистенция эмульсий постепенно сгущается до кремообразной, и они также становятся кинетически устойчивыми системами.

Выявлено, что применение ПАВ (ТЭАСДМ, ТЭАСГИ и ТЭАСЦМ) в качестве стабилизаторов значительно повышало дисперсность суспензий, а также увеличивало их стабильность в 4 раза.

3.4. Изучение возможности использования ПАВ при приготовлении эмульсионных мазевых основ

С целью изучения возможности использования ПАВ для получения эмульсионных мазевых основ определена водопоглощающая способность системы вазелин/ПАВ, которая характеризует гидрофилизирующие качества исследуемых ПАВ. Концентрация ПАВ в этой смеси составляла 0,1-7,0%. Результаты исследований представлены на рисунке 3.2. Из рисунка видно, что гидрофилизирующая активность зависит от концентрации и структуры ПАВ. Так, у ПАВ-производных непредельных дикарбоновых кислот с увеличением длины алкильного радикала наблюдается повышение их гидрофилизирующей способности. Эта закономерность сохраняется также при увеличении концентрации ПАВ от 1,0 до 5,0% [26,33,39,49,50,51].

С целью получения стабильных эмульсионных систем был приготовлен ряд эмульсий с постепенно возрастающим количеством воды и изучена их устойчивость. При испытании полученных основ оценку их качества определяли устойчивостью при центрифугировании (5 минут при 6000 об/мин), нагревании при температуре 45° С, замораживании в течение 24 часов и оттаивании при комнатной температуре с последующим центрифугированием. На основе проведенных экспериментов нами рекомендована основа типа вода/масло следующего состава:

ТЭАСЦИ	- 2,5
Сплав вазелина с парафином*	- 47,5
Вода очищенная	- 50

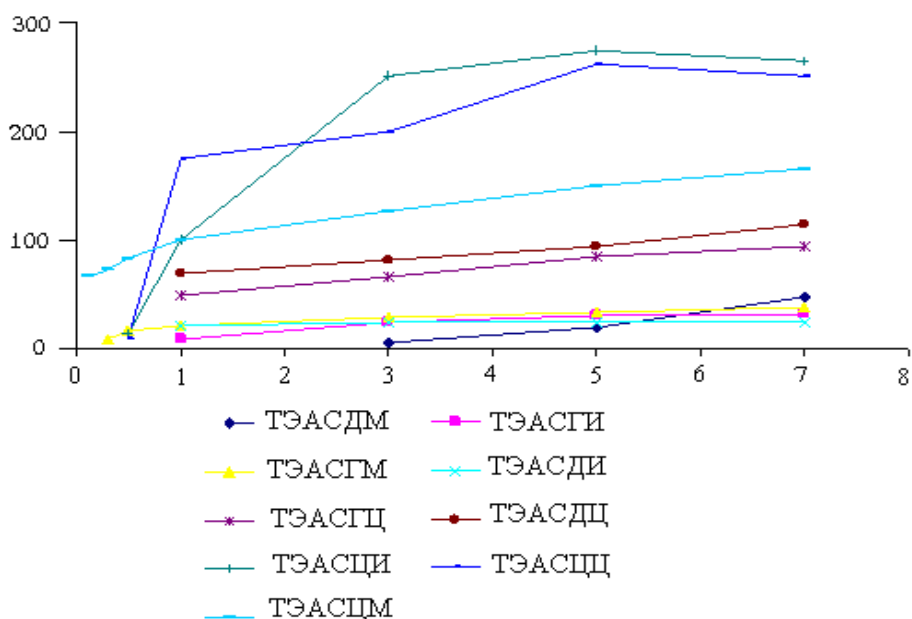


Рис. 3.2. Зависимость водного числа от концентрации ПАВ

*- содержание парафина в сплаве- 7,5%

Основу мы успешно использовали для приготовления мази из водорастворимых лекарственных веществ типа калия йодид. Для мазей суспензионного типа использована основа состава: триэтаноламмониевая соль цетил цитроконата (ТЭАСЦЦ) - 2,0; вазелин - 88,0 и вода очищенная - 10,0. На этой основе получали доброкачественную мазь, отвечающую требованиям ГФ. При изучении влияния основ на биологическую доступность суспензионных мазей на примере мази со стрептоцидом указанная основа увеличивала высвобождение стрептоцида более, чем в 5 раз (рис. 3.3) [51].

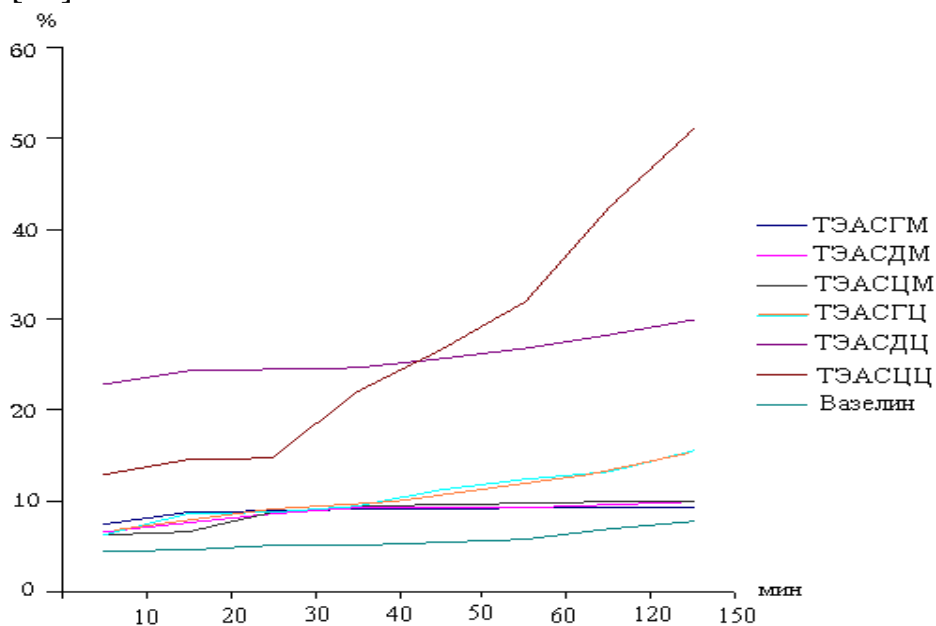


Рис. 3.3. Динамика высвобождения стрептоцида из 10% мазей, приготовленных на различных основах (%)

Таким образом, выявлена пригодность эмульсионной основы с ТЭАСЦИ и содержанием 50% воды для получения мазей эмульсионного типа. Целесообразными оказались эмульсионные основы с содержанием ТЭАСЦМ, ТЭАСЦИ, ТЭАСЦЦ и 10% воды.

С целью применения полученных основ в технологии новых лекарственных форм нами разработана технология мази «Випротон» сложного состава с содержанием змеиного яда, где изучена возможность применения ТЭАСЦМ взамен эмульгатора N 1 в составе мазевой основы.

В результате изучения солюбилизующей и стабилизирующей способности исследуемых ВМС выделены ТЭАСГИ и триэтаноламмониевая соль гептил малеината (ТЭАСГМ), обладающие наилучшей солюбилизующей способностью в концентрациях, близких к критическая концентрация мицеллообразования (ККМ), которые оказались наиболее эффективными стабилизаторами. Суспензии, полученные с применением ТЭАСГИ, по качественным показателям отвечали требованиям ГФ XI. Определена оптимальная концентрация ВМС и проведено биофармацевтическое исследование суспензии методом *in vitro*.

ГЛАВА IV. Исследования по разработке технологии пластырей

На сегодняшний день одним из современных и оптимальных путей введения лекарственных веществ являются трансдермальные терапевтические системы, так как они обладают высокой биодоступностью, удобством, безболезненностью применения и отсутствием побочных явлений.

Среди лекарственных средств витамины находятся на третьем месте по применению после сердечно-сосудистых средств и антибиотиков. Витамины, представляющие еще недавно интерес только как незаменимые составные части пищи и средства для профилактики и лечения гипо- и авитаминозов, в последнее время находят всё более широкое применение в качестве неспецифических терапевтических агентов при различных патологических процессах.

Из вышеизложенного следует, что работа, связанная с созданием и исследованием характера появления «Вторичной природы» в трансдермальных терапевтических системах, содержащих в качестве действующего начала никотиновую кислоту, является актуальной.

В качестве объекта исследования было использовано лекарственное вещество "Кислота никотиновая".

С целью изучения возможности регулирования характера «Вторичная природа» лекарств и роли ПАВ в действии лекарственного вещества в форме пластыря (рис. 4.1) нами использованы шесть соединений, относящиеся к следующим группам:

- 1) из неионогенных поверхностно-активных веществ - Твин - 80;

2) из катионоактивных поверхностно-активных веществ - триэтаноламмониевая соль децилового эфира хлоруксусной кислоты (ТЭАСДЭХУК);

3) из анионоактивных поверхностно-активных веществ - натриевая соль жирных кислот, натрия додецилсульфат, кальция стеарат;

4) из высокомолекулярных поверхностно-активных веществ – поливинилпирролидон.

Лекарственная форма состоит из двух слоев - липкого и содержащего лекарственное вещество. Первый слой лекарственной формы, состоящий из липкого клеящего пластыря, в соответствии с технической документацией имеет следующий состав:

каучук натуральный	- 25,7 г
канифоль сосновая	- 20,35 г
цинк окись	- 32,0 г
ланолин безводный	- 9,9 г
масло вазелиновое	- 11,3 г
неозон - Д	- 0,75 г
общая масса	- 100 г

В работе использованы современные методы технологических, физико-химических и биофармацевтических исследований с применением необходимой современной аппаратуры, рассмотрена роль в образовании «Вторичной природы», терапевтического эффекта на «Природу» больного организма. Контроль качества препарата в лекарственной форме осуществляли определением количественного содержания никотиновой кислоты по разработанным нами методикам с использованием методов УФ-спектрофотометрии и кислотно-основного титрования.

При изготовлении лекарственного слоя ТТС с никотиновой кислотой с целью получения необходимой консистенции основы в состав вводили ПАВ. Подбор доз ПАВ был определен экспериментально и для каждого из них составлял соответственно: твина - 80 - 0,5%, натриевой соли жирных кислот - 1%, натрия додецилсульфата - 0,5%, триэтаноламмониевой соли децилового эфира хлоруксусной кислоты - 0,5%, кальция стеарата - 1% от массы действующего вещества и поливинилпирролидона - 0,1% от массы ингредиентов. Для сравнения результатов дальнейших опытов подбирали контрольный состав без ПАВ. При выборе дозы исходили из суточной дозы введения никотиновой кислоты.

При стандартизации трансдермальных терапевтических систем определяли внешний вид, однородность, запах, равномерность намазанного слоя в пластырной массе, кислотное число, количество окиси цинка, клейкость, подлинность и количественное содержание действующего вещества. Содержание никотиновой кислоты определяли методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 261 нм и методом кислотно-основного

титрования в водно-спиртовой среде. Сравнение результатов проводили по двум предложенным методикам с использованием методов математической статистики. Выявлено, что для дальнейших исследований никотиновой кислоты в изучаемой трансдермальной терапевтической системе наиболее оптимальным является метод УФ - спектрофотометрии.



Рис. 4.1. Состав лечебного слоя ТТС с никотиновой кислотой

Изучение интенсивности высвобождения никотиновой кислоты из ТТС в модельных опытах *in vitro* проводили на приборе Кривчинского [35].

Определение биодоступности осуществляли *in vivo* по разработанной методике высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Срок годности рекомендуемых ТТС определяли в естественных условиях, а также методом "ускоренного старения" [30,35].

С целью контроля качества и определения исходных показателей приготовленные нами пластыри сравнивали с пластырями, выпускаемыми промышленностью. Результаты исследования показали, что приготовленные нами пластыри по физико-химическим и механическим показателям соответствовали требованиям нормативно - технической документации (таблица 4.1).

Прогнозирование срока годности методом «ускоренного старения» при повышенных температурах подтверждает, что полученные ТТС с никотиновой кислотой в течение 3 лет являются стабильными, что хорошо коррелируется с данными хранения в естественных условиях.

Таблица 4.1

Физико-химические показатели качества пластырей

Способ приготовления	Показатели качества			
	Физико-химические		Механические	
	Кислотное число, мг	Количество окиси цинка, мг	Отрывная клейкость, г/см ²	Расход лейкомаcсы при равномерном намазывании, г/м ²
Промышленный	32,3	29,9	100,3	120,1
Лабораторный	33,5	30,2	109,7	121,4

Биофармацевтическое исследование ТТС с никотиновой кислотой, содержащей в своем составе разные ПАВ, проводили в опытах *in vitro* по усовершенствованному нами методу Крувчинского. Содержание действующего вещества определяли спектрофотометрическим по разработанной нами методике.

Результаты исследования, отражающие кинетику высвобождения никотиновой кислоты из ТТС с добавлением различных ПАВ, представлены на рисунке 4.2.

Биофармацевтическое изучение показало, что никотиновая кислота наиболее интенсивно высвобождается из системы, содержащей 0,1% поливинилпирролидона, и доказывает, что на процесс высвобождения влияет и природа носителя. Нами был выбран состав и условно назван "Никодерм". Он рекомендован в качестве оптимального для ТТС с никотиновой кислотой.

При оценке эффективности рекомендуемой ТТС с никотиновой кислотой, ее стабильности, «натуры лекарств» была изучена биодоступность в опытах *in vivo* на кроликах. Количественное содержание никотиновой кислоты в биологической жидкости определяли по разработанной нами методике высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Результаты исследований представлены на рисунке 4.2.

1. Контрольный состав.
2. Состав, содержащий Твин-80.
3. Состав, содержащий натриевую соль жирных кислот.
4. Состав, содержащий кальция стеарат.
5. Состав, содержащий натрия додецилсульфат.
6. Состав, содержащий триэтаноламмониевую соль додецилового эфира хлоруксусной кислоты.
7. Состав, содержащий поливинилпирролидон.

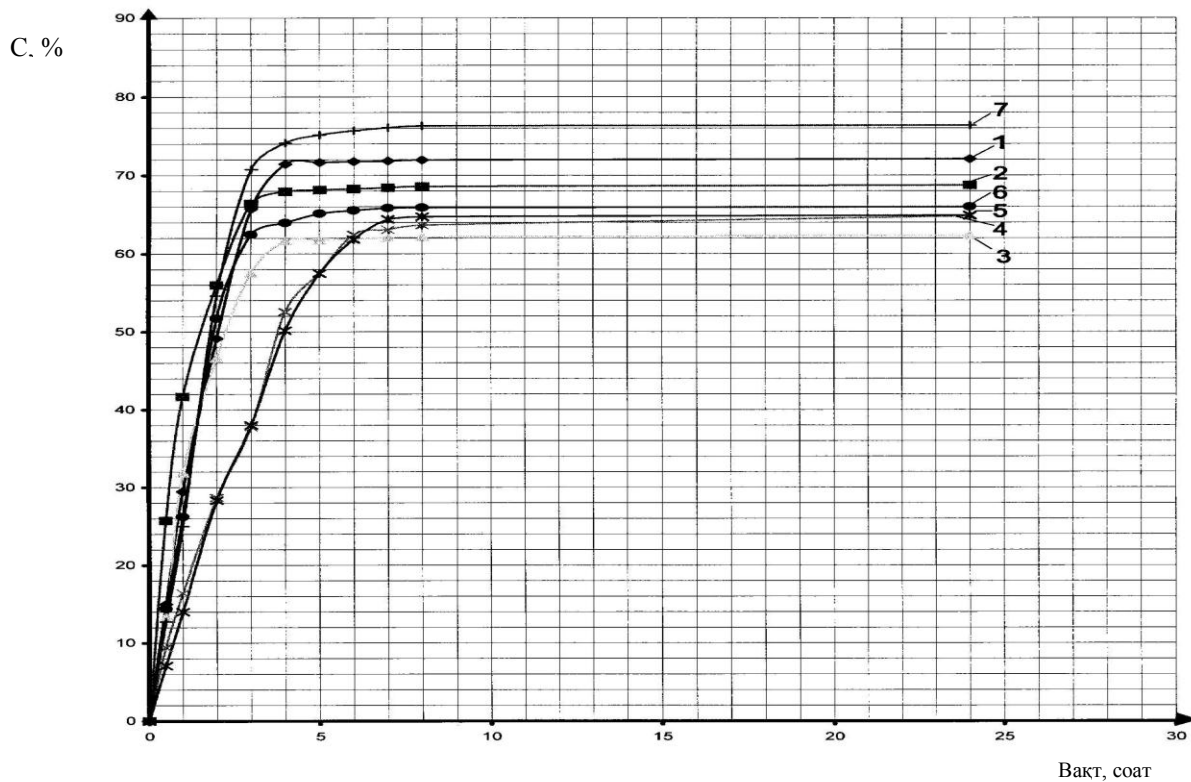


Рис. 4.2. Кинетика высвобождения никотиновой кислоты из ТТС различных составов

Опыты *in vivo* показали, что максимальная концентрация никотиновой кислоты обнаруживается через 7 часов после приклеивания пластыря, содержащего данный препарат, а через 24 часа концентрация возвращается к исходному уровню. В течение 20-24 часов препарат полностью выводится из организма (рис. 4.3).

Концентрация, мкг/мл

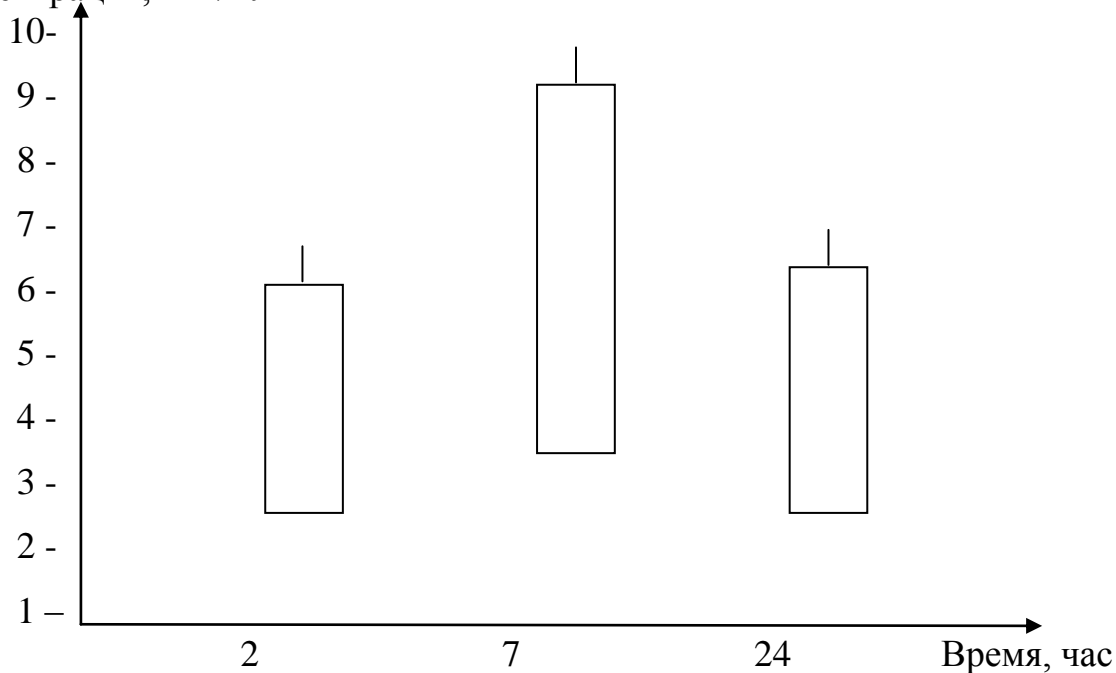


Рис. 4.3. Кинетика всасывания никотиновой кислоты

ГЛАВА V. Производство стерильных лекарственных форм и их биофармацевтическая оценка

Система лечения «Тиб», основоположником которой является Ибн Сина, определена «Натурой» больного организма. Лекарство с его содержанием дополняет или способствует дополнению недостающих элементов для нормальной деятельности организма, обеспечивая высокую терапевтическую эффективность, исключая всякие побочные явления. Технология лекарств - подбор вспомогательных веществ, дозы лекарственного вещества, выбор условий технологического процесса соответствуют «натуре лекарственного препарата».

Необходимое для населения республики количество стерильных лекарственных препаратов может быть произведено на малых заводах, в цехах и в больничных аптеках.

Мелкосерийное производство лекарств практикуется в аптеках в виде внутриаптечных заготовок. Во внутрибольничных аптеках и в аптеках НИИ готовят стерильные и нестерильные лекарственные формы [8,10].

Нами проанализированы 216 аптек лечебно-профилактических учреждений, где налажено производство стерильных лекарственных препаратов во флаконах.

Проводимые мероприятия по улучшению работы аптек лечебно-профилактических учреждений по совершенствованию методов технологии лекарств в аптеках (упаковка, маркировка, этикетирование) позволили выпускать продукцию высокого товарного вида и качества. Практика показывает, что применение стерильных растворов аптечного изготовления оказывает более высокий терапевтический эффект по сравнению с готовыми, что связано с качеством свежеприготовленного лекарства и зачастившимися случаями фальсификации готовых лекарств. Доля лекарственных препаратов, изготавливаемых в аптеках, увеличивается.

Уровень стерильных растворов, изготовленных в аптеках лечебно-профилактических учреждений Республики Узбекистан в 2000 году, составил 5 % потребности, а в 2005 году он возрос до 46 %. В 2000 году исследуемые аптеки готовили 10 наименований стерильных лекарственных препаратов, что составило 5% от всего потребления лекарств.

Экономия бюджетных средств относительно себестоимости приготовленных в аптеке лекарств по сравнению с ценами аналогичных готовых препаратов составила 13,5 млн. сум (рис. 5.1).

Использование новейших методов в технологическом процессе аптечного производства, включая микрофльтрацию, упаковку, маркировку, этикетирование, позволяют выпускать продукцию высокого товарного вида и качества.



Рис. 5.1 Результаты сравнительного изучения себестоимости лекарств, изготовленных в аптеках с лекарственными формами заводского производства

Практика производства лекарств в аптеке показывает, что стоимость лекарственных препаратов, используемых в условиях стационара, можно снизить в 3-4 раза изготовлением их в условиях мелкосерийного производства. Анализ стерильных лекарственных форм во флаконах с содержанием лекарственных веществ различной концентрации и объема фасовки при разновидности изготовленных в количестве более чем 1000 шт. в месяц в аптеках лечебно-профилактических учреждений показывает, что себестоимость стерильных растворов аптечного производства равна 48 -50 % стоимости готового продукта.

Анализ результатов изучения потребности лечебно-профилактических учреждений в лекарственных препаратах и использование мощностей для их производства приведены на рис. 5.2.

Коэффициент использования имеющихся мощностей крайне низок. На рисунке 5.2. отражена потребность населения в лекарственных препаратах и использование мощностей производства. На примере больничных аптек показано, что она составляет не более 24-25%. Уточнение и учет объема и количества потребности на отдельный лекарственный препарат способствуют рациональному расположению производственных мощностей и оптимизации технологического процесса производства.

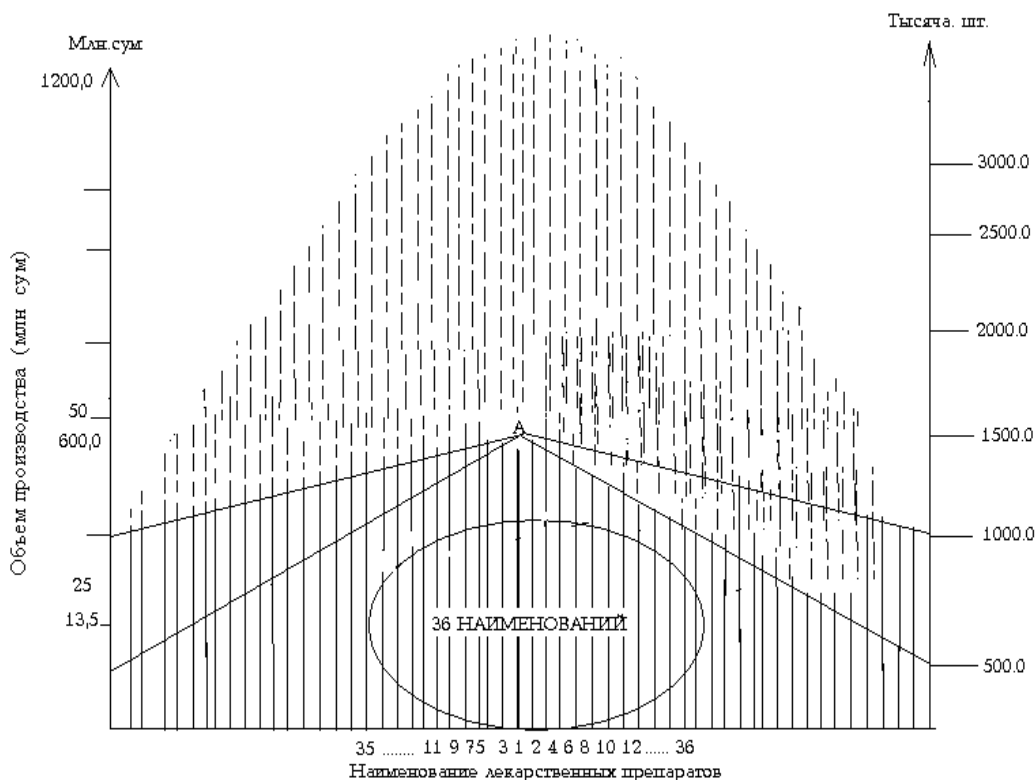


Рис. 5.2. Использование производственных мощностей

Опыт показывает, что особое внимание должно уделяться развитию производства вспомогательных материалов, необходимых для изготовления лекарств: упаковочного материала, вспомогательных веществ (мел, сода, вазелин, ланолин, крахмал, вода, сахар и т.д.). Налаживание производства этих веществ рентабельно, так как в республике достаточно сырьевых запасов, и эти вещества применяются в других отраслях народного хозяйства. Ощущается также их недостаток и за пределами республики.

В аптеках приготовлено 171665 флаконов, что составляет 44,8% от общей потребности в данной лекарственной форме (таблица 5.1). Представленная диаграмма данных по использованию производственных мощностей в аптеках лечебно-профилактических учреждений показывает аналогичную картину.

В следующих исследованиях изучали потребность, расход и затраты на получение «воды для инъекций». Республика Узбекистан занимает территорию с большим разнообразием почвенно-минерального состава и климатических условий. Если в горных районах достаточное количество добротной воды, то в степных она отсутствует.

Технология инфузионных и инъекционных растворов в условиях мелкосерийного производства требует особого подхода как к подготовке помещения составных веществ, так и к выбору технологических приемов. За последние годы резко возросли затраты по получению очищенной воды, а

также воды для инъекций. Это связано с ростом цен на оборудование и недостаточным водоснабжением отдельных районов республики.

Устранив затруднения в получении очищенной воды, вызванные недостатком и загрязненностью природных источников на местах, и улучшив тем самым качество полученный «воды для инъекций», можно снизить её себестоимость.

Организацией производства предметов потребления создается основа для развития производства лекарств.

Таблица 5.1

Результаты определения потребности в растворе глюкозы стационарных больных в республике

№	Наименование	мл	Потребность, шт.	Изготовлено, шт.
1	Глюкоза 5 %	400,0	118761	56211
2	Глюкоза 5 %	200,0	57465	18966
3	Глюкоза 20 %	200,0	42141	19122
4	Глюкоза 10 %	400,0	38312	26606
5	Глюкоза 5 %	100,0	34479	7606
6	Глюкоза 10 %	200,0	30648	15344
7	Глюкоза 10 %	100,0	22986	10966
8	Глюкоза 25 %	200,0	15324	8881
9	Глюкоза 20 %	100,0	11493	2200
10	Глюкоза 20 %	400,0	7681	1961
11	Глюкоза 25 %	400,0	3832	3802
Итого:			3831122	171665

Затраты на получение 100 литров воды в разрезе отдельных районов республики нами приведены в таблице 5.2 (2002 год). Как видно из таблицы затраты на получения воды для инъекций в отдельных вилояхта республики в 2-3 раза выше затрат г. Ташкента. Такое положение диктует централизацию в обеспечении воды для инъекций.

Нами разработана технология получения раствора атона для инъекций, где атон растворяли на 45 % растворе глюкозы. Метод приготовления раствора менее удобен в технологическом отношении, он является наиболее целесообразным, т. к. получается истинный раствор. Через стеклянный фильтр № 4 он фильтруется без остатка [13,14,16]. Раствор можно стерилизовать при 100° в течение 60 мин., значение рН составляет 3,20; при

использовании 20% раствора ПВП-56 удается получить раствор атона несколько более высокой концентрации 1,2 мг/мл.

Таблица 5.2

Затраты на получение 100 литров «воды для инъекций» в разрезе вилоятов республики

Вилоят	Доступность природной воды	Стоимость деминерализации, сум	Стоимость очистки от органических примесей, сум	Расход электроэнергии, квт	Амортизация	Заработная плата, сум	Себестоимость воды для инъекций, сум
Город Ташкент	60	-	-	525	232	10	827
Самаркандский	60	-	-	550	236	20	866
Бухарский	150	15	55	550	312	10	1092
Андижанский	300	15	53	550	261	15	1194
Хорезмский	500	35	63	550	266	15	1429
Сырдарьинский	100	-	-	550	310	20	980
Джизакский	250	-	20	550	310	25	1155
Каракалпакстан	500	35	62	550	511	10	1668
Кашкадарьинский	400	15	30	550	400	15	1410
Сурхандарьинский	300	-	-	550	310	20	1180

С целью определения пути введения атона и выяснения роли печени в его фармакологическом действии нами был проведен биологический опыт на крысах-самках по изучению торможения синтеза белка печени (с интактными и частично гепатоэктомированными животными).

Атон при введении через рот очень плохо всасывался и не оказывал терапевтического эффекта. Хотя в динамике роста веса этих животных и наблюдали различия по сравнению с контрольной группой, но они статистически не достоверны.

Данные, полученные при введении препарата внутривентриально, убедительно показывают достоверное различие как в динамике изменения веса животных, так и в торможении синтеза белков в печени. Эти данные свидетельствуют также о том, что при внутривентриальном введении атона наблюдается различие в его действии на интактных (63,42%) и гепатоэкто-

Таблица 5.3

Биологическая активность раствора атона

Путь введения	Доза, мг/кг	Изменение в массе, %		Включение С-14 аминокислот	
		Через 7 дней после начала лечения	Через 7 дней после окончания лечения	Активность на 10 мг белка печени, имп/мин.	Торможение восстановления клеток печени, %
Интактные животные					
Через рот	10	+1,8	+5	1368	14,3
Внутрибрюшинно	10	-24	+5	602	14,3
Контроль	-	+8	+6	1644	63,42
Гепатоэктомированные животные					
Через рот	70	+1,5	+10	1518	15,08
Внутрибрюшинно	10	-6,8	+10	1123	36,8
Контроль	-	+4	+7	1783	-

/*Средние цифровые данные получены от 8 исследуемых животных.

мированных (36,80%) животных. Такое различие дает основание сделать вывод о повышении противоопухолевого действия препарата «Атон» после некоторых превращений его в печени крыс.

Принимая удельную активность белка у контрольных животных за 100%, вычисляли процент торможения синтеза белка у подопытных крыс. Результаты опыта представлены в таблице 5.3.

Результаты количественного содержания атона в растворах при хранении представлены на рис. 5.3. При хранении в комнатных условиях, во флаконах наблюдается снижение концентрации атона.

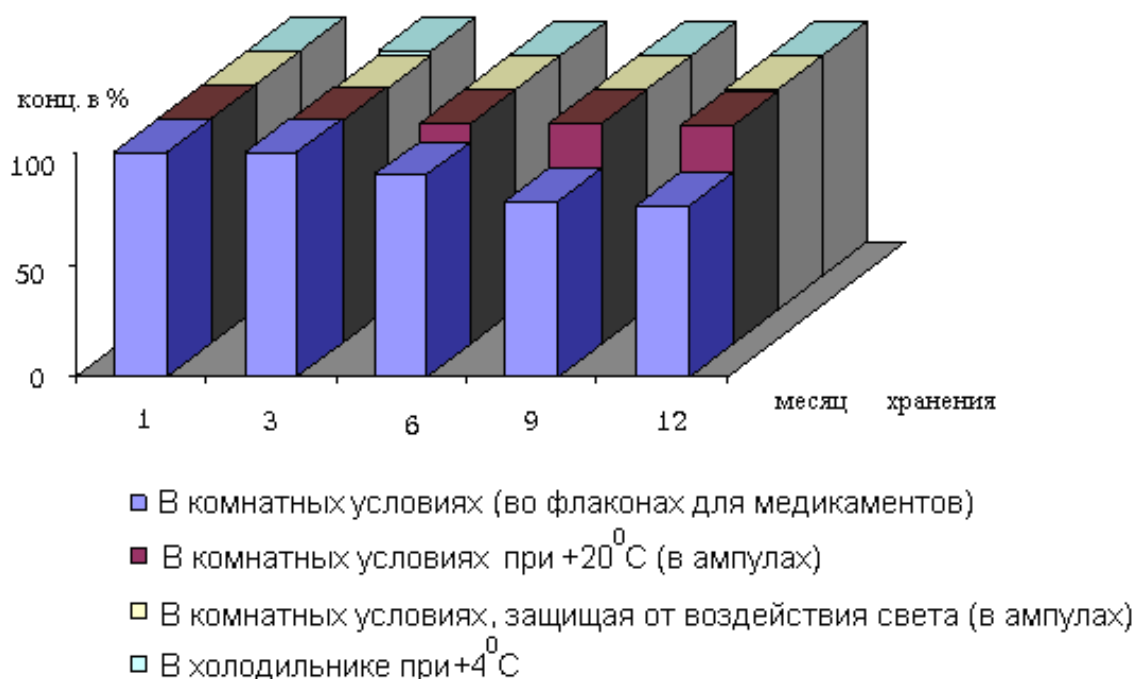


Рис. 5.3. Количественное содержание атона в растворах при хранении, %

Раствор саномидина в ампулах 0,01 % готовили в асептических условиях. Ампулировали шприцевым методом. Этот метод на примере приготовления 0,01% раствора саномидина нами определен как наиболее перспективный для мелкосерийного производства данного препарата в условиях аптеки.

Активность растворов определяли путём их внутрибрюшинного введения крысам с предварительно привитой опухолью и сравнительного измерения процента роста опухоли (в %), а также микробиологически - по зоне задержки роста микробных клеток. На основании данных антибиотической и противоопухолевой активности растворов саномидина установлена корреляция ($r = 0,8$).

Определение биодоступности саномидина нами проведено путём исследования его распределения в организме, крыс-самцов с привитой

опухолью "Саркома - 45" при введении растворов по прописям № 1-5. В одну из латеральных вен вводили препарат из расчета 500 мкг/кг. Через 15 и 30 мин., 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24 часа животных забивали, отделяли опухоль, органы (сердце, селезенку, печень, почки, легкие) измельчали в гомогенизаторе со скоростью 1500 об/мин. После центрифугирования в течение 5 мин. жидкий слой закапывали в чашки Петри. Полученные результаты показали отсутствие свободного саномидина в органах, за исключением почек, при исследовании гомогенатов которых на протяжении всего времени исследования обнаруживались следы зоны задержки роста сенной палочки.

Данные таблицы 5.4 показывают, что состав прописи не оказывает существенного влияния на общее количество выделенного из организма саномидина.

Саномидин выделялся с мочой на протяжении 72 часов при введении его в растворе 2,5% ПВС 40-60. Хотя молекулярные массы ПВС и ПВП-56 близки, имеющиеся различия в динамике выделения в данном случае, видимо, обусловлены свойствами полимеров. При введении ПВС отмечается резкое снижение диуреза, что дает основание предположить действие перенос с 64 стр полимера на функцию почек, в связи с чем, возможно, обусловлена задержка препарата в организме.

Таблица 5.4

Влияние состава на выделение саномицина с мочой

Время, час	Пропись № 1ПВП 5600			Пропись № 2ПВП 12000			Пропись № 3ПВС 40.000 60.000			Пропись № 4 ПЭГ 400			Пропись № 5 Изот. р-р хлорида натрия		
	Моча, мл	Конц, мкг/мл л	Кол-во саномици на мкг	Моча, мл	Конц, мкг/мл л	Кол-во саномици на, мкг	Моча, мл	Конц, мкг/мл	Кол-во саномици на, мкг	Моча, мл	Конц, мкг/мл	Кол-во саномици на, мкг	Моча, мл	Конц, мкг/мл	Кол-во саномици на, мкг
1	1,9	0,74	1,48±0,22	2,2	0,63	1,39±0,7	Нет	-		2,0	0,68	1,36±0,28	2,7	0,59	1,59±0,33
2	2,31	0,60	1,36±0,44	3,4	0,65	2,21±0,29	1,5	1,11	1,66±0,37	2,9	0,60	1,74±0,32	3,8	0,74	2,8±1,23
4	2,5	0,67	1,67±0,43	2,8	0,69	1,93±0,33	0,61	1,18	0,77±0,26	2,6	0,70	1,8±0,34	2,5	0,74	1,83±0,42
6	2,8	0,57	1,60±0,13	3,0	0,32	0,96±0,22	0,3	0,63	0,19±0,14	3,2	0,60	1,86±0,31	3,4	0,38	1,3±0,19
8	1,9	0,86	1,65±0,37	1,5	0,42	0,63±0,17	0,6	0,86	0,52±0,23	2,4	0,32	0,77±0,13	1,5	0,42	0,63±0,10
16	4,5	0,36	1,65±0,34	3,8	0,28	1,06±0,19	1,9	0,64	1,25±0,19	4,6	0,31	0,97±0,19	4,4	0,20	0,88±0,14
24	5,2	0,19	1,03±0,32	4,8	0,17	0,82±0,14	2,9	0,71	2,06±0,67	5,3	0,10	0,53±0,12	5,8	0,10	0,58±0,14
48	6,9	Не обнаружено		7,2	Не обнаружено		3,8	0,46	1,75±0,13	5,5	Не обнаружено		6,2	Не обнаружено	
72	Не исследовали			Не исследовали			4,3	0,05	0,22±0,13	Не исследовали			Не исследовали		
	28,0	-	10,48	28,7	-	9,00	16,5	-	8,42	28,5	-	9,5	30,0	-	9,61

ГЛАВА VI. Исследования по определению объема местного природного сырья для производства лекарственных препаратов

Огромные запасы лекарственного сырья во флоре, фауне и в виде минералов в Республике Узбекистан дали почву автору «Канона» описать свойства 1076 прописей на лекарственные составы.

Изучение трудов Ибн Сины привело к интенсивному развитию производства лекарств в Европе в конце XI века. Стремительный рост технического прогресса впоследствии стимулировал развитие производства лекарств на основе химического синтеза, с чего и началось нарушение основных правил «Тиб».

Повышенный интерес к этим продуктам объясняется и тем, что они оказывают благотворное влияние на организм при физическом, нервном, психическом переутомлении, расстройствах в росте и развитии, беременности и в целом ряде заболеваний: анемии, функциональных и органических поражениях сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, печени, желчного пузыря, при состояниях общего изнеможения, старческих заболеваниях, возрастных поражениях простаты, импотенции, поражениях кожи, заболеваниях нервной системы, бессоннице, психологических расстройствах, ослаблении памяти и внимания, эндокринных заболеваниях и т.д.

Около 700 видов лекарственных растений произрастает на территории Узбекистана. Изучение целебных свойств растений продолжается, и список лекарственных растений растет с каждым днем.

Почти 40 видов лекарственного растительного сырья заготавливается лесными хозяйствами. Общий объем заготовки составляет более 600 тонн, из которых 35-40 тонн сырья (5-7%) используется промышленностью с целью создания лекарственных препаратов, 50% вывозятся за пределы республики. Остальное количество упаковывают в пакеты, коробки и используют в народной медицине. Заготовка лекарственного растительного сырья может быть увеличена за счет предварительных заявок. Рациональное использование его может быть завершено переработкой в лекарственные препараты. Нами определен объем заготовок и запасы лекарственных растений. Результаты определений приведены в таблице 6.1.

Данные таблицы показывают, что за 2004 год собрано 206,85 тонн лекарственных растений, что составляет 14,3 % от общего объема ареалов.

В таблицах 6.1 и 6.2 приведены данные по объему заготовки, фармакологическим свойствам и получаемым лекарственным формам.

Таблица 6.1

Заготовка лекарственных растений по республике

№	Название растения	Наименование сырья	Заготовка лекарственного растительного сырья за 1 год, т		
			Запас сырья	Заготовлено лесным хозяйством	
				2004 г.	2005 г.
1	2	3	4	5	6
1.	Roza species Наъматак турлари Виды шиповника	Наматак мевалари Fructus Rozae Плоды шиповника	300,0	114,0	77,3
2.	Hypericum perforatum Тешик далачой Зверобой продырявленный	Herba Hyperici Далачой ўти Трава зверобоя	50,0	9,8	11,5
3.	Origanum tythautum Майдагулли тоғ райхон Душица мелкоцветная	Herba Origani Тоғрайхон ўти Трава душицы	40,0	4,7	7,83
4.	Crataegus turkistanika Туркистон дўланаси Боярышник туркестанский	Fructus Crataegi Дўлана мевалари Плоды боярышника	30,0	9,0	7,83
5.	Capsella bursa pastoris Жағ-жағ (ачамбити) Пастушья сумка	Herba Capsellae bursae pastoris Жағ-жағ ўти Трава пастушьей сумки	10,0	0,7	0,313
6.	Equisetum arvensea Дала қирқбўғими Хвощ полевой	Herba Equiseti Қирқбўғим ўти Трава хвоща	5,0	0,6	0,503
7.	Tussilago farfarae Оққалдирмоқ (кўка) Мать-и-мачеха	Folia Tussilaginis farfare Оққалдирмоқ барглари Листья мать - и мачехи	10,0	0,5	0,2

8.	Bidens tripartita Иттиканак Черда трехраздельная	Herba Bidentis tripartitae Иттиканак ўти Трава череды	10,0	1,4	2,387
9.	Achillea millefolii Бўймадорон Тысячелистник обыкновенный	Herba Millefolii Бўймадорон ўти Трава тысячелистника	10,0	1,0	2,1
10.	Salvia officinalis Доривор маврак Шалфей лекарственный	Folia Salviae Маврак барглари Листья шалфея	10,0	2,0	4,4
11.	Plantago major Катта зубтурум Подорожник большой	Folia Plantaginis Зубтурум барглари Листья подорожника	6,0	0,1	0,227
12.	Leonuris turkestanica Туркистон арслонкуйруғи Пустырник туркестанский	Herba Leonuri Арслонкуйрук ўти Трава пустырника	5,0	2,0	4,2
13.	Tanacetum pseudoachillea Тоғ дастарбоши Пижма ложнотысячелистникова я	Flores Tanacetii Дастарбош гуллари Цветки пижмы	5,0	0,3	0,25
14.	Cassia angustifolia Торбаргли сано Сенна узколистная	Folia Cassiae Сано барглари Листья сенны	5,0	4,5	6,03
15.	Zea mays Маккажўхори Кукуруза	Styli cum stigmatibus Zea maudis Маккажўхори гулининг оналик тугунчаси оғизчаси билан Кукурузные рыльца	1,0	0,4	0,383
16.	Aerva lanata Тукли эрва Эрва шерстистая (пол- пола)	Herba Aervae lanatae Тукли эрва ўти Трава эрвы шерстистой	7,0	3,5	1,462
17.	Matricaria Chamomillae Доривор мойчечак Ромашка аптечная	Flores Chamomillae Мойчечак гуллари Цветки ромашки	10,0	2,0	0,314

18.	<i>Calendula officinalis</i> Доривор тирнокгул Ноготки лекарственные	Flores Calendulae Тирнокгул гуллари Цветки ноготков	10,0	6,0	2,54
19.	<i>Urtica dioica</i> Газанда (чаянўт) Крапива двудомная	Folia Urticae Газанда барглари Листья крапивы	17,0	2,0	7,0
20.	<i>Cucurbita pepo</i> Оддий қовоқ Тыква обыкновенная	Semina Cucurbitae Қовоқ уруғлари Семена тыквы	2,0	0,35	0,155
21.	<i>Ziziphora pedicellata</i> Кийик ўти Зизифора цветоножечная	Herba Ziziphorae pedicellatae Кийкўти ер устки қисми Трава зизифоры	2,0	1,5	1,8
22.	<i>Peganum harmala</i> Исирик (адраспан) Гармала (могильник)	Herba Pegani harmalae Исирик ўти Трава гармалы	20,0	6,0	0,831
23.	<i>Glycyrrhizale glabra</i> Чучукмия (Қизилмия) Солодка голая	Radix Glycyrrhizae Чучукмия илдиздари Корни солодки	100,0	25,0	25,9
24.	<i>Polygonum hydropiper</i> Сув қалампири Водяной перец	Herba Polygoni hydropiperi Сув қалампири ўти (аччиктарон) Трава водяного перца	10,0	0,1	0,15
25.	<i>Valeriana officinalis</i> Доривор валериана Валериана лекарственная	Rhizoma cum radicibus Valerianae Валериана илдизпосяси илдизлари билан Корневища с корнями валерианы	0,5		0,03
Итого:			693.5	206.85	172.835

Таблица 6.2

Лекарственные формы, производимые из лекарственных растений

Наименование растения	Лекарственное сырье	При переработке в лекарственные препараты			Фармакологические свойства	Лекарственная форма
		тонна	Лекарственная единица	Стоимость, сум		
1	2	3	4	5	6	7
Roza species Наъматак турлари Виды шиповника	Fructus Rozae Наъматак мевалари Плоды шиповника	30,00	6,604,700	410	Витамины Каротин	Извлечение Сироп Порошок
Hypericum perforatum Тешик далачой Зверобой продыравленный	Herba Hyperici Далачой ўти Трава зверобоя	50,0	5,666,300	380	Витамины Вяжущее, антисептическое средство	Экстракт Извлечение
Crataegus turkestanica Туркистон дўланаси Боярышник туркестанский	Fructus Crataegi Дўлана мевалари Плоды боярышника	30,0	4,764,800	330	Повышает иммунитет Регулирует сердечно- сосудистую систему	Настойка Извлечение Экстракт. Порошок
Plantago major Катта зубтурум Подорожник большой	Folia Plantaginis majoris Зубтурум барглари Листья подорожника	6,0	3,611,100	530	Витамины Отхаркивающее средство	Плантоглоцид Гомеопатические препараты
Leonueris turkestanica Туркистон арслонқуйруғи Пустырник туркестанский	Herba Leonuri Арслонқуйрук ўти Трава пустырника	5,0	4,611,200	520	Флавоноиды, дубильные вещества, алкалоиды Седативное средство	Порошок Настойка

Продолжение таблицы 6.2

1	2	3	4	5	6	7
Matricaria chamomillae Доривор мойчечак Ромашка аптечная	Flores Chamomillae Мойчечак гуллари Цветки ромашки	10,0	4,056,100	500	Эфирное масло, спазмолитическое, противовоспалительное средство	Ромазулан Мазь Суппозитории
Urtica dioica Икки уйли газанда (чаянўт) Крапива двудомная	Folia Urticae Газанда барглари Листья крапивы	17,0	5,121,100	630	Витамины К и С., каротин, пантотеновая кислота	Брикеты Таблетки Сбор
Thermopsis lanceolata Ланцетсимон афсонак Термопсис ланцетный	Herba Thermopsidis Афсанак ўти Трава термопсиса	100,	8,674,300	810	Алкалоиды Отхаркивающее средство	Таблетки от кашля Ампулы «Цититон»
Sophora raiicarpa Тухумак Софора толстоплодная	Herba Sophorae raiicarpa Тухумак ер устки кисми Трава софоры толстоплодной	30,0	6,427,400	780	Алкалоиды Кровоостанавливающее при гинекологических заболеваниях	Таблетки Порошок
Glycyrrhiza glabra Қизилмия (Чучукмия) Солодка голая	Glycyrrhiza glabra Қизилмия (Чучукмия) Солодка голая	100,0	5,974,800	510	Сапонины Отхаркивающее средство	Таблетки Брикеты Сироп
		378	55.511.80	540		

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны методы производства лекарственных форм согласно теории Ибн Сины «Натура» и «Натура лекарств» и в соответствии с современными правилами производства.

2. Проанализировав вопросы технологии лекарств, нами отмечено, что активность лекарственного вещества принята как «Первичная натура» а лекарственный препарат, приготовленный согласно «Натуре» больного, является «Вторичной натурой».

3. На основе обобщения теоретического наследия Ибн Сины и современных правил производства лекарств нами разработаны методы и условия приготовления лекарственных форм. В результате проведенных исследований определено, что можно удовлетворить потребность населения республики в высокоэффективных лекарственных препаратах путем развития мелкосерийного и индивидуального производства и использованием местного природного сырья.

4. Установлены параметры, определяющие потребность населения в лекарственных формах. Определен объем лекарственных форм, соответствующий годовой потребности населения республики в размере 302 млн. единиц, и товарооборот – 259 млрд. 185 млн. сум.

Определен годовой объем всего лекарственного препарата в размере 6 млн. 40 тыс. шт. Установлены мощности производства и запасы лекарственного сырья.

5. Нами приготовлены лекарственные формы согласно правилам теории «Натура» в условиях аптеки, лаборатории и малого производства, и установлено, что по качеству и технологическим параметрам они соответствуют требованиям Государственной фармакопеи.

6. Разработаны правила производства таких лекарственных форм, как порошки. Определены технологические параметры: дисперсность, точность дозирования, удельный объем, сыпучесть, гигроскопичность как показатели, обеспечивающие высокую биологическую доступность данной лекарственной формы и устраняющие несовместимости.

7. Разработаны условия технологии драже одноименного и много-ингредиентного состава. Определены методика и условия введения в состав драже лекарственных веществ. Определением распадаемости, отклонения от средней массы, количественного содержания показано, что созданная технологическая схема производства драже "Поливитамин" и "Антигриппин" позволяет получить препараты, отвечающие требованиям ГФ по качеству и сроку годности.

8. Исследованиями по определению качественных показателей приготовленных нами суспензий, скорости седиментации частиц, ресуспендируемости, стабильности и эмульгирующей способности эмульсий показана возможность их использования в качестве основных компонентов

для этих лекарственных форм. На примере технологии мази «Випротон» показана возможность регулирования технологических параметров с помощью ПАВ. Разработана технологическая схема получения данной мази в условиях мелкосерийного производства. Введением в её состав двух видов стабилизаторов обеспечено равномерное всасывание лекарственного вещества.

9. Разработана технология и проведен сравнительный анализ качества пластырей с никотиновой кислотой, полученных в лаборатории и в производственных условиях. Определены их физико-химические показатели – внешний вид, однородность, запах, равномерность намазывания, клейкость, количественное содержание действующих веществ и стабильность при хранении.

10. Изучены технологические аспекты условий приготовления и терапевтическая эффективность инъекционных стерильных лекарственных форм, приготовленных в больничных аптеках; определено качество продукции.

На основании изучения биодоступности, стерильности, стабильности и сроков хранения предложен метод и условия приготовления инъекционных форм атона, санамицина и аранозы.

11. Определены запасы лекарственного сырья. Они превышают потребность населения в лекарствах в 3-4 раза. На примере 26 изученных видов лекарственных растений подсчитано, что возможно получить 111 млн. 621.000 единиц лекарственных препаратов.

12. Установлено, что технология лекарств по правилам теории «Натура» позволяет получать лекарственные препараты без побочных явлений (токсических, аллергических и др.), а также регулировать транспорт и место их действия в организме.

13. На основе рационального использования имеющихся мощностей по производству лекарств путем организации производства лекарственных препаратов из местного природного сырья можно сэкономить более 125 млрд 540 млн. сум в годовом объеме потребления лекарств населением республики.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
Монографии и статьи в научных журналах:

1. Миралимов М.М. Биофармация - фармацевтика фанининг янги тармоғи. - Тошкент, 1988.-39 б.
2. Миралимов М.М., Шарипов Ш.Н., Зуфаров Ф.Н., Халимов А.Х., Назиров З.Н., Мансурханова И., Хамидова Х.А., Акрамов У.Ж., Мирзаева М.И., Хужаева К.А., Маматмусаева З.Я., Азимжанова М.П. Дорихонада дори турларини тайёрлаш бўйича амалий қўлланма / - Тошкент, 1990.-236 б.
3. Миралимов М.М., Нишанов Н.Н., Назарова З.А., Фрик Л.П. Справочник по технологии лекарств / - Ташкент, 1991.-242 с.
4. Миралимов М.М., Маматмусаева З.Я. Технология лекарственных препаратов из растений. - Ташкент, 1993.- 81 с.
5. Миралимов М.М. Фармацевтик технология асослари. - Тошкент, 2001.-343 б.
6. Миралимов М.М. Йиғинди препаратлар технологияси. - Тошкент, 2001.-367 б.
7. Миралимов М.М. Дорилар технологияси ва биофармацевтик аспектлар. - Тошкент, 2001.- 256 б.
8. Миралимов М.М., Абдуллаева Х.К. Стерил дорилар тайёрлаш бўйича ўқув қўлланма. - Тошкент, 2003.- 72 б.
9. Миралимов М.М., Абдуллаева Х.К., Маматмусаева З.Я., Азимова Н.А. Фармацевтик технология асослари фанидан амалий қўлланма - Тошкент, 2005.-196 б.
10. Миралимов М.М., Абдуллаева Х.К., Назарова З.А. Стерил дорилар технологияси. - Тошкент, 2006.- 216 б.
11. Miralimov M.M. Farmasevtik texnologiya asoslari. - Toshkent, 2007. - 343 b.
12. Миралимов М.М. Влияние атона при разных путях введения на синтез белка в печени крыс // Химиотерапия опухолей в СССР. - Москва, 1979.- С.130-131.
13. Миралимов М.М., Лопатин П.В. Исследование по разработке технологии растворов аранозы // Химиотерапия опухолей в СССР.- Москва, 1979.- С.72-74.
14. Краснова М.А., Лопатин П.В., Миралимов М.М., Кикать Б.С. Исследование устойчивости и стабильности раствора аранозы // Химиотерапия опухолей в СССР. - Москва, 1979. - С. 136-140.
15. Миралимов М.М., Назарова З.А., Фрик Л.П., Гулямова С.Н. Совершенствование технологии суспензий в условиях аптек // Химия, технология и фармакология физиологически активных веществ: Сб. науч. тр.-Ташкент, 1988.-С.59-62.

16. Миралимов М.М., Назарова З.А., Мелькумова З.В., Фрик Л.П., Туреева Г.М. Лекарственные формы циклофосфана // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 1988.-№8.-С.71.
17. Миралимов М.М., Мавлянджанов Ш.К. Технология лекарственных форм, обеспечивающих стабильный уровень концентрации препаратов в крови // Химиотерапия опухолей в СССР (для служебного пользования).-Москва, 1990.-Вып.55.- С.31-39.
18. Миралимов М.М., Юсупова Г.С., Пинчук М. Изучение влияния облучения на физико-химические и биофармацевтические аспекты порошковых лекарственных форм // Технология и фармакология некоторых лекарственных препаратов: Сб. науч. тр.- Ташкент, 1990.- С.84-88.
19. Миралимов М.М., Садриддинов Б.С., Джалилов Х.К., Сагдуллаева Ф.А., Артыков В.Т., Асабаев Ч.А., Миртурсунова С.З., Исаев П.И., Ганиев А. Комплексное изучение влияния ЭМП на функции различных органов и систем в эксперименте на животных // Сб. науч. работ. - Куйбышев, 1991.- Вып. XIX.-С.324-325.
20. Миралимов М.М., Мавлянджанов Ш.К., Нурмухамедов Ш.А. Технология и биофармацевтическая оценка твёрдых желатиновых капсул // Фармация. - Москва, 1992.-№1.-С.60-63.
21. Миралимов М.М., Юсупова Г.С., Алиев Х.У. Влияние технологических процессов приготовления порошков на биологическую доступность // Фармация. - Москва, 1992.-№ 3.-С.52-53.
22. Миралимов М.М., Абдуллаева Х.К., Тухтаев Х.Р., Гафурова О.С. Изучение эмульгирующей способности новых ПАВ// Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 1992.-№6.-С.64.
23. Миралимов М.М., Юсупова Г.С., Камилова С.С. / Спектрофотометрическое определение рутина в водной среде // Фармация. - Москва, 1992.-№1.-С.41-43.
24. Миралимов М.М., Абдуллаева Х.К., Тухтаев Х.Р., Аминов С.Н., Гафурова О.С. Сув-мой типидаги суртма дори асосларини барқарорловчи алкил-маелинатларнинг триэтаноламмонийли тазларининг эмульгаторлик хоссасини текшириш // Кимё ва фармация. - Тошкент, 1993.-№5.-Б.30-33.
25. Миралимов М.М. Технология извлечения в условиях аптек // Кимё ва фармация. - Ташкент, 1995.-№2.-С.33.
26. Миралимов М.М., Ходжаева К.А. Разработка мазей из цветков календулы // Кимё ва фармация. - Ташкент, 1995.-№5.-С.36-37.
27. Миралимов М.М., Маматмусаева З.Я., Махмудова С.Ю., Зуфаров Ф.Н., Маматмусаев Ф.Э. Доривор ўсимликлар йиғмаларидан дамламалар тайёрлаш ва уларни сариқ касаллигига таъсир даражасини ўрганиш // Кимё ва фармация. - Тошкент, 1995.-№5.-Б.37.
28. Миралимов М.М., Махкамов Р.Р., Аминов С.Н., Абдуллаева Х.К., Сирожиддинова Д.С. Синтез, поверхностно-активная и стабилизирующая

- щая способность сложных эфиров алкиленянтарных кислот и углеводов // Кимё ва фармация. - Ташкент, 1994.-№ 2.-С.24-27.
29. Миралимов М.М., Абдуллаева Х.К., Тухтаев Х.Р. Применение производных итаконовой кислоты при получении эмульсий и их исследование // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 1995.-№2.-С.65-67.
 30. Миралимов М.М., Азимова Н.А., Убайдуллаев К.А. Разработка спектрофотометрического определения никотиновой кислоты в трансдермальной терапевтической системе // Кимё ва фармация. - Ташкент, 1997.-№ 5.-С.76-78 .
 31. Миралимов М.М., Абдуллаева Х.К., Тухтаев Х.Р., Гафурова О.С. О кинетической устойчивости эмульсий, полученных триэтаноламмониевыми солями алкилмалеинатов // Кимё ва фармация. -Ташкент, 1998.-№3.-С.25-26.
 32. Миралимов М.М., Юсупова Г.С. Изучение биофармацевтических аспектов технологии порошков // Кимё ва фармация. -Ташкент, 1998.-№1.-С.31-33.
 33. Миралимов М.М., Сальникова М.С., Алиев Х.У. Разработка технологии и изучение свойств кровоостанавливающей мази с инеберином // Кимё ва фармация.- Ташкент, 2000.-№1.-С.12-15.
 34. Миралимов М.М., Абдуллаева Х.К., Тухтаев Х.Р. Возможность стабилизации суспензий гидрофобных лекарственных веществ с использованием новых ПАВ // Кимё ва фармация. - Ташкент, 2000.-№1.-С.59-61.
 35. Миралимов М.М., Азимова Н.А., Убайдуллаев К.А. Сравнительное изучение количественного анализа никотиновой кислоты в трансдермальной лекарственной форме никотиновой кислоты // Кимё ва фармация. - Ташкент, 2001.-№1.-С.6-9.
 36. Миралимов М.М., Мансурханова И.М. Применение природных высокомолекулярных соединений в технологии лекарств // Тез. докл. II съезда фармацевтов Узбекистана. - Ташкент, 1982.-С.60-61.
 37. Миралимов М.М., Садритдинов Б.С., Джалилов Х.К., Асабаев Ч.А., Артыков В.Т., Миртурсунова С.З. Влияние магнитных полей на всасывательную функцию кишечника и другие функции организма // Сб. науч. работ.-Куйбышев, 1990.- Вып. XXIII.-С.221-222.
 38. Миралимов М.М., Юсупова Г.С. Разработка технологии и методики количественного определения драже "Антигриппина" // Всесоюзная конференция "Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств": Тез. докл.- М., 1991.-Т.2.-Ч.2.-С.133-135.
 39. Miralimov M.M., Abdullaeva Kh.K., Tuhtaev H.R. Biopharmaceutical study of sulfanilamide ointment obtained on the base of alkylcitraconates // "8th International Pharmaceutical Technology Symposium. - Ankara, 1996.-P.65-66.

40. Miralimov M.M., Yusupova G.S. Technology of preparing polyvitamin dragee and study on its qualitative indices // "9th International Pharmaceutical Technology Symposium.-Ankara, 1998.-P.141-142.
41. Миралимов М.М., Тукшаитова Д.Р. Изучение биоэффективности шахрисабзской пыльцы // *Kimyo va farmatsiya*.-Ташкент, 2003.- №3.- С.31-33.
42. Миралимов М.М., Саидов М.А., Абдуллаева Х.Қ., Саидова М.Я.Дорихона муассасаларида стерил ва асептик дорилар тайёрлаш ишларини яхшилаш ҳақида // *Kimyo va farmatsiya*.- Тошкент, 2003.- №2.- Б. 33-35.
43. Миралимов М.М. Ибн Синонинг “Дори мизож” назарияси асосида дори ишлаб чиқаришнинг ривожлантириш истиқболлари // *Farmatsevtika jurnali*.- Тошкент, 2005.-№4.-Б.24-26.
44. Миралимов М.М. Дорихона амалиётида - туркум дори ишлаб чиқариш услублари ва уларни ривожлантириш истиқболлари // *Farmatsevtika jurnali*.- Тошкент, 2006. -№ 1-2.-Б.16-19.
45. Миралимов М.М., Комилов А.М. Фармацевтлар малакасини ошириш ва қайта тайёрлаш - давр талаби // *Farmatsevtika jurnali*. - Тошкент, 2007, - № 3.-Б. 22-24.
46. Миралимов М.М. Применение полимеров для создания инъекционных лекарственных форм хризомаллина и влияние их на биологическую активность // *Вопросы фармакологии и фармации*.-Ташкент, 1974.- С.127-128.
47. Миралимов М.М., Кондратьева Т.С., Лопатин Н.В. Использование пролонгаторов в лекарственных формах (хризомаллин) // *Матер. юбилей.респ.науч.конф.фармацевтов*.-Ташкент, 1972.-С.72-73.
48. Миралимов М.М., Кондратьева Т.С., Лопатин Н.В. Изучение водорастворимых полимеров как носителей противоопухолевых препаратов // *Матер. I съезда фармацевтов*.-Ташкент, 1975.-С.139-141.

Авторские свидетельства и патенты на изобретения

49. Дастлабки патент № 3337 “Гюрза захари асосидаги малхам” / П.Б.Усмонов, М.М.Миралимов, К.Н.Насыров, М.Н.Асраров, Х.К.Абдуллаева Ўзбекистон Республикаси ихтиролар Давлат реестри рўйхатидан 26.12.1995 да ўтказилган. - Талабнома № ИНДР 9500005.1
50. Дастлабки патент № 3333 “Таркибида илон захари бўлган малхам дори олиш усули”. - Талабнома ИНДР 9500004. I 1995г. / П.Б.Усмонов, М.М.Миралимов, К.Н.Насыров, М.Н.Асраров
51. Предварительный патент № 4289 “Состав противовоспалительных суппозиторийев” / Г.С.Юсупова, М.М. Миралимов. - Заявка № IDP 2001.08.71

Тезисы докладов и сборников

52. Миралимов М.М. Изучение гипогликемического действия некоторых растений, применяемых в народной медицине // Тез. докл. I съезда молодых учёных - медиков и врачей Узбекистана. - Андижан, 1991. -Т. 2.-С.399-400.
53. Миралимов М.М., Абдуллаева Х.К., Абдураззакова М.Н. Изучение эмульгирующей способности новых ПАВ // Тез. докл. I съезда молодых учёных-медиков и врачей Узбекистана. - Андижан, 1991.- С.402-403.
54. Миралимов М.М. Абдуллаева Х.К. Получение эмульсионных основ с использованием ПАВ // Матер. семинара - совещания «Перспективы создания лекарственных препаратов на базе сырья Центральной Азии».-Ташкент, 1997.-С.71.
55. Миралимов М.М., Юсупова Г.С., Мирзаева Н.Ш. Ибн Сино асарларида дори таснифи ва унинг меросини доришунослик илмининг такомилланиш ахамияти // II - “Ибн Сино халқаро ўқишлари” илмий - амалий анжуман тезислари.-Бухоро, 2001.- Б.123-124.
56. Миралимов М.М., Юсупова Г.С., Мирзаева Н.Ш. Ибн Сино асарларида кексаларни дори билан таъминлашнинг алоҳида хусусиятлари ҳақида // II - “Ибн Сино халқаро ўқишлари” илмий - амалий анжуман тезислари.-Бухоро, 2001.-Б. 82-83.
57. Миралимов М.М., Юсупова Г.С., Мирзаева Н.Ш. Доришунослик сирларини Жаҳон соғлиқни сақлаш хамжамияти дастури асосида ўрганиш // “Ибн Сино” илмий - амалий халқаро журнал.-Тошкент, 2002.- № 1-2.- Б.92.
58. Миралимов М.М., Юсупова Г.С., Мирзаева Н.Ш. Ибн Сино илмий мероси мураккаб дори шакллари технологиясида // “Ибн Сино” илмий - амалий халқаро журнал. -Тошкент, 2002.- № 1-2.- Б.92.
59. Миралимов М.М. Фармсаноат хом ашё базаси - доривор ўсимликлар // Профессор Р.Л.Хазанович таваллудининг 100 йиллигига бағишланган “Тиббий хом ашёлар асосида дори воситаларининг олиниши, таҳлили ва қўлланилишидаги ютуқлар” мавзусидаги республика илмий-амалий анжуман материаллари. - Тошкент, 2006.-Б.18-19.
60. Миралимов М.М., Мирзаева Н.Ш. Мураккаб дори шакллари технологияси // Профессор М.А.Азизов таваллудининг 90-йиллигига бағишланган илмий амалий анжуман.-Тошкент, 2003.-Б.97-98.
61. Миралимов М.М., Тукшаитова Д.Р. Разработка метода количественного определения флавоноидных соединений в цветочной пыльце // Матер.науч.конф.посвящ.90-летию со дня рожд.проф. М.А.Азизова.-Ташкент, 2003.-С.99-100.
62. Миралимов М.М., Юсупова Г.С., Алиев Х.У. Изучение биофармацевтических аспектов влияния способа приготовления

- порошков // Тез.докл. I съезда молодых ученых-медиков и врачей Узбекистана.-Андижан, 1991.-С.402.
63. Миралимов М.М., Тукшаитова Д.Р. Изучение биоэффективности шахрисабзской пыльцы // Матер. III Междун. науч.-практ. конф. «Наука и социальные проблемы общества: медицина, фармация, биотехнология».- Харьков, 2003.-С 208.
64. Миралимов М.М., Хожиметов О.А. Гул чангидан олинган дамламанинг иммун тизимига таъсири // Тошкент Фармацевтика институтининг 70-йиллигига бағишланган «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2007,-Б.252.
65. Миралимов М.М., Хожиметов О.А. Технология пастилок из цветочной пыльцы // Матер.науч.-практ.конф. «Интеграция образования, науки и производства в фармации» посвящ. 70-летию Таш.фарм.ин-та.-Ташкент, 2007.-С.253.
66. Миралимов М.М., Асабаев Ч.А., Миртурсунова С.З. Этаминал натрий биофаоллик даражасига нурланиш ва магнит майдонининг таъсири // Марказий Осиё давлатларининг ички касалликлар бўйича I конгресси.-Тошкент, 1994.-С.98-99.
67. Миралимов М.М., Садритдинов Б.С., Асабаев Ч.А., Артыков В.Т., Джалилов Х.К., Мирахмедов М.М. Комплексное изучение биологической активности ЭМП разной модуляции и их применение в практическом здравоохранении // Матер. семинара-совещания «Перспективы создания лекарственных препаратов на базе сырья Центральной Азии».-Ташкент, 1997.-С.252.

Фармацевтика фанлари доктори илмий даражасига талабгор Миралимов Миржамол Мирахмедовичнинг 15.00.01-Дорилар технологияси ва фармация ишини ташкил қилиш ихтисослиги бўйича “Ибн Сино илмий меъроси асосида дори тайёрлашнинг технологик жараёнларини мувофиқлаштиришни назарий ва амалий омиллар” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕ СИ

Таянч (энг муҳим) сўзлар. Ибн Сино, мизож, дорихона, элаки дори, аскорбин кислота, малҳам (пластир), трансдермал терапевтик тизимлар, суспензия, саномисцин, суртма дори, доривор ўсимликлар, биофармация, кичик корхона, стерил дорилар.

Тадқиқот объектлари. Дорихоналар, кичик корхоналар, дори шакллари, Ибн Синонинг “Мизож” назарияси, технологик жараёнлар, маҳаллий дори хом ашёлари, дори тайёрлаш амалиёти қоидалари.

Ишнинг мақсади. Республика аҳолисининг дори воситаларига бўлган йиллик эҳтиёжини аниқлаш асосида ишлаб чиқариш қувватларини оқилона жойлаштириб маҳаллий хомашё базасини аниқлаб, дори ишлаб чиқаришни рационал тежамкор усулларини ишлаб чиқаришдан иборат.

Тадқиқот усули. Дорихоналарда, кичик корхоналарда дори тайёрлаш жараёнлари, технологик усуллари, дори шакллари биофармацияси, сифат омилларини белгилаш усулларида фойдаланилади.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги. Республика аҳолисининг дори воситаларига бўлган йиллик эҳтиёжини аниқлаш асосида маҳаллий хом ашёлардан дори шакллари ишлаб чиқариш хажми ва технологик параметрлари белгиланди.

Амалий аҳамияти. Маҳаллий доривор хомашёлардан дори ишлаб чиқариш усуллари кўрсатиб берилди. Дорихона, кичик корхоналар шароитида дори шакллари (элаки дори, суспензия, эмульсия суртма дори, трансдермал системалар, стерил дори шакллари) технологик жараёнлари ўрганилди, уларни мувофиқлаштириб, ишлаб чиқарилаётган дори препаратларининг жуда сифатли бўлишини таъминлашдан иборат.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги. Дори ишлаб чиқариш объектлари қувватидан тўла фойдаланиш, модернизация қилиш, дори таннархини пасайтириш асосида дори истеъмолининг йиллик ҳажмида 100 млрд. сўмдан ортиқ иқтисод қилиш имкониятлари бор.

Қўлланиш соҳаси. Тиббиёт.

RESUME

Thesis of Mirdjamal Mirakhmedovich Miralmov on the scientific degree competition of the doctor of sciences in Pharmacy on speciality 15.00.01 - Drug manufacturing technology and pharmacy organizing; subject "Creation of scientifically - practical bases for optimization of drug manufacturing technology on the basis of Ibn Sina's theoretical heritage".

Key words: Ibn Sina, mizadj, nature, powders, suspensions, ointments, transdermal therapeutical system, sterile dosage forms, sanomicin, ascorbic acid, local natural resources, medicinal plants, biopharmacy.

Subjects of the inquiry: dosage forms, technological parameters for dosage forms, Ibn Sina's theoretical heritage "Nature", local natural resources.

Aim of the inquiry: to determine a producing capacity in accordance with annual overall of drug consumption and medicinal plants volume; to develop a rational scheme of producing capacities arrangement drugs manufacturing.

Method of inquiry: methods of arrangement of work for drug manufacturing at the chemist's shops and small enterprises; biopharmaceutical methods for determination of drugs quality.

The results achieved and their novelty: on the basis of establishment of an annual need of the population in medicinal forms and determination of the raw-material base the technological parameters of drug manufacturing have been investigated and developed.

Practical value: by the performed scientific, technological, biopharmaceutical researches was proved a direct interaction between Ibn Sina's theory "Nature" and modern rules for drug producing; an annual overall of their consumption was determined, too. The conditions and methods of medicinal forms manufacturing (powders, suspensions, emulsions, ointments, trans-dermal therapeutical systems (TTS), sterile solutions) at the small enterprises and chemist's shops have been elaborated. The methods providing drugs with high quality have been developed, as well.

Degree of embed and economic effectivity: a modernization of production in accordance with population's need in pharmaceuticals, rational usage of crude resources and producing capacities can give 125 billion 540 mln. soums of economy in the annual commodity circulation of drugs.

Sphere of usage: health services.

РЕЗЮМЕ

диссертации Миралимова Мирджамала Мирахмедовича на тему:
«Создание научно - практических основ оптимизации технологии лекарств на
базе теоретического наследия Ибн Сины» на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 - Технология
лекарств и организация фармацевтического дела

Ключевые слова: Ибн Сина, натура, мизаж, порошки, суспензии, мази, трансдермальные терапевтические системы, стерильные лекарственные формы, саномидин, аскорбиновая кислота, местные природные ресурсы, лекарственные растения, биофармация.

Объекты исследования: лекарственные формы, технологические параметры лекарственных форм, теоретическое наследие Ибн Сины «Натура», местные природные ресурсы, современные правила производства лекарств.

Цель работы: определить производственную мощность, соответствующую годовому объему потребления лекарств, и объем лекарственного сырья; разработать рациональную схему размещения мощностей для производства лекарственных препаратов.

Метод исследования: методы организации работы по производству лекарств в аптеках и на малых предприятиях; биофармацевтические методы определения показателей качества лекарственных форм.

Полученные результаты и их новизна: на основе установления годовой потребности населения республики в лекарственных формах и определения сырьевой базы исследованы и разработаны технологические параметры производства.

Практическая значимость: проведенными научными, технологическими и биофармацевтическими исследованиями доказана прямая взаимосвязь между положениями теории «Натура» Ибн Сины и современными правилами производства лекарств; определен объем их потребления. Разработаны условия и методы производства лекарственных форм (порошки, суспензии, эмульсии, мази, трансдермальные терапевтические системы (ТТС), стерильные растворы) на малых предприятиях и в аптеках.

Разработаны методы, обеспечивающие высокое качество производимых лекарств.

Степень внедрения и экономическая эффективность: модернизация производства с учетом потребности населения в лекарственных средствах, рациональное использование имеющихся сырьевых ресурсов и мощностей производства могут дать более 125 млрд. 540 млн. сум экономии в годовом товарообороте лекарств.

Область применения: здравоохранение.