

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.27.06.2017.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**ЗАКИРОВА РУХСОНА ЮНУСОВНА**

**«АНТИБОВАСИН» ДОРИ ВОСИТАСИ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ  
ЧИҚИШ**

**15.00.01 – дори технологияси**

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2020**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of the abstract of doctoral dissertation (PhD)**

**Закирова Рухсона Юнусовна**

«Антибовасин» дори воситаси технологиясини ишлаб чиқиш..... 3

**Закирова Рухсона Юнусовна**

Разработка технологии лекарственного средства «Антибовасин»..... 21

**Zakirova Rukhsona Yunusovna**

Development of technology of «Antibovasin» medicine..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 43

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.27.06.2017.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**ЗАКИРОВА РУХСОНА ЮНУСОВНА**

**«АНТИБОВАСИН» ДОРИ ВОСИТАСИ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ  
ЧИҚИШ**

**15.00.01 – дори технологияси**

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

---

**Тошкент – 2020**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Far37 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:** **Аминов Сабирджан Нигматович**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Назарова Зарифа Алимджановна**  
фармацевтика фанлари доктори, профессор

**Мадрахимов Шермухаммади Нуруллаевич**  
фармацевтика фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:** **А. Султонов номли Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017. Far.32.01 рақамли Илмий кенгашининг 2020 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (99871) 256-37-38; факс: (99871) 256-45-04; e-mail: [pharmi@pharmi.uz](mailto:pharmi@pharmi.uz)).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( \_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2020 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди  
(2020 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**И.И. Алимджанов**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

**Ё.С. Қариева**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, ф.ф.д., профессор

**Ф.Ф. Урманова**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, ф.ф.д., профессор

## **КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотиغا кўра, тери юзасининг куйиши билан вафот этувчилар сони йилига 180 минг кишини ташкил қилади. Тери юзасининг куйиши кўпгина ачинарли ассоратларга олиб келади, жумладан инсон ногирон бўлиб қолиши, ҳаттоки ўлим ҳолати билан яқунланиши мумкин. Шунинг учун маҳаллий хомашёлардан фойдаланган ҳолда тери юзасини куйишида қўлланиладиган препаратларни ишлаб чиқиш ниҳоятда муҳим аҳамиятга эга.

Жаҳонда фармацевтика саноатини ривожланишида янги технологиялар, асбоб-ускуналарни қўллаган ҳолда табиий хомашёлар асосида дори препаратларини яратиш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада замонавий математик моделлаштириш усулида дори турларининг таркиби ва технологиясини яратиш, уларнинг таркибидаги биологик фаол моддаларни миқдорий таҳлилини ўтказиш, табиий хомашё асосида олинган воситаларнинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш ва сақланиш муддатини белгилашни тақозо этмоқда.

Республикамизда табиий хомашёлар асосида дори препаратларини ишлаб чиқарилиши натижасида аҳолини юқори самарали, безарар воситалар билан таъминлашга алоҳида эътибор қаратилиб, муайян илмий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасининг 2017-2021 йилларга мўлжалланган Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи йўналишида «фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассаларини арзон, самарали ҳамда сифатли, дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш...»<sup>1</sup> бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада препаратлар ассортиментини маҳаллий корхоналарда табиий хомашёлар асосида ишлаб чиқариладиган юқори биологик самарадорлигига эга, хавфсиз ва арзон дори воситалар билан кенгайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 23 январдаги ПҚ–3489–сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ–3532–сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори, шунингдек, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 10 апрелдаги ПФ–5707–сон «2019-2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур илмий тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Табиий хомашёлар асосида юмшоқ дори шакллари ишлаб чиқиш, маҳаллий хомашёлар ҳисобига эмульсион ва гидрофил асослар турини кўпайтириш ҳамда тери юзасидаги кесилган ва куйган яраларни даволашни ўрганишда республикамиз етакчи олимлари З.А.Назарова, У.М.Азизов, М.У.Усуббаев, С.Н.Аминов, М.М.Миролимов, Х.М.Юнусова, Ё.С.Кариева, В.Р.Хайдаров, М.М.Зиямухамедова, Г.М.Туреева ва улар шогирдларининг илмий изланишлари катта аҳамият касб этади.

Дунё миқёсида бир қатор олимлар табиий хомашёлар экстракти асосида суртма, гел таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш, структура-механик хоссаларини ўрганиш бўйича А.И.Тенцова, В.М.Грецкий, И.М.Перцев, Б.И.Даценко, Д.Р.Халифаев, Cho-Rok Jung, M.Kucharzewski ва бошқа олимлар томонидан олиб борилган тадқиқотлар аҳамиятлидир.

Мазкур диссертация ишида бир вақтнинг ўзида тозаланган мумиё ва прополис сақлаган суртмалар ҳамда геллар таркиби, уларнинг технологияси, шунингдек, стандартизациясига оид изланишлари бўйича илмий тадқиқотлар бугунги кунгача олиб борилмаган.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Маҳаллий доривор ўсимлик ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** кўп компонентли табиий хомашёлар (мумиё ва прополис) асосида яра битказувчи ва яллиғланишга қарши юмшоқ дори шакллари таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

яра битказувчи ва яллиғланишга қарши қўлланиладиган дори препаратларининг маркетингини ўрганиш;

табиий хомашёлар – мумиё ва прополис асосида янги яра битказувчи ва яллиғланишга қарши таъсирга эга суртма ва гелнинг мақбул таркиби ҳамда оптимал технологиясини ишлаб чиқиш;

ишлаб чиқилган аппликацион дори шакллариининг сифат назорати ва асосий таъсир этувчи компонентларининг стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш;

олинган дори шакллариининг структура-механик хоссаларини ўрганиш;  
ишлаб чиқилган дори шакллариининг биологик фаоллигини ва хавфсизлигини мутахассислар билан ҳамкорликда ўрганиш;

ишлаб чиқилган дори шакллариининг сақлаш давомида барқарорлигини ўрганиш ва яроқлилик муддатини белгилаш;

олинган натижалар асосида тегишли меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқиш ҳамда Ўзбекистон Республикаси ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК га тасдиқлаш учун тақдим этиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида тозаланган мумиё, прополис ва тирноқгул гули настойкалари, темир аммонийли аччиқтош, анестезин, шунингдек, «Антибовасин» суртмаси ва гели қўлланилган.

**Тадқиқотнинг предмети** Ўзбекистон дори бозоридаги суртма ва гел бўйича таҳлил ўтказиш, «Антибовасин» суртмаси ва гелининг таркибини танлаш ва олиш технологиясини оптимизациялаш; улар таркибидаги асосий таъсир этувчи компонентларни сифат ва миқдорий таҳлилини аниқлаш, шунингдек, сифат назорати ва стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш. Олинган яра битказувчи суртма ва гелнинг коллоид кимёвий, реологик хоссалари ва фармакологик фаоллигини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотларда замонавий кимёвий ва физик-кимёвий таҳлил усулларидан, специфик фаоллиги ва безарарлигини аниқлашда фармакологик усуллардан фойдаланилган. Реологик хоссалари «Реотест-2» ротацион визкозиметрда (Германия) аниқланган. Миқдорий таҳлилда спектрофотометрия («UV 1800» спектрофотометри Shimadzu Corp. АҚШ) усули қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор яра битказувчи ва яллиғланишга қарши қўлланиладиган «Антибовасин» суртмасининг таркибини танлашда математик моделлаш усулидан фойдаланилган;

табiiй хомашёлар – мумиё ва прополис ҳамда бошқа компонентлар асосида суртма ва гел дори шакллариининг илмий асосланган таркиби танланган ва уларни олишнинг энг мақбул технологияси ишлаб чиқилган;

«Антибовасин» суртмаси ва гелининг реологик, структура-қовушқоқлик ҳамда коллоид кимёвий хоссалари аниқланган, ушбу кўрсаткичлар юмшоқ дори турларини ишлаб чиқиш ва сақлашдаги сифатни баҳоловчи асосий назорат кўрсаткичлари эканлиги исботланган;

таркибида мумиё ва прополис сақловчи суртма ҳамда гелнинг фармакологик фаоллиги ва безарар эканлиги аниқланган;

«Антибовасин» суртмаси ва гелининг сифат назорати ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган;

олинган аппликацион дори шакллариининг барқарорлигини таъминловчи шароитлари ва яроқлилиқ муддати аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси** қуйидагилардан иборат:

яра битказувчи ва яллиғланишга қарши восита яратиш учун «Антибовасин» шартли номи билан суртма ва гел дори шакллари ишлаб чиқилган.

Корхона фармакопея мақоласининг лойиҳаси ишлаб чиқилган ва «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК га экспертизадан ўтказиш учун

тақдим этилган. Шунингдек, «O'zkiyofarm» АЖ «Антибовасин» суртмасининг тажриба туркуми ишлаб чиқилган ҳамда тажриба-саноат регламенти тайёрланган ва тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқотда олинган натижалар замонавий статистик таҳлил усулда ва физик-кимёвий, технологик, биофармацевтик, структура-механик, фармакологик текширувлар асосида тасдиқланган. Ўтказилган тадқиқотлар тажриба саноат ишлаб чиқариш жараёнида апробациядан ўтган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти табиий хомашёлар-мумиё ва прополис, шунингдек, бошқа компонентлар асосида шартли равишда «Антибовасин» деб аталган суртма ва гел дори шакллариининг энг мақбул таркиби танланганлиги ва уларни олиш технологияси ишлаб чиқилганлигидир; уларнинг сифат назорати ва стандартизацияси тадбиқ қилинганлиги ҳамда «Антибавосин» суртмаси ва гелининг сақлаш муддати ва барқарорлиги аниқланди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «Антибавосин» суртмаси учун тажриба-саноат регламенти ишлаб чиқилганлиги ва тасдиқланганлиги, шунингдек, ушбу суртмага КФМ «O'zkiyofarm» АЖ билан ҳамкорликда ишлаб чиқилганлиги ва «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК га экспертизадан ўтказиш учун тақдим этилганлиги билан изоҳланади ҳамда унинг тасдиқланиши яра битказувчи препаратлар ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** «Антибовасин» дори воситаси технологиясини ишлаб чиқиш натижалари асосида:

маҳаллий табиий хомашёлар асосида, яра битказувчи таъсирга эга бўлган фармацевтик композицияга Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (07.10.2016 й., № IAP 05295). Олинган суртма дори воситаси терининг куйиш хасталикларидида қўллаш имконини берган;

«Антибовасин» суртмаси учун «O'zkiyofarm» АЖ билан ҳамкорликда Корхона фармакопея мақоласининг лойиҳаси ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга рўйхатдан ўтказиш учун тақдим этилган (2019 йил 19 ноябрдаги № 29/09-4466-сон хати, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Корхона фармакопея мақолаларининг тасдиқланиши натижасида маҳаллий хомашёлар асосида яратилган яра битказувчи дори воситасини ишлаб чиқариш имконини беради;

«Антибовасин» суртма дори воситаси учун тажриба-саноат регламенти «O'zkiyofarm» АЖ корхонаси билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (ОПР-42 Уз-1924/03873/00481330 - 2019). Натижада мазкур тажриба-саноат регламентининг тасдиқланиши яра битказувчи таъсирга эга

дори воситаси учун меъёрий хужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқиш ва рўйхатга олиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро конференцияда ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация иши бўйича жами 18 та илмий иш чоп этилган, шулардан 1 та ихтиро патенти олинган ва Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа фанлари доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та илмий мақола, жумладан 6 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, 3 та боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 115 бетни ташкил қилган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Фармацевтика соҳасидаги юмшоқ дори воситаларининг ўрни**» деб номланувчи биринчи бобида юмшоқ дори воситаларининг ҳозирги ҳолати ва истиқболларига таълуқли, ҳамда уларнинг таърифи ва таснифи ҳақидаги маълумотлар берилган. Шунингдек, таркибида табиий орғано-минерал хомашёлар сақловчи суртма ва геллар ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Антибовасин суртма дори шаклини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар**» деб номланувчи иккинчи бобида Ўзбекистон Республикасининг 2013-2018 йиллар бўйича Давлат Реестрига кирган юмшоқ дори препаратлари ассортиментининг структурланган маркетинг таҳлили маълумотлари келтирилган. Олинган натижалар юмшоқ дори препаратлари ассортименти асосан импорт қилинадиган воситалардан ташкил топгани, бу препаратларни маҳаллий табиий хомашё асосида яратиш ва ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш долзарб эканлигини кўрсатган.

Ушбу бобнинг кейинги банди «Антибовасин» суртмасини таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш, сифатини баҳолаш, реологик хоссалари ва яроқлилик муддатини аниқлашга бағишланган.

Суртма таркибини танлашда юмшоқ дори воситаси таркибига кирувчи асосни бошқа компонентларнинг асос билан мутаносиблиги инобатга олинган ҳолда, суртма асосини ҳосил қилувчи компонентлар сифатида

вазелин, бентонит (гилмоя), стеарокс-6, Na-КМЦ, эмульгатор Т2, ланолин, твин-80 ва глицерин олинди.

Дори шаклидан таъсир этувчи моддани максимал миқдорда ажралишини таъминлайдиган суртма асоси билан сирт фаол моддани тўғри танлаб олиш зарурлиги сабабли, навбатдаги изланишлар «Антибовасин» суртмасининг таркиби ва технологиясини оптималлаштириш ишлари математик моделлаш 4x4 лотин квадрати усулида амалга оширилди. Кўп компонентли «Антибовасин» суртмаси учун асос танлаш мураккаб жараён бўлиб, таъсир этувчи дори модданинг биосамадардорлиги таъминланувчи бир қатор ўзгарувчан омилларни инобатга олишни талаб этади, чунончи асос тури (А омил), эмульгатор (В омил) ва дори моддани асосга киритиш усули (С омил) (1-жадвал).

1 - Жадвал

**Суртма технологиясини ишлаб чиқишда ўрганиладиган омиллар ва уларнинг даражаси**

Асос тури (А-омиллар)	Эмульгатор тури (В-омиллар)	Дори модда (ДМ)ни асосга киритиш усули (С-омиллар)
А <sub>1</sub> -гидрофоб (вазелин) А <sub>2</sub> -эмульсион (вазелин+эмульгатор+сув) А <sub>3</sub> -адсорбцион (вазелин+эмульгатор) А <sub>4</sub> -гидрофиль (Na-КМЦ)	В <sub>1</sub> - Стеарокс-6 В <sub>2</sub> - Эмульгатор Т2 В <sub>3</sub> - Ланолин В <sub>4</sub> - Твин-80	С <sub>1</sub> – суюлтирилган асос қисмида ДМ дастлаб эритиб олиш; С <sub>2</sub> – минимал миқдордаги тозаланган сувда ДМ дастлаб эритиб олиш; С <sub>3</sub> – минимал миқдорда ДМ дастлаб эритиб олиш; С <sub>4</sub> - ДМ дастлаб майдалаб суспензия ҳолига ўтказиш.

Оптимизация мезони (критерияси) сифатида дори моддасини суртма асосидан ажралиш интенсивлиги (мумиё, прополис-У<sub>1</sub> ва анестезинни ажралиш интенсивлиги-У<sub>2</sub>) ҳамда суртманинг барқарорлигини таъминловчи структура-механик хоссаларидан бири - силжиш кучланиши (У<sub>3</sub>) ни ўрганиш натижалари ва самарали қовушқоқлик (У<sub>4</sub>) деб белгиланди. Тажриба натижаларининг дисперсион таҳлили ўтказилди ва натижалар 2-жадвалда келтирилган.

Олинган дисперсион нисбатларни жадвалдаги Фишер критерияси қийматлари билан таққосланганда, «Антибовасин» суртмасидаги таъсир этувчи моддаларни ажралиш интенсивлигига барча ўрганилган факторлар А, В ва С, жумладан, мумиё ва прополисни ажралишига А, В ва С факторлар, анестезин ажралишига эса юқоридаги факторларнинг катта таъсири йўқ, чунки  $F_{тажр} < F_{жадв}$  кўрсатди.

«Антибовасин» суртмаси учун ишлатилган асослар ва эмульгаторлар дори воситаларни энг интенсив чиқарилишни таъминлаб бера олиши, қуйидагича жойлашишда ифодаланди:  $a_2 > a_4 > a_3 > a_1$ , яъни эмульсион (вазелин+эмульгатор+сув) > гидрофиль (Na-КМЦ) > абсорбцион (вазелин+эмульгатор) > гидрофоб (вазелин); эмульгатор –  $b_1 > b_2 > b_3 > b_4$ , яъни,

стеарокс-6 > эмульгатор Т2 > ланолин > твин-80 ва дори воситасини асосга киритиш –  $c_3 > c_2 > c_1 > c_4$ , бунда, дори моддасини аввал оз микдорда глицеринда эритиб, кейин асосга киритиш мақсадга мувофиқ деб топилди. Бунда стеарокс-6 эмульгатори билан олинган суртма энг юқори кўрсаткичларни кўрсатди. Таркиб: прополис настойкаси – 3,0; тозаланган мумиё – 4,0; анестезин -1,5; темир аммонийли аччиқтош -1,0; стеарокс-6 – 5,0; вазелин – 79,5; глицерин – 1,0; тозаланган сув – 5,0.

2 - жадвал

**«Антибовасин» суртмасининг таркиби ва технологиясини оптимизациялаш бўйича ўтказилган дисперсион таҳлил натижалари**

Ўрганилган кўрсаткичлар	Дисперсия манбаи	Эркинлик даражаси сони	Квадратлар йиғиндиси	Ўртача квадрат	F <sub>тажр</sub>	F <sub>жадв.</sub>
Суртмадан мумиё ва прополисни ажралиш кинетикаси (2 соатдан сўнг)	А омил	3	25,47	23,06	11,14	3,3
	В омил	3	23,31	10,45	5,05	3,3
	С омил	3	23,20	6,99	3,35	3,3
	Қолдиқ	-	49,67	-	-	-
	Умумий йиғинди	15	99,35	-	-	-
Суртмадан анестезинни ажралиш кинетикаси (2 соатдан сўнг)	А омил	3	0,8	0,1	0,034	3,3
	В омил	3	0,86	0,03	0,10	3,3
	С омил	3	0,81	0,003	0,01	3,3
	Қолдиқ	-	6,98	-	-	-
	Умумий йиғинди	15	13,96	-	-	-
Силжиш кучланиш чегараси	А омил	3	4968,18	4933,62	11,13	3,3
	В омил	3	4937,18	2451,06	5,53	3,3
	С омил	3	4928,06	1631	3,69	3,3
	Қолдиқ	-	10635,56	-	-	-
	Умумий йиғинди	15	4216,95	-	-	-
Самарали ковушқоқлик	А омил	3	1056,06	1039,92	11,82	3,3
	В омил	3	1044,13	513,99	5,85	3,3
	С омил	3	1041,60	341,82	3,89	3,3
	Қолдиқ	-	2108,48	-	-	-
	Умумий йиғинди	15	21271	-	-	-

Ушбу таркиб бўйича тайёрланган суртма қуйидаги технология бўйича тайёрланди: суртманинг асосини тайёрлаш учун, чинни косачада аввал вазелин ва стеарокс-6 сув ҳаммомида 50-60<sup>0</sup>С ҳароратда эритилади ва бир хил масса ҳосил бўлгунча яхшилаб аралаштирилади. Асос сув ҳаммомидан олиниб, хона ҳароратида аралаштириб турган холда анестезин солиниб, аралаштириш давом эттирилади. Мумиё ва темир аммонийли аччиқтош

озгина сувда эритилиб, анестезинлик асосга кам-камдан солиб, соат стрелкаси бўйлаб аралаштирилади. Ҳосил бўлган массага глицерин ва прополис настойкаси солинади ва пестик ёрдамида суртмадан ўзига хос овоз чиққунга қадар гомогенизацияланади.

3 - жадвал

**«Антибовасин» суртмасининг ўрганилган сифат ва миқдорий кўрсаткичлар натижалари**

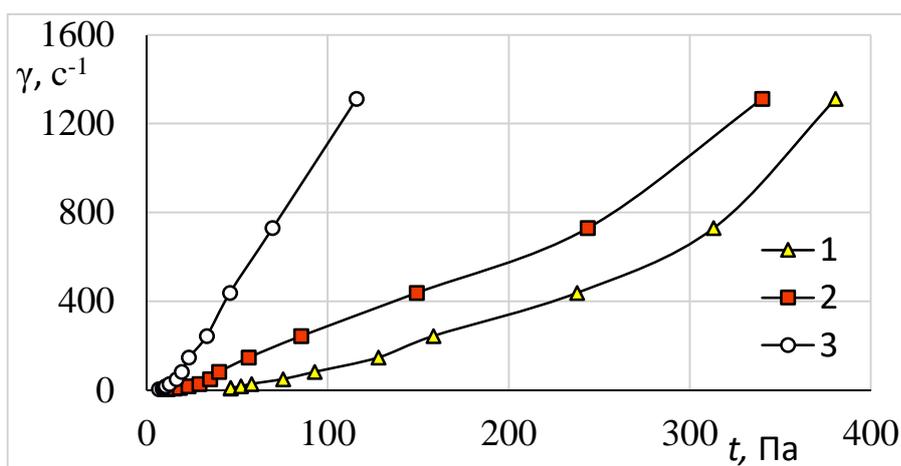
<b>Ўрганилган кўрсаткичлар</b>	<b>МҲ бўйича кўрсаткичлар</b>	<b>Олинган натижалар</b>
Ташқи кўриниши	Тўқ кулранг рангли, бир ҳил консистенцияли ва ўзига хос ҳидга эга суртма	Талабга жавоб берди
Чинлиги	Аминокислоталарга нингидрин билан реакция (мумиё)	Талабга жавоб берди
	Полифенолларга кўрғошин ацетат билан реакция (прополис)	
	Fe <sup>+3</sup> ионига аммоний радонит билан реакция (темир аммонийли аччиқтош)	
	Азобўёқ ҳосил бўлиш реакцияси (анестезин)	
рН кўрсаткичи (1:10 нисбатдаги сувли ажратма)	5,5-7,5	6,2
Бир хиллиги	МҲ талабига кўра, қуролланмаган кўз билан кўрилганда намуналарни 4 дан 3 тасида заррачалар кўринмаслиги керак	Талабга жавоб берди
Коллоид турғунлик	5 дақиқа 1500 айл/дақ тезлик мобайнида айлантирилганда қатламга ажралмаслиги керак	Талабга жавоб берди
Термотурғунлик	40±0,2 <sup>0</sup> С ҳароратда 24 соатга қўйилганда қатламга ажралмаслиги керак	Талабга жавоб берди
Заррчалар ўлчами	10 тагача 60-90 мкм ли заррачалар бўлиши мумкин	7
Микробиологик тозаллиги	1 г дори воситасида аэроб бактериялар ва замбуруғлар сони 10 <sup>2</sup> дан ошмаслиги руҳсат этилади. 10 тадан кўп бўлмаган энтеробактериялар ва граммусбат бактериялар <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> бўлмаслиги керак	Талабга жавоб берди
Миқдорий таҳлил, 100 г суртмада	Аминокислоталарга глицинга қайта ҳисоблаганда 1,05 г дан кам бўлмаслиги лозим	1,0547
	Полифеноллар 0,3 г дан кам бўлмаслиги лозим	0,3398
	Fe <sup>+3</sup> 0,15 г дан кам бўлмаслиги лозим	0,1523
	Анестезин 1,43 г дан кам бўлмаслиги лозим	1,4856

Навбатдаги изланишларда «Антибовасин» суртмасини сифат кўрсаткичлари ўрганилди. «Антибовасин» суртмасини сифат ва миқдорий кўрсаткичларини аниқлаш учун умумий фармакопея мақоласи «Суртмалар» (ГФ XI, вып.2., TSt 42-01:2002) ва бошқа МХда кўрсатилган талаблар бўйича тажрибалар олиб борилди. Олинган натижалар 3-жадвалда келтирилган.

Хулоса қилиб таъкидлаш лозим: «Антибовасин» суртмаси ташқи кўриниши, таркибидаги компонентларнинг чинлик реакциялари бўйича, суртманинг рН муҳити, бир хиллиги, коллоид турғунлиги, термотурғунлиги, суртманинг микробиологик тозалаги МХ да келтирилган талабга жавоб берди.

«Антибовасин» суртмасининг реологик хусусиятларини ўрганиш. «Антибовасин» суртмасининг реологик хоссаларини ўрганишда тажрибалар «Реотест–2» вискозиметрида, S/S<sub>1</sub> цилиндрлар системасидан ташкил топган, Z(константаси) = 5,8 бўлган ячейкадан ҳамда асбобнинг α-кўрсаткичи 1-режимда 25°C, 40°C ва 55°C ҳароратларда олиб борилди.

Суртма структурасининг силжиш чегара кучланиши 25°C да  $\tau_{\text{чег}} = 46$  Па га тенг, ҳарорат кўтарилиши билан 40°C  $\tau_{\text{чег}} = 11$  Па, 55°C да  $\tau_{\text{чег}} = 6$  Па ни кўрсатади. Ҳароратнинг кўтарилиши билан суртма структурасининг бузилиши ва системанинг оқма ҳолатга ўтиши аниқланди. Қаттиқлик коэффиценти ( $\eta_k$ ) 25°C дан 40°C ҳароратларда 1,28 Па.с дан 0,4 Па.с камаяди ва 55°C ҳароратга қадар 2 баробарга пасайди. Бу кўрсаткичлардан келиб чиқиб, шуни таъкидлаш лозимки, 40°C ҳароратда суртма турғун бўлмаган ҳолатга ўтади ва ўзининг қаттиқлигини йўқотади. Ҳароратнинг ўзгариши структуранинг механик барқарорлигига ҳам сезиларли даражада таъсир кўрсатади. Механик барқарорлик 25°C дан 55°C ҳароратга қадар 3,26 дан 2,86 га камайиши кузатилди. Бу эса суртмага таъсир этаётган ҳароратнинг ортиши, унинг таркибий қисмларини ўзаро таъсирини кучсизланиши билан ифодаланади.

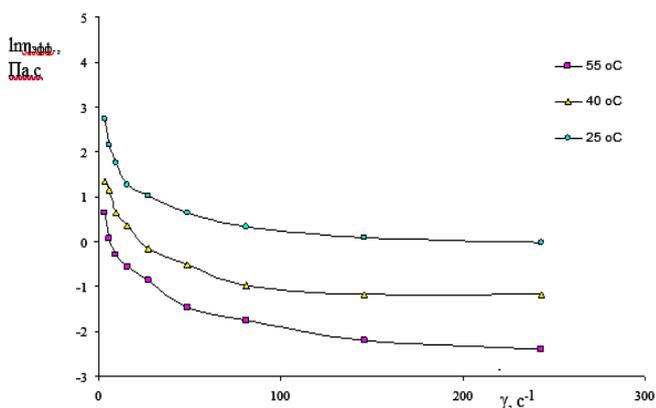


1-расм. Тезлик градиенти ( $\gamma$ ) силжиш кучланишига ( $\tau$ ) турли ҳароратдаги 1–25°C; 2–40°C; 3–55°C боғлиқлик реограммаси

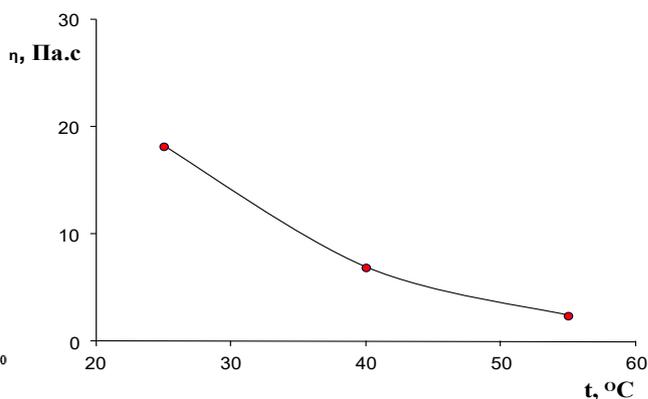
Одатда пластик суюқликлар статистик жараёнда ўзини қаттиқ жисмдек тутади, лекин уларга механик куч таъсир эттирилса, улар оқабошлайди.

Оқишни бошлаш учун зарур бўлган минимал шароит ( $\gamma \neq 0$ , яъни  $\gamma > 0$ ), яъни силжиш кучланишининг чегараси ( $\tau_{\text{чег}}$ ) тезлик градиентини силжиш кучланишига боғлиқлик эгрисидан аниқланади; 1-расмдан кўришиб турибтики,  $\tau_{\text{чег}} = 46$  Па «Антибовасин» суртмаси учун  $25^{\circ}\text{C}$ ,  $40^{\circ}\text{C}$  ва  $55^{\circ}\text{C}$  ҳароратлар учун силжиш кучланишининг чегараси  $\tau_{\text{чег}} < 10$  Па ташкил қилади. Бу шундан дарак берадики, жараённинг бошланғич ҳолатида силжиш кучланишининг оқимиға ҳароратнинг таъсири суртманинг структурасини қисман бузилишига олиб келади.

Ҳароратни ортиши, самарали қовушқоқлик эгрисини кичик соҳаларда силжишини кўрсатади. Бундай силжиш суртма структурасининг бузилишини ва уни оқувчан ҳолатга иссиқлик таъсирида ўтишини тасдиқлайди (2-расм).



**2-расм.** Самарали қовушқоқлик логарифмининг ( $\ln \eta_{\text{эфф}}$ ) градиент тезлигига ( $\gamma$ ) боғлиқлик графиги



**3-расм.** «Антибовасин» суртмасининг динамик қовушқоқлиги ( $\eta$ ) ни ҳарорат ( $t$ ) га боғлиқлик графиги

Олинган маълумоталар асосида, ҳароратни «Антибовасин» суртмасининг динамик қовушқоқлигига таъсири (3-расм) кўрсатилди. Ҳароратнинг ортиши билан динамик қовушқоқлик қиймати пасаяди. Яъни,  $t = 25^{\circ}\text{C}$  да  $\eta = 18,2$  Па.с;  $t = 40^{\circ}\text{C}$  да  $\eta = 6,8$  Па.с;  $t = 55^{\circ}\text{C}$  да  $\eta = 2,4$  Па.с. Қовушқоқликнинг бундай ўзгариши, аввало суртма структурасининг бузилиши, аниқроғи компонентлар орасидаги молекулалараро боғларни иссиқлик таъсирида бузилишига боғлиқ. Ҳарорат пасайтирилса, суртманинг дастлабки структураси амалда тикланади.

«Антибовасин» суртмасининг қовушқоқ оқишнинг активланиш энергияси  $E_a = 5,48$  кДж/моль деб, у Эйринг – Френкель формуласи ( $\ln \eta = \ln A + (E_a/R)1/T$ ) ёрдамида ҳисоблаб топилди. Бизга маълумки, водород боғи энергиясининг диапазони 3-50 кДж/моль ташкил этади. Бу суртмани қатламли оқишида силжиш майдонида ковалент боғ даражасида эмас, балки водород боғ даражасида узилиши содир бўлади. Мазкур натижа, шубҳасиз, суртмаларни амалиётда қўллаш учун жуда муҳим тавсифнома бўлаолади.

«Антибовасин» суртмасининг турғунлиги ва сақланиш муддатини аниқлашда табиий сақлаш усулидан фойдаланилди; 3 йил мобайнида ўтказилган тажрибалар асосида суртманинг барча сифат ва миқдор

кўрсаткичлари ўзгармаганлигини кўришимиз мумкин, яъни МХ талабига жавоб берди. Суртманинг яроқлилик муддатини 2,5 йил деб белгиланди.

Клиник олди тадқиқотлари ЎзР ФА Биоорганик кимё институтининг катта илмий ходими Д.С. Казанцева билан ҳамкорликда олиб борилди. Олиб борилган изланишлар «Антибовасин» суртмасида прополис ва мумиёда мавжуд бўлган хусусиятлар жамланганлиги кузатилди.

Диссертациянинг «**Антибовасин гелини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар**» деб номланувчи учинчи бобида мумиё эритмаси, прополис ва тирноқгул гули настойкаларидан олинган композицион гел дори шакли таркибини танлаш, уни олиш технологияси, структура-механик ва технологик хоссаларини ўрганиш, сифатини баҳолаш, «in vitro» ва «in vivo» тажрибаларида биологик фаоллигини аниқлаш ҳамда турғунлигини ўрганиш натижалари келтирилган.

«Антибовасин» гелини таркибини танлаш маълумотлари 4-жадвалда келтирилган.

4- жадвал

#### Гел таркибини танлаш учун олинган ингредиентлар миқдори

Ингредиентлар	Таркиб, г					
	1	2	3	4	5	6
Тозаланаган мумиё	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Прополис настойкаси	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Тирноқгул гули настойкаси	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Карбопол-934	1,0	1,2	1,5	-	-	-
МЦ	-	-	-	5,0	-	-
Na-КМЦ	-	-	-	-	3,0	2,0
Глицерин	3,0	5,0	3,0	3,0	3,0	2,0
Вазелин мойи	3,0	-	-	2,0	-	3,0
NaOH 0,1M эритмаси	8,4	10,1	12,6			
Тозаланаган сув	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	гача	гача	гача	гача	гача	гача

Na-КМЦ асосида гел тайёрлаш учун чинни косачага Na-КМЦ тортиб олинди, устига тозаланган сув қуйилди, сўнгра Na-КМЦ массасини яхшилаб аралаштириб турган ҳолда устига тозаланган мумиёни сувда эритиб қўшилди. Бўкиш учун 40-60 дақиқага қолдирилди. 60 дақиқа ўтгач глицерин ва вазелин мойи қўшилиб, яхшилаб эзиб аралаштирилди. Прополис ва тирноқгул гули настойкалари тайёрланаётган Na-КМЦ гелига қўшилди ва бир хил консистенцияга келгунга қадар яхшилаб аралаштирилди ва қора шишали банкачаларга қадоқланди.

4-жадвалда кўрсатилган № 1, 2 ва 3 таркибларда гел ҳосил қилувчи компонентлар сифатида карбопол-934 ишлатилди. Гел тайёрлаш учун карбопол-934 тортиб олинди ва шиша стаканчага солинди, устига тозаланган сув солиб аралаштирилди, дисперс ҳолатга келгач 6 соатга бўкиш учун

қолдирилди. Сўнгра олинган гелга 0,1М NaOH эритмаси қўшилди (рН муҳитни меъёрлаш учун). Гелни яхшилаб аралаштириб, № 1 таркибга вазелин мойи ва глицерин солиниб, № 2 ва 3 таркибларга эса глицерин қўшилди. Гелни аралаштириб туриб тозаланган мумиё эритмаси, прополис ва тирнокгул гули настойкалари (1:10 нисбатдаги 70% спиртдаги эритмаси) қўшилди, аралашма то бир хил консистенция ҳосил бўлгунча аралаштирилди. Тайёр гел кенг оғизли қора шишали бурама қопқокли банкачаларга қадокланди. Барча тайёрланган композициялар 14 кунга ўзгаришларни кузатишга қолдирилди.

4-жадвалда келтирилган № 5 ва 6 таркибли тайёрланган геллар сақлаш муддати давомида ўз рангини ўзгартирди. № 1 таркибнинг консистенцияси эса суяқ ва оқувчанлиги кузатилди. Қолган № 2, 3 ва 4 таркиблар консистенцияси бўйича талабга жавоб берди, осон суркалди. Шундай қилиб, келгуси тадқиқотлар учун № 2, 3 ва 4 таркиблар танлаб олинди.

Олинган геллар қуйидаги мезонлар билан тавсифланди: ташқи кўриниши, ҳиди, ранги, гелни сувли ажратмасининг рН қиймати, гел массасининг бир хиллиги, термо- ва коллоид турғунлиги, қуритишдаги массани йўқотиши (5-жадвал).

5-жадвал

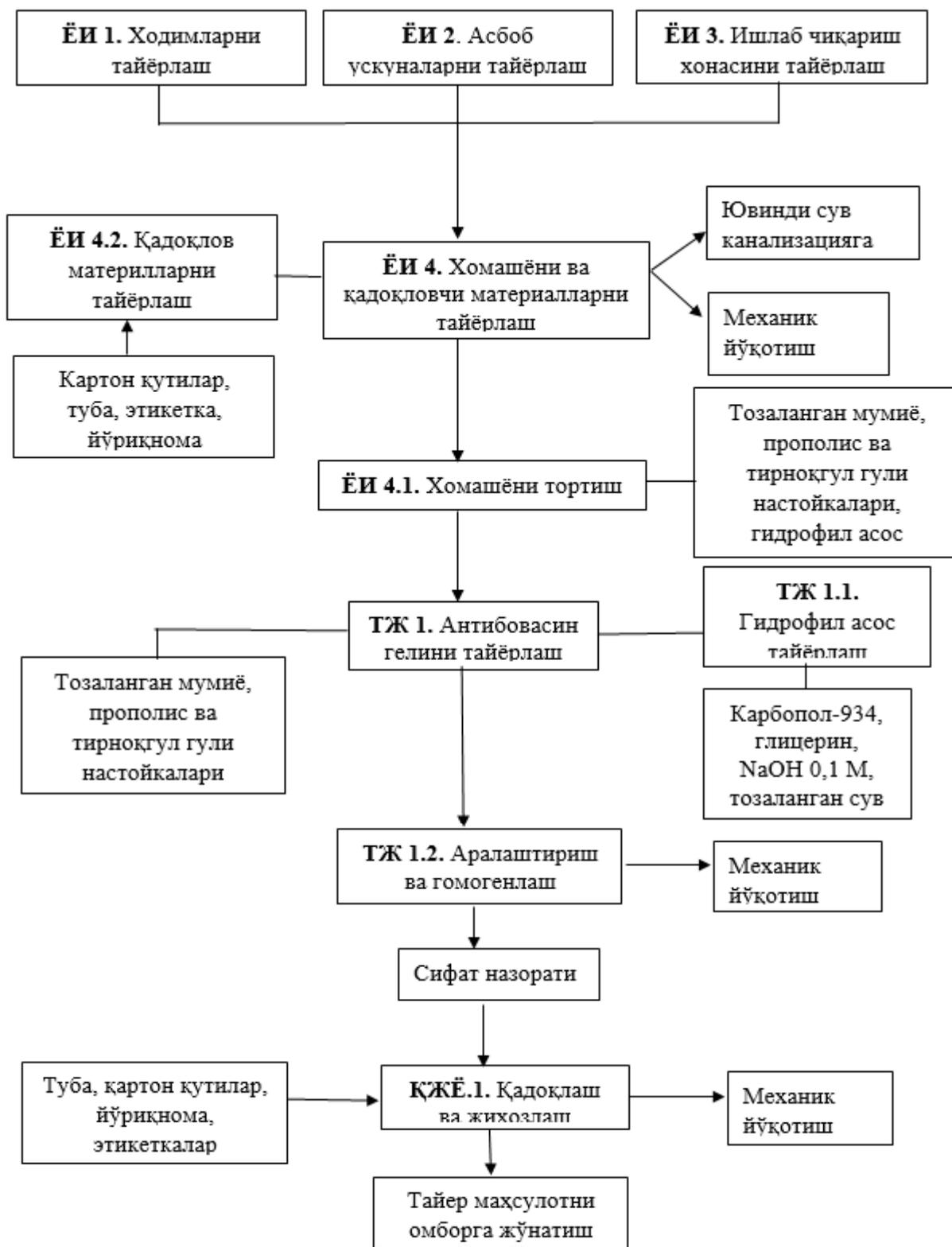
#### Ишлаб чиқилган гелларнинг сифат кўрсаткичларининг натижалари

Ўрганилган кўрсаткичлар	Таркиблар		
	2	3	4
Ташқи кўриниши	Оч жигаррангли гел, таркибидаги компонентлар ҳидини эслатувчи ҳидга эга		
Бир хиллиги	Бир хил	Бир хил	Бир хил
Сувли ажратманинг рН қиймати	6,0	5,8	6,2
Термик турғунлик	Қатламларга ажралди	Қатламларга ажралмади	Қатламларга ажралди
Коллоид турғунлик	Қатламларга ажралди	Қатламларга ажралмади	Қатламларга ажралмади
Қуритилганда масса йўқотиши, %	10,20	9,87	10,98

№ 2 ва 4 таркиблар термик ва коллоид турғунлик бўйича талабга жавоб бермади. Таркиб № 3 келгуси тадқиқотлар учун танлаб олинди. «Антибовасин» гелининг қуйидаги таркиби таклиф этилди: тозаланган мумиё-4,0; прополис настойкаси-6,0; тирнокгул гули настойкаси-9,0; карбопол-1,5; глицерин-3,0; 0,1 М NaOH эритмаси-12,6 мл; тозаланган сув-100,0 гача. 4-расмда «Антибовасин» гелини тайёрлаш технологик чизмаси келтирилган.

«Антибовасин» гелининг сифат ва миқдорий кўрсаткичларини аниқлаш учун умумий фармакопея мақоласи «Суртмалар» ва бошқа МХда кўрсатилган талаблар бўйича тажрибалар олиб борилди. Бунда гелнинг ташқи кўриниши, бир хиллиги, чинлиги, рН қиймати, сув ва учувчан

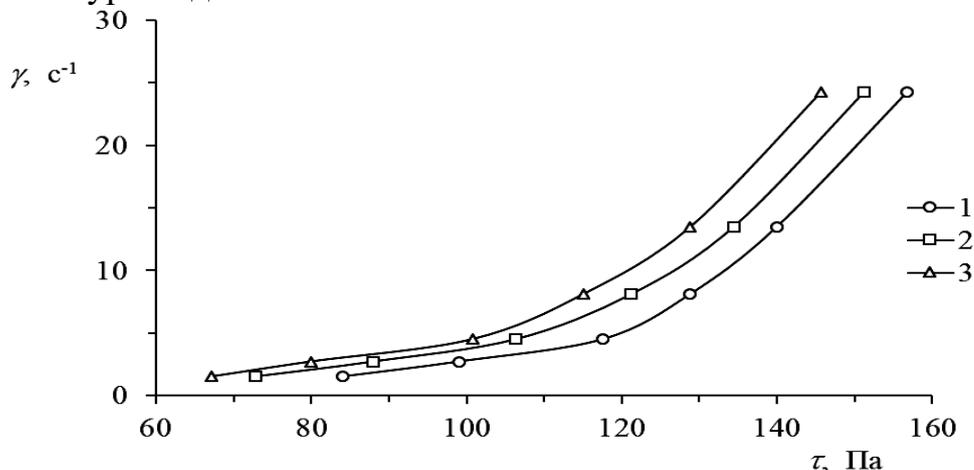
моддаларни масса улуши, микробиологик тозалиги ва таъсир этувчи моддаларнинг миқдори МХ талабларига мос келди.



4-расм. «Антибовасин» гелини олиниш технологик жараённинг чизмаси «Антибовасин» гелининг реологик хусусиятларини ўрганиш.

Тажрибалар юқорида келтирилган «Реотест–2» вискозиметрида турли ҳароратларда амалга оширилди.

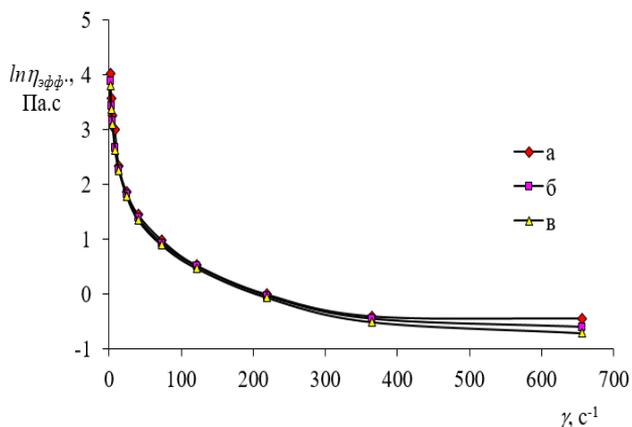
«Антибовасин» гелини структура-механик ҳолатини ўрганиш учун тезлик градиентини ( $\dot{\gamma}$ ) силжиш кучланишга ( $\tau$ ) боғлиқ бўлган реограммаси тузилди (5-расм.). Реограммадан шуни кўриш мумкинки, силжиш кучланиши ортиши билан градиент тезлиги ҳам сезиларли даражада тўғри чизик бўлмаган ҳолда ортади, бу эса «Антибовасин» гелининг ноньютон оқиш ҳолатини кўрсатади.



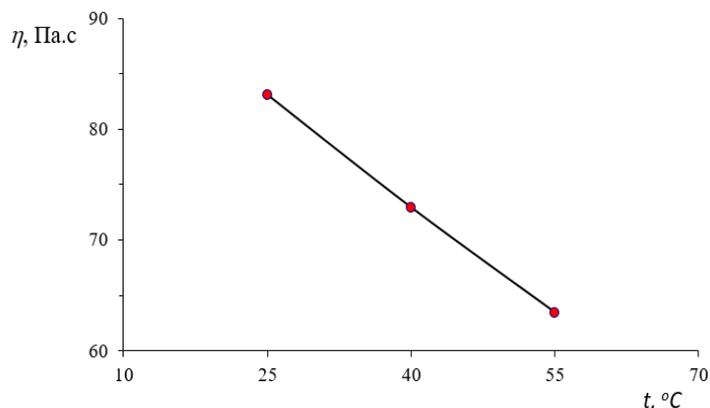
5-расм. Тезлик градиентини ( $\dot{\gamma}$ ) силжиш кучланишга ( $\tau$ ) турли ҳароратлардаги 1 – 25°C; 2 – 40°C; 3 – 55°C боғлиқлик реограммаси

Шуни таъкидлаш лозим, реотестнинг силжиш бурчаги ( $\alpha$ ) катталашган сари силжиш кучланиши ( $\tau$ ) ортади. Силжиш кучланишининг қиймати ҳароратга боғлиқ бўлиб, ҳарорат 25°C дан 55°C гача ортиши билан унинг қиймати пасаяди, чунки силжиш кучланиши гелнинг деформациясини оширади, деформация эса ҳарорат ортиши билан кучаяди.

Гелнинг реологик хоссаси, унинг қовушқоқлиги ёки оқувчанлигига боғлиқ бўлгани учун, ҳарорат ортиши билан муҳитни гелнинг оқувчанлигига бўлган қаршилиги пасаяди, унинг оқиши тезлашади. Силжиш кучланишини ортиши билан тезлик градиентининг қиймати эгри чизик бўйлаб сезиларли даражада ортади.



6-расм. Самарали қовушқоқлик логарифмининг ( $\ln \eta_{эфф}$ ) градиент тезлигига ( $\dot{\gamma}$ ) боғлиқлик графиги



7-расм. «Антибовасин» гелининг динамик қовушқоқлиги ( $\eta$ ) ни ҳароратга боғлиқлик графиги

Гел структурасини бузилишига олиб келадиган омил, бу каттиқлик коэффициентидир ( $\eta_k$ ), у Шведов-Бингам формуласи ёрдамида аниқланди. Каттиқлик коэффициенти  $25^\circ\text{C}$  ҳароратда  $\eta_k = 7,55$  Па.с;  $40^\circ\text{C}$  ҳароратда  $\eta_k = 7,33$  Па.с;  $55^\circ\text{C}$  ҳароратда  $\eta_k = 7,55$  Па.с ни ташкил этди. Олинган натижалардан кўриниб турибдики, каттиқлик коэффициенти  $\eta_k$   $25^\circ\text{C}$  дан  $40^\circ\text{C}$  ҳароратларда  $7,33$  Па.с да ўзгармасдан қолди,  $55^\circ\text{C}$  ҳароратга эса  $7,56$  Па.с ни кўрсатди. Бу гел структурасининг барқарорлигидан, ҳарорат таъсирида каттиқлик ўзгармаганлигидан далолат беради.

Ҳароратнинг ўзгариши структуранинг механик барқарорлигига ҳам сезиларли даражада таъсир кўрсатади. Лекин «Антибовасин» гелининг механик барқарорлиги ҳарорат таъсирида деярли ўзгармади ( $25^\circ\text{C}$  да МБ =  $1,40$ ;  $40^\circ\text{C}$  да МБ =  $1,45$  ва  $55^\circ\text{C}$  да МБ =  $1,51$ ).

Ҳарорат ортиши билан гелнинг структурасини бузилмай сақланиб қолишини, гел таркибидаги 25 дан ортиқ кимёвий катализатор ролини бажарувчи макро – ва микроэлементлар, ёғ ва аминокислоталар, гипсур, нуклеин ва гумин кислоталар, оксиллар, витаминлар, гидроксил-, карбоксил-гуруҳлар макро- ва микрокомпонентлар ўзаро таъсирланиб, мустаҳкам ассоциатлар ҳосил қилаётганидан далолат беради. Ушбу ҳолат реограммадан гистерезис ҳалқасини ҳосил бўлмаётганининг асосий сабаби бўлиши эҳтимолдан ҳоли эмас.

Самарали қовушқоқлик логарифмининг ( $\ln\eta_{\text{эфф}}$ ) градиент тезлигига ( $\gamma$ ) боғлиқлик графиги тузилди; 6-расмдан кўриниб турибдики, градиент тезлиги  $200 \text{ с}^{-1}$  га қадар барча ҳароратларда самарали қовушқоқлик логарифми майда сонлар орасида интенсив равишда пасайишини кузатишимиз мумкин. Тезлик градиенти катталашган сари  $\gamma > 200 \text{ с}^{-1}$  самарали қовушқоқлик пасайиши камайди ва система барқарорлашди

7-расмда динамик қовушқоқлик ( $\eta$ ) ни турли ҳароратга боғлиқлик эгриси ҳисобланди; экстрополяциялаш орқали  $\gamma \rightarrow 0$  қиймати  $\ln\eta_{\text{эфф}} = \ln\eta$  қийматларни ҳисоблаш натижасида қуйидаги қийматлар келиб чиқди:  $t = 25^\circ\text{C}$  да  $\eta = 83,1$  Па.с;  $t = 40^\circ\text{C}$  да  $\eta = 72,9$  Па.с;  $t = 55^\circ\text{C}$  да  $\eta = 63,4$  Па.с; Динамик қовушқоқликни  $\eta$  ҳарорат ортиши билан пасайишини кўришимиз мумкин.

«Антибовасин» гелининг қовушқоқ оқишнинг активланиш энергияси Эйринг – Френкель формаулеси ( $\ln\eta = \ln A + (E_a/R)1/T$ ) бўйича ҳисоблаб чиқилди,  $E_a = 7,5$  кДж/моль тенг эканлиги аниқланди. Маълумки, водород боғлари энергияси 3-50 кДж/моль диапазонида бўлади. Бу гелни қатламли оқишида силжиш майдонида ковалент боғ даражасида эмас, балки водород боғ даражасида узилиши содир бўлади. Бу натижа Зиямухаммедова М.М. томонидан «Ханделия» суртмаси бўйича олинган натижага мос келади<sup>2</sup>. Шундай қилиб, олинган кўрсаткичлар билан гелни юмшоқ дори шакли сифатида амалиётда қўллашга тавсия этилиш имконини беради.

<sup>2</sup> Зиямухаммедова М.М. Технологические аспекты разработки лекарственных средств противовоспалительного действия на основе ханделии водосолистной: дисс... на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук. –Ташкент. - 2018. - 189с.

«Антибовасин» гелининг сақланиш муддати табиий усулда 2,5 йил давомида ўрганилди. Гел 2,5 йил мобайнида сақланганда ўтказилган тажрибалар асосида барча текширилаётган кўрсаткичлар бўйича гел меъёрий ҳужжатларда келтирилган талабларга берди.

## ХУЛОСАЛАР

1. Ўзбекистон Республикаси фармацевтик бозорида яра битказувчи дори воситаларининг юмшоқ дори шакллари асортименти бўйича 2013-2018 йиллар учун маркетинг тадқиқотлари олиб борилди. Олинган натижалар мазкур дори асортименти асосан импорт эвазига маҳаллий бозорда эканлиги, бу препаратларни маҳаллий табиий хомашё асосида яратиш ва ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш тавсия этилди.

2. Илк бор маҳаллий табиий хомашёлар – мумиё ва прополис асосида «Антибовасин» суртмаси ва гелининг илмий асосланган муайян таркиби, мақбул технологияси ва уларнинг таъсир этувчи компонентларининг сифат ва миқдорий таҳлил усуллари тавсия этилди.

3. Илк бор «Антибовасин» суртмаси ва гелининг реологик хоссалари: структура қовушқоқлиги, қовушқоқ оқишнинг активланиш энергияси ва бошқа коллоид кимёвий хоссалари ўрганилди. Олинган дисперс системаларининг реологик хоссалари, оқувчанлиги, таркиб ва ҳароратга узвий боғлиқлиги белгиланди.

4. Кўп компонентли «Антибовасин» гели ва суртмасининг реологик параметрларини қиёсий ўрганиш натижасида гелнинг силжиш кучланиши, қаттиқлик коэффициенти, динамик қовушқоқлиги, шунингдек, қовушқоқ оқишнинг активланиш энергияси суртманикига нисбатан гелда юқори эканлиги кузатилди ва бу гел дисперс системасининг тўрсимон тузилиши билан узвий боғлиқлиги изоҳланди.

5. Ишлаб чиқилган «Антибовасин» суртма ва гел дори шакллари асортиментининг яроқлилиқ муддатлари табиий шароитда аниқланди. Яроқлилиқ муддати суртма учун 2,5 йил ва гел дори шакли учун 2 йил деб белгиланди.

6. «Антибовасин» гели ва суртмасининг клиник олди фармакологик тадқиқотлари ЎзР ФА Биоорганик кимё институти ва МЧЖ «Dori vositalarini standartlash Ilmiy Markazi» да ўтказилди. Тадқиқотлар «Левомеколь», «Актовегин» ва «Антигеморане» препаратлари билан белгиланган тестлар бўйича қиёсий ўрганилди. Бунда таклиф этилаётган суртма ва гелнинг биологик самарадорлиги юқори эканлиги тасдиқланди.

7. Олинган маълумотлар асосида тиббиёт амалиётида фойдаланишга рухсат олиш мақсадида «Антибовасин» суртмасига корхона фармакопоя мақоласининг лойиҳаси ишлаб чиқилди ва ЎзР ССВнинг «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК га экспертизадан ўтказиш учун тақдим этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.FAR.32.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ЗАКИРОВА РУХСОНА ЮНУСОВНА**

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА  
«АНТИБОВАСИН»**

**15.00.01 – технология лекарств**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ НАУКАМ**

**Ташкент – 2020**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.1.PhD/Far37.**

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Аминов Сабирджан Нигматович</b> доктор химических наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Назарова Зарифа Алимджановна</b> доктор фармацевтических наук, профессор <b>Мадрахимов Шермухаммади Нуруллаевич</b> доктор фармацевтических наук
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Узбекский химико-фармацевтический научно-исследовательский институт им. А.Султанова</b>

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: [pharmi@pharmi.uz](mailto:pharmi@pharmi.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер \_\_) по адресу: адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года  
(реестр протокола рассылки № \_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.).

**И.И.Алимджанов**

Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

**Ё.С.Кариева**

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, д.фарм.н., профессор

**Ф.Ф.Урманова**

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, д.фарм.н., профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодная смертность населения вследствие ожогов кожных покровов составляет 180 тысяч человек. Ожоги кожных покровов приводят к многочисленным неблагоприятным последствиям, таким как инвалидность или даже летальный исход. Поэтому разработка препаратов с использованием местного сырья для лечения кожных ожогов имеет важное значение.

В мире в области развития фармацевтической промышленности проводятся научные исследования по созданию лекарственных препаратов на основе природного сырья с использованием новых технологий и оборудования. В этой связи необходимо создание состава и технологий лекарственных форм методом современного математического моделирования, проведение количественного анализа биологически активных веществ в их составе, определение показателей качества и установление сроков годности средств, полученных на основе природного сырья.

В республике, в результате разработки лекарственных препаратов на основе природного сырья, уделяется отдельное внимание обеспечению населения высокоэффективными, безопасными средствами, достигнуты определенные научные результаты. В четвертом направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы намечены важные задачи дальнейшего развития «фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и лечебно-профилактических предприятий доступными, эффективными средствами и медицинскими изделиями...»<sup>1</sup>. В связи с этим важно расширить ассортимент лекарственных средств с высокой биологической эффективностью, безопасных и доступных по цене лекарственных средств, выпускаемых местными предприятиями на основе природного сырья.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП – 3489 от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также Указом Президента Республики Узбекистан УП – 5707 от 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019 — 2021 годах» и другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП – 4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

республики VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Важное значение имеют научные исследования ведущих ученых нашей республики, таких как З.А.Назарова, У.М.Азизов, М.У.Усуббаев, С.Н.Аминов, М.М.Миролимов, Х.М.Юнусова, Ё.С.Кариева, В.Р.Хайдаров, М.М.Зиямухамедова, Г.М.Туреева и их учеников по разработке мягких лекарственных форм на основе природного сырья, увеличению видов эмульсионных и гидрофильных основ за счет отечественного сырья, а также изучению лечения резанных и ожоговых ран на поверхности кожи.

В мировом масштабе необходимо отметить важность исследований проводимых рядом ученых, таких как А.И.Тенцова, В.М.Грецкий, И.М.Перцев, Б.И.Даценко, Д.Р.Халифаев, Cho-Rok Jung, M.Kucharzewski и др. в области разработки состава и технологии мазей и гелей на основе экстрактов природного сырья, изучению их структурно-механических свойств.

Исследования, приведенные в данной диссертационной работе, касательно состава мазей и гелей, одновременно содержащих очищенное мумие и прополис, их технологии, а также стандартизации до сегодняшнего дня не проводились.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка и внедрение в медицинскую практику оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений».

**Целью исследования** является подбор состава и разработка технологии мягких лекарственных форм, проявляющих ранозаживляющее и противовоспалительное действие на основе многокомпонентных природных видов сырья (мумиё и прополис).

**Задачи исследования:**

изучение маркетинга ранозаживляющих и противовоспалительных лекарственных препаратов;

разработка приемлемого состава и оптимальной технологии мази и геля ранозаживляющего и противовоспалительного действия на основе природного сырья – мумиё и прополиса;

разработка методов контроля качества полученных аппликационных лекарственных форм и стандартизация действующих компонентов;

изучение структурно-механических свойств полученных лекарственных форм;

изучение биологической активности и безопасности разработанных лекарственных форм совместно со специалистами;

изучение стабильности разработанных лекарственных форм в процессе хранения и установление сроков годности;

на основании полученных данных разработать соответствующие нормативные документы и предоставить их в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз для утверждения.

**Объектом исследования** использованы очищенное мумиё, настойка прополиса и календулы, железоаммониевые квасцы, анестезин, а также мазь и гель «Антибовасин».

**Предметом исследования** явилось проведение анализа мазей и гелей на лекарственном рынке Узбекистана, подбор состава и оптимизация технологии получения мази и геля «Антибовасин»; проведение качественного и количественного анализа основных действующих компонентов в их составе, а также разработка методов контроля качества и стандартизации. Определение коллоидно-химических, реологических свойств и фармакологической активности полученных мазей и геля ранозаживляющего действия.

**Методы исследования.** В исследованиях использованы современные химические и физико-химические методы анализа, а также фармакологические методы при определении специфической активности и безвредности. Реологические свойства определены на ротационном вискозиметре «Реотест-2» (Германия). При количественном определении использован метод спектрофотометрии («UV 1800» спектрофотометри Shimadzu Corp. США).

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые использован метод математического моделирования в подборе состава мази «Антибовасин» ранозаживляющего и противовоспалительного действия;

подобраны научно-обоснованные составы и оптимальная технология получения мази и геля «Антибовасин» на основе природного сырья – мумиё, прополис и других компонентов;

определены реологические, структурно-вязкостные и коллоидно-химические свойства мази и геля «Антибовасин», а также доказано, что эти свойства являются основными качественными показателями мягких лекарственных средств при оценке их качества в производстве и хранении;

установлено, что мазь и гель, в состав которых входят мумиё и прополис являются фармакологически активными и безвредными;

разработаны методы контроля качества и стандартизации мази и геля «Антибовасин»;

определены условия и срок хранения полученных аппликационных лекарственных форм.

**Практические результаты исследования** заключается в следующем:

для использования в качестве ранозаживляющего и противовоспалительного средства разработаны мазь и гель под условным названием «Антибовасин».

разработан и сдан для прохождения экспертизы в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» проект фармакопейной статьи предприятия.

Также в АО «O'zkiyuofarm» произведены опытные партии мази «Антибовасин», разработан и утвержден опытно-промышленный регламент.

**Достоверность результатов исследования.** Результаты, полученные в ходе исследований, подтверждены современными статистическими методами анализами, а также физико-химическими, технологическими, биофармацевтическими, структурно-механическими, фармакологическими испытаниями. Проведенные исследования апробированы в опытно-промышленных условиях.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что на основе природных видов сырья – мумиё и прополиса, и других компонентов подобран наиболее приемлемый состав и разработана оптимальная технология получения мази и геля под условным названием «Антибовасин», разработаны методы контроля качества и стандартизации, а также определены сроки годности и стабильность для мази и геля «Антибовасин».

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что на основании полученных результатов разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на мазь «Антибовасин», совместно с АО «O'zkiyuofarm» разработан и представлен для прохождения экспертизы в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз проект ФСП на мазь «Антибовасин», его утверждение послужит расширению ассортимента ранозаживляющих препаратов.

**Внедрение результатов исследования.** По результатам разработки технологии лекарственного средства «Антибовасин»:

получен патент (07.10.2016 г., № IAP 05295) на изобретение Агентства интеллектуальной собственности РУз на фармацевтическую композицию ранозаживляющего действия на основе местного природного сырья. Полученное мазевое лекарственное средство предоставило возможность применения при лечении ожоговых ран;

проект фармакопейной статьи предприятия, разработанный совместно с АО «O'zkiyuofarm» представлен для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз (19 ноября 2019 г. № 29/09-4466, письмо Министерство здравоохранения от 15 октября 2018 г. 8Н-3/280). Утверждение фармакопейной статьи предприятия даст возможность производства ранозаживляющего лекарственного средства на основе местных видов сырья;

опытно-промышленный регламент на мазь «Антибовасин» разработан совместно с АО «O'zkiyuofarm» и утвержден (ОПР-42 Уз-1924/03873/00481330 - 2019). Утверждение данного опытно-промышленного регламента предоставит возможность разработки и регистрации в установленном порядке нормативных документов для лекарственного средства ранозаживляющего действия.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследований прошли апробацию на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 1 патент, 7 научных статей в научных издательствах, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 6 в республиканских и 1 в зарубежном журнале.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, 3 глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 115 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность проведенного исследования, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики, изложены методы, научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение их в практику, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, названной **«Роль мягких лекарственных средств в области фармацевтики»** обобщены литературные данные о состоянии и перспективе мягких лекарственных средств, а также об их свойствах. Кроме того, приведены материалы о мазях и гелях, содержащих в составе природные органо-минеральные виды сырья.

Во второй главе диссертации, названной **«Исследования по разработке лекарственной формы Антибовасин»** приведены результаты структурированных маркетинговых исследований ассортимента мягких лекарственных препаратов, включенных в Государственный Реестр Республики Узбекистан в период 2013-2018 гг. Полученные результаты показывают, что ассортимент мягких лекарственных препаратов в основном заполняет рынок за счет импорта, поэтому создание данных препаратов на основе местного природного сырья и организация их производства является актуальной проблемой.

Следующий раздел этой главы посвящен разработке состава и технологии мази «Антибовасин», оценке ее качества, определению реологических свойств и сроков годности.

При выборе основы, учитывается взаимодействие компонентов, входящих в состав мази, в качестве базовых компонентов для основы мази были выбраны вазелин, бентонит, стеарокс-6, Na-КМЦ, эмульгатор Т2, ланолин, твин-80 и глицерин.

В виду необходимости правильного выбора основы мази, обеспечивающей максимальное высвобождение основного действующего вещества из лекарственной формы, а также поверхностно-активных веществ, очередные исследования были направлены на оптимизацию состава и технологии мази «Антибовасин» с использованием математического моделирования по методу латинского квадрата 4x4. Поскольку подбор основы для многокомпонентной мази «Антибовасин» является сложным процессом, необходимо учесть целый ряд изменяемых факторов, обеспечивающих биоактивность действующего вещества, таких как вид основы (фактор А), эмульгатор (фактор В) и метод введения лекарственного вещества в основу (фактор С) (таблица 1).

Таблица 1

**Факторы и их уровни, изучаемые при разработке технологии мази**

Вид основы (фактор А)	Вид эмульгатора (фактор В)	Способ введения лекарственных веществ в основу (фактор С)
А <sub>1</sub> -гидрофобная (вазелин) А <sub>2</sub> -эмульсионная (вазелин+эмульгатор+вода) А <sub>3</sub> -адсорбционная (вазелин+эмульгатор) А <sub>4</sub> -гидрофильная (Na-КМЦ)	В <sub>1</sub> - Стеарокс-6 В <sub>2</sub> - Эмульгатор Т2 В <sub>3</sub> - Ланолин В <sub>4</sub> - Твин-80	С <sub>1</sub> - предварительно растворив ЛВ в части расплавленной основы С <sub>2</sub> - предварительно растворив ЛВ в минимальном количестве воды очищенной С <sub>3</sub> - предварительно растворив ЛВ в минимальном количестве глицерина С <sub>4</sub> - в виде суспензии, предварительно измельчив ЛВ

В качестве критерия оптимизации была принята интенсивность высвобождения действующего вещества из мазевой основы (для мумиё, прополиса- $Y_1$  и для анестезина –  $Y_2$ ), а также структурно-механические свойства, обеспечивающее устойчивость мази: результаты изучения напряжения сдвига ( $Y_3$ ) и эффективная вязкость ( $Y_4$ ). Проведен дисперсионный анализ результатов исследования и результаты приведены в таблице 2.

При сравнении полученных дисперсионных отношений с табличными значениями критерия Фишера выявлено, что на интенсивность высвобождения действующих веществ из мази «Антибовасин» существенное влияние оказывают все изученные факторы А, В и С, в частности, на высвобождение мумиё и прополиса факторы А, В и С, на высвобождение анестезина, существенное влияние факторов нет, так как  $F_{\text{опыт}} < F_{\text{табл.}}$ .

Основы и эмульгаторы, применяемые при получении мази «Антибовасин», по интенсивности высвобождения располагаются в следующем порядке:  $a_2 > a_4 > a_3 > a_1$ , т.е. эмульсионная (вазелин+эмульгатор+вода) > гидрофильная (Na-КМЦ) > адсорбционная (вазелин+эмульгатор) > гидрофобная (вазелин); эмульгаторы –  $b_1 > b_2 > b_3 > b_4$ , т.е. стеарокс-6 > эмульгатор Т2 > ланолин > твин-80, а способ введения

лекарственных веществ в основу –  $c_3 > c_2 > c_1 > c_4$ ; т.е. целесообразно в первую очередь растворить лекарственные вещества в небольшом количестве глицерина, а затем введение их в основу. В этом случае мазь, полученная с эмульгатором стеарокс-6 показала самые высокие результаты. Таким образом, рекомендован следующий состав: настойка прополиса-3,0; очищенное мумиё-4,0; анестезин-1,5; железо-аммониевые квасцы-1,0; стеарокс-6 – 5,0; вазелин-79,5; глицерин-1,0; очищенная вода-5,0.

Таблица 2

**Результаты дисперсионного анализа исследований по оптимизации состава и технологии мази «Антибовасин»**

Изученные показатели	Источник диспер-сии	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F <sub>опыт</sub>	F <sub>табл.</sub>
Кинетика высвобождения мумиё и прополиса из мази (через 2 часа)	Фактор А	3	25,47	23,06	11,14	3,3
	Фактор В	3	23,31	10,45	5,05	3,3
	Фактор С	3	23,20	6,99	3,35	3,3
	Остаток	-	49,67	-	-	-
	Общая сумма	15	99,35	-	-	-
Кинетика высвобождения анестезина из мази (через 2 часа)	Фактор А	3	0,8	0,1	0,034	3,3
	Фактор В	3	0,86	0,03	0,10	3,3
	Фактор С	3	0,81	0,003	0,01	3,3
	Остаток	-	6,98	-	-	-
	Общая сумма	15	13,96	-	-	-
Предел напряжения сдвига	Фактор А	3	4968,18	4933,62	11,13	3,3
	Фактор В	3	4937,18	2451,06	5,53	3,3
	Фактор С	3	4928,06	1631	3,69	3,3
	Остаток	-	10635,56	-	-	-
	Общая сумма	15	4216,95	-	-	-
Эффективная вязкость	Фактор А	3	1056,06	1039,92	11,82	3,3
	Фактор В	3	1044,13	513,99	5,85	3,3
	Фактор С	3	1041,60	341,82	3,89	3,3
	Остаток	-	2108,48	-	-	-
	Общая сумма	15	21271	-	-	-

Образец мази по выбранному составу готовили по следующей технологии: для приготовления основы мази на водяной бане при температуре 50-60°C в фарфоровой чашке растворяют стеарокс-6 в вазелине и перемешивают до получения однородной массы. Основу снимают с водяной бани и при комнатной температуре добавляют анестезин, продолжают перемешивание. Мумиё и железоаммониевые квасцы растворяют в малом количестве воды и добавляют в вазелиновую основу. К

полученной массе добавляют глицерин и настойку прополиса, гомогенизируют с помощью пестика.

В следующих исследованиях были изучены качественные показатели мази «Антибовасин». По данным проведенных экспериментов мазь «Антибовасин» по качественным и количественным показателям отвечает общим требованиям статьи «Мази» (ГФ XI, вып.2., TSt 42-01:2002) и требованиям другой НД. Полученные результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3

**Результаты определения качественных характеристик мази «Антибовасин»**

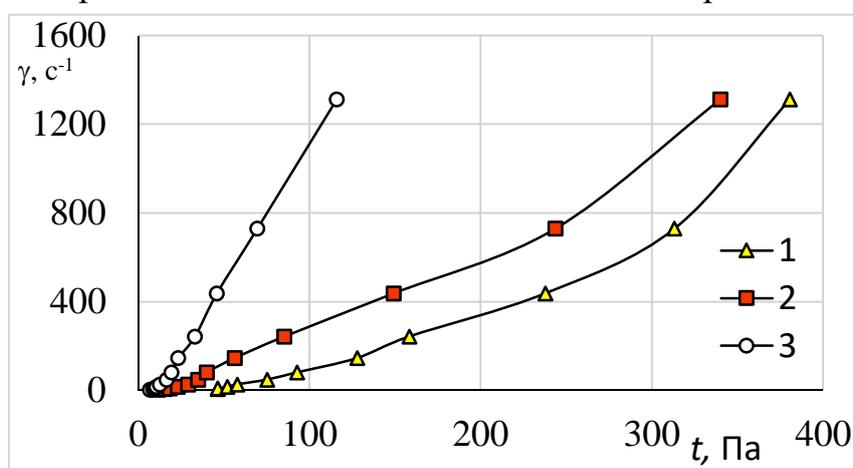
Определяемые показатели	Нормативы по НД	Полученные результаты
Внешний вид	Мазь однородной консистенции, темно-серого цвета с специфическим запахом	соответствует
Подлинность	Реакция на аминокислот с нингидридом (мумиё)	соответствует
	Реакция на полифенолы с ацетатным свинцом (прополис)	
	Реакция на ион $Fe^{+3}$ с аммонием родонитом (железоаммониевые квасцы)	
	Реакция образование азокрасителей (анестезин)	
Значение pH водного извлечения (1:10)	5,5-7,5	6,2
Однородность	Согласно требованиям НД, не должно обнаруживаться видимых частиц в 3-х из 4-х проб	соответствует
Коллоидная стабильность	Не должно происходить расслаивания при центрифугировании со скоростью 1500 об/мин в течение 5 минут	соответствует
Термостабильность	Не должно происходить расслаивание при выдерживании в термостате при температуре $40 \pm 2^{\circ}C$ в течение 24 часов	соответствует
Микробиологическая чистота	В 1 г препарата допускается наличие общего числа аэробных бактерий и грибов (суммарно) не более 10 <sup>2</sup> , не более 10 энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий, при отсутствии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	соответствует
Количественное содержание, на 100 г мази	Аминокислоты при перерасчете на глицин должны быть не менее 1,05 г	1,0547
	Полифенолы не менее 0,3 г	0,3398
	$Fe^{+3}$ не менее 0,15 г	0,1523
	Анестезин не менее 1,43 г	1,4856

Можно сделать вывод: мазь «Антибовасин» по внешнему виду, подлинностью компонентов, входящих в состав мази, значению pH,

однородности, коллоидной стабильности, термостабильности, микробиологической чистоте отвечает требованием НД.

*Изучение реологических свойств мази «Антибовасин».* При изучении реологических свойств мази «Антибовасин» эксперименты проводились на вискозиметре «Реотест-2», который состоит из систем цилиндров  $S/S_1$ , ячейки  $Z$ (константы) = 5,8 и  $\alpha$ -показатель работал в 1-режиме при температурах 25°C, 40°C и 55°C.

Предел напряжения сдвига мази «Антибовасин» при температуре 25°C  $\tau_{пр.} = 46$  Па, с ростом температуры при 40°C  $\tau_{пр.} = 11$  Па, 55°C  $\tau_{пр.} = 6$  Па. Определено, с повышением температуры структура мази разрушается, и система переходит в текучее состояние. Коэффициент твердости ( $\eta_{тв.}$ ) в пределах температуры 25°-40°C снижается от 1,04 Па до 0,4 Па и при 55°C снижается в 2 раза. На основании этих показателей, следует отметить, что при 40°C мазь переходит в нестабильное состояние и теряет свою твердость.



**Рис.1.** Реограмма зависимости градиента скорости ( $\gamma$ ) от напряжения сдвига ( $\tau$ ) при температурах 1 – 25°C; 2 – 40°C; 3 – 55°C.

Изменение температуры значительно влияет на механическую стабильность структуры. Наблюдалось снижение механической стабильности от 3,26 до 2,86 при изменении температуры от 25° до 55°C. Это говорит о том, что рост температуры приводит к ослаблению взаимодействия составляющих компонентов.

Обычно в статических процессах пластические жидкости ведут себя как твердые тела, однако при воздействии на них механических сил, они начнут течь. Минимальные условия необходимые для начало течения ( $\gamma \neq 0$ , значит  $\gamma > 0$ ), т.е. предел напряжения сдвига ( $\tau_{пр.}$ ) определяется кривыми зависимости скорости градиента от напряжения сдвига. Из рисунка 1 видно, что при  $\tau_{пр.} = 46$  Па для мази «Антибовасин» при 25°C, 40°C и 55°C предел напряжения сдвига составляет  $\tau_{пр.} < 10$  Па. Это свидетельствует, что в начальном состоянии процесса под действием температуры структура мази частично разрушается.

Повышение температуры позволяет сместить кривые в области малых значений эффективной вязкости. Это смещение подтверждает разрушение

структуры мази и способствует переходу ее в текучее состояние под воздействием тепла (рис. 2).

На основании полученных данных было изучено влияние температуры на динамическую вязкость мази «Антибовасин» (рис. 3). С повышением температуры значение динамической вязкости уменьшалось. То есть, при  $t = 25^{\circ}\text{C}$   $\eta = 18,2$  Па.с; при  $t = 40^{\circ}\text{C}$ ,  $\eta = 6,8$  Па.с; при  $t = 55^{\circ}\text{C}$ ,  $\eta = 2,4$  Па.с. Изменение вязкости обусловлено, прежде всего разрушением структуры мази, точнее при воздействии тепла разрывом межмолекулярных связей между компонентами. Снижение температуры способствует восстановлению первоначальной структуры мази.

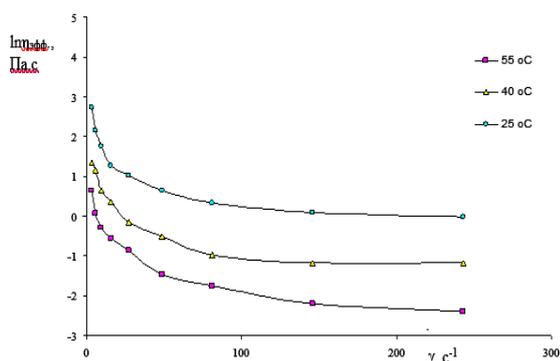


Рис.2. График зависимости эффективной вязкости ( $\ln \eta_{\text{эфф}}$ ) от градиента скорости ( $\gamma$ )

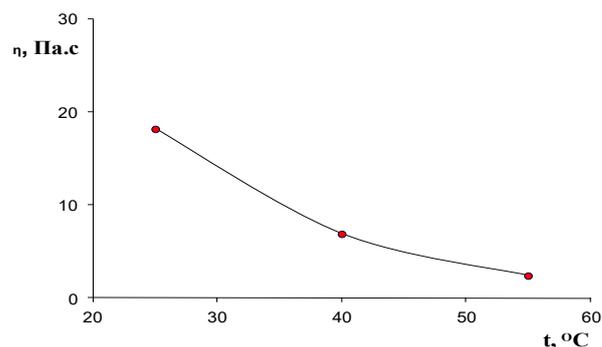


Рис.3. График зависимости динамической вязкости ( $\eta$ ) от температуры ( $t$ ) для мази «Антибовасин»

Энергия активации вязкого течения мази «Антибовасин», найденная расчетным путем по формуле Эйринг-Френкель ( $\ln \eta = \ln A + (E_a/R)1/T$ ) составляет  $E_a = 5,48$  кДж/моль. Известно, что диапазон энергетической силы водородной связи находится в пределах 3-50 кДж/моль. Это говорит о том, что в слоистом течении мази в сдвиговом поле происходит разрыв на уровне водородных, а не ковалентных связей. Полученные результаты, несомненно будут очень важной характеристикой при применения мазей.

При определении стабильности и срока годности мази «Антибовасин» использован метод естественного хранения. В результате исследований, проведенных в течение 3-х лет, не наблюдалось изменение качественных и количественных показателей мази, т.е., соответствуют требованиям НД. Срок годности мази составил 2,5 года.

Доклинические исследования проводились в сотрудничестве со старшим научным сотрудником Института биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан Д.С.Казанцевой. Исследования показали, что мазь «Антибовасин» сочетает в себе биоактивные свойства прополиса и мумиё.

В третьей главе диссертации, названной «Исследования по разработке геля Антибовасин», приведены результаты подбора состава композиции геля с очищенным мумиё, настойкой прополиса и календулы, технология получения, структурно-механические и технологические свойства, оценки

качества, а также результаты экспериментов «in vitro» и «in vivo» по определению биологической активности и изучению стабильности.

Сведения о выборе состава геля «Антибовасин» приведены в таблице 4.

Таблица 4

**Количество ингредиентов для выбора состава геля**

Ингредиенты	Состав, г					
	1	2	3	4	5	6
Очищенное мумиё	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Настойка прополиса	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Настойка цветков календулы	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Карбопол-934	1,0	1,2	1,5	-	-	-
МЦ	-	-	-	5,0	-	-
Na-КМЦ	-	-	-	-	3,0	2,0
Глицерин	3,0	5,0	3,0	3,0	3,0	2,0
Вазелиновое масло	3,0	-	-	2,0	-	3,0
Раствор 0,1 М NaOH	8,4	10,1	12,6			
Очищенная вода	до 100,0	До 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Для приготовления геля с Na-КМЦ в фарфоровую чашку засыпали Na-КМЦ, добавляли очищенную воду, перемешивали, далее добавляли очищенное мумие, предварительно растворенное в воде. Оставляли набухать на 40-60 минут. Через 60 минут добавляли глицерин и вазелиновое масло, тщательно перемешивали. Настойку прополиса и календулы добавляли в готовый гель с Na-КМЦ и тщательно перемешивали до получения однородной консистенции, фасовали в банки из темного стекла.

Карбопол-934 был использован в качестве гелеобразующего компонента в составах № 1, 2 и 3, как показано в таблице 4. Для приготовления геля взвешенный карбопол-934 помещали в стеклянный стакан, добавляли очищенную воду, перемешивали, оставляли на 6 часов для набухания. Затем, к полученному гелю добавляли 0,1 М раствор NaOH (для нормализации pH). После перемешивания геля, к составу № 1 добавляли вазелиновое масло и глицерин, а к составу № 2 и 3 - глицерин. Далее к полученному гелю при перемешивании добавляли раствор очищенного мумиё, в последнюю очередь настойку прополиса и календулы (70% спиртовой раствор в соотношении 1:10), гель перемешивали до образования однородной консистенции. Готовый гель упаковывали в стеклянные флаконы с завинчивающимися крышками. Все композиции с разными составами были отложены на 14 дней, для наблюдения происходящих изменений.

## Качественные показатели разработанных гелей

Изученные показатели	Составы		
	2	3	4
Внешность	Светло коричневого цвета, запахом составляющих компонентов		
Однородность	Однородный	Однородный	Однородный
Значение рН водного извлечения	6,0	5,8	6,2
Термостабильность	Наблюдалось расслоение	Не наблюдалось расслоение	Наблюдалось расслоение
Коллоидная стабильность	Наблюдалось расслоение	Не наблюдалось расслоение	Не наблюдалось расслоение
Потеря в массе при высушивание, %	10,20	9,87	10,98

Гели по составами № 5 и 6, приведенным в таблице 4, в период хранения изменили свой первоначальный цвет. Состав № 1 имел жидкую консистенцию и был текучим. Остальные составы № 2, 3 и 4 имели требуемую консистенцию, а также легко намазывались. Таким образом, для дальнейших исследований выбраны составы № 2, 3 и 4.

Полученные гели оценены по следующим признакам: внешний вид, запах, цвет, значение рН водной вытяжки геля, однородность, термо- и коллоидная стабильность и потеря в массе при высушивании (таблице 5).

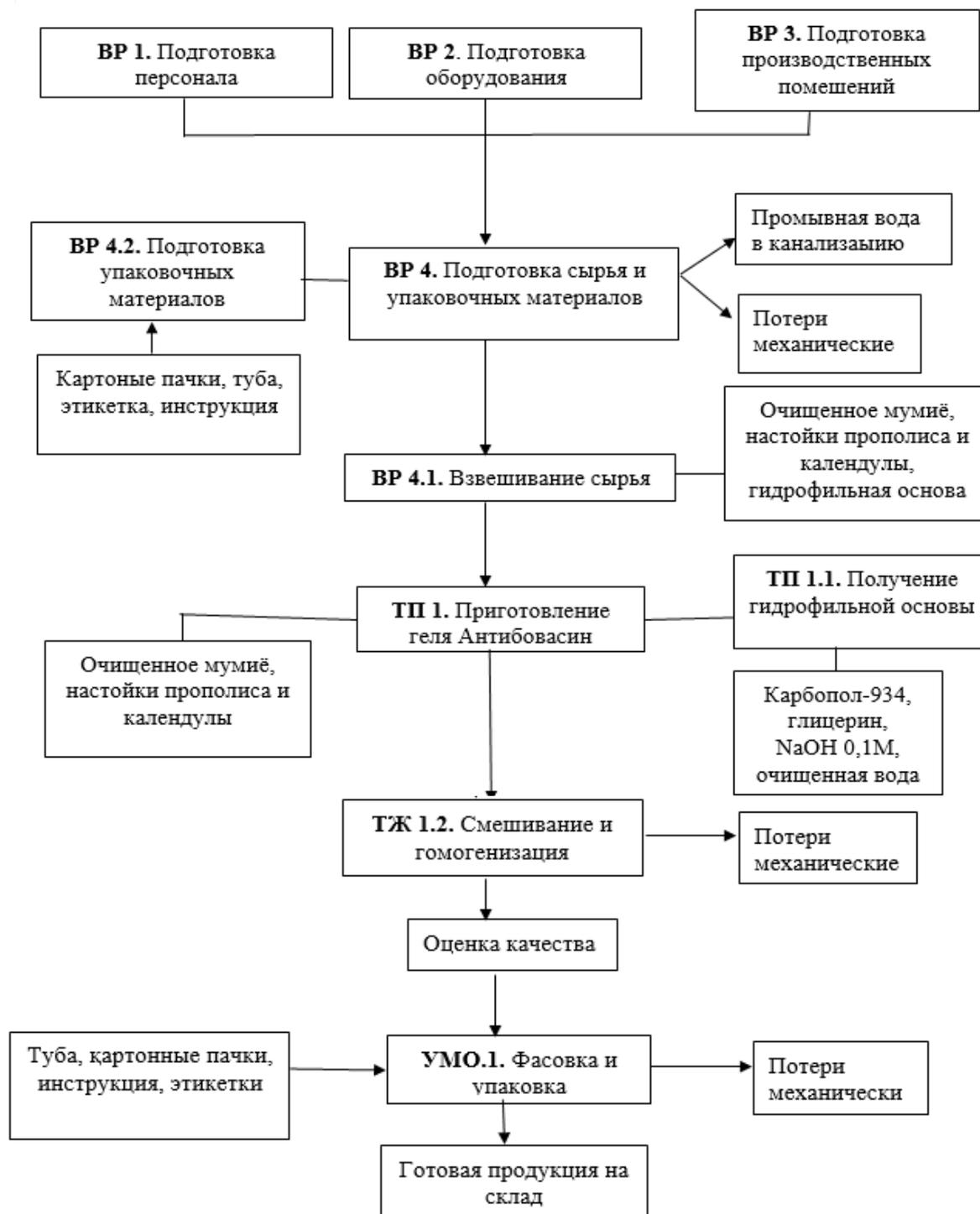
Составы № 2 и 4 не отвечали требованиям по термической и коллоидной стабильности. Состав № 3 выбран для дальнейших исследований. Был предложен следующий состав геля «Антибовасин»: очищенное мумиё-4,0; настойка прополиса-6,0; настойка календулы-9,0; карбопол-1,5; глицерин-3,0; 0,1 М NaOH-12,6 мл; очищенная вода до -100,0. На рис.4 приведена технологическая схема получения геля «Антибовасин».

Для определения качественных и количественных показателей геля «Антибовасин» проведены эксперименты согласно требованиям общей фармакопейной статьи «Мази» и других НД. При этом такие показатели, как внешний вид, однородность, подлинность, значение рН, массовая доля воды и других летучих веществ, микробиологическая чистота, количество действующих веществ соответствовали НД.

*Изучение реологических свойств геля «Антибовасин».* Эксперименты проводили при разных температурах на вискозиметре «Реотест-2». Для изучения структурно-механических свойств геля «Антибовасин» составлена реограмма, отражающая зависимость градиента скорости ( $\dot{\gamma}$ ) от напряжения сдвига ( $\tau$ ) (рис. 5). Согласно данным, отображенным на реограмме, с ростом напряжения сдвига наблюдается значительный рост скорости градиента не по прямой линии, что показывает неньютоновское течение геля «Антибовасин».

Следует отметить, что с повышением угла сдвига реотеста ( $\alpha$ ) увеличивается напряжения сдвига ( $\tau$ ). Значение напряжения сдвига с

повышением температуры с 25°C до 55°C снижается, поскольку с повышением напряжения сдвига деформация геля усиливается, а сама деформация повышается с ростом температуры.



**Рис. 4. Схема технологического процесса геля «Антибовасин»**

В связи с тем, что реологические свойства геля зависят от вязкости или текучести геля, с ростом температуры снижается сопротивляемость среды и ускоряется текучесть геля. С повышением напряжения сдвига значение градиента скорости значительно растет по кривой.

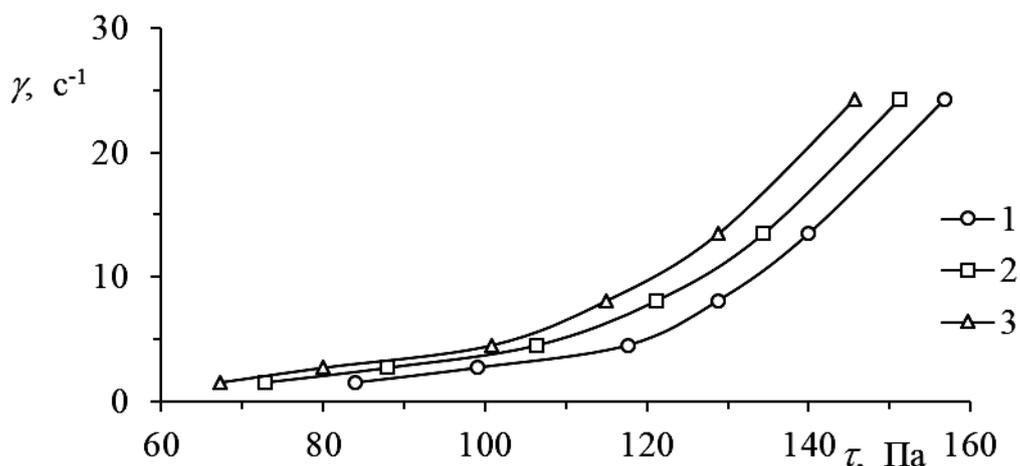


Рис. 5. Реограмма зависимости градиента скорости ( $\gamma$ ) от напряжения сдвига ( $\tau$ ) при разных температурах 1 – 25°C; 2 – 40°C; 3 – 55°C.

Фактором, приводящим к разрушению структуры геля является коэффициент твердости ( $\eta_{ТВ}$ ), который определяется формулой Шведова-Бингама. Коэффициент твердости при 25°C равен  $\eta_{ТВ} = 7,55$  Па.с; при 40°C  $\eta_{ТВ} = 7,33$  Па.с; при 55°C  $\eta_{ТВ} = 7,55$  Па.с. Из полученных результатов видно, что коэффициент твердости  $\eta_{ТВ}$  в пределах температуры 25° - 40°C остается неизменным при значении 7,33 Па.с, а при 55°C значение его показывает 7,55 Па.с. Это является свидетельством устойчивости структуры геля, т.е. твердость не изменяется под действием температуры.

Изменение температуры оказывает значительное воздействие на механическую стабильность структуры. Однако, механическая стабильность геля «Антибовасин» под действием температуры почти не изменяется (25°C да МБ = 1,40; 40°C да МБ = 1,45 ва 55°C да МБ = 1,51).

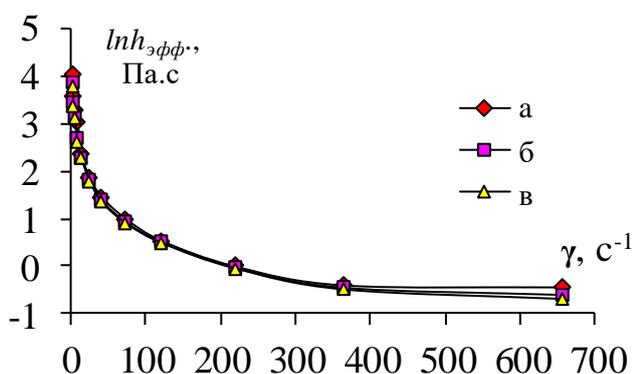


Рис.6. График зависимости эффективной вязкости ( $\ln\eta_{эфф}$ ) от градиента скорости ( $\gamma$ )

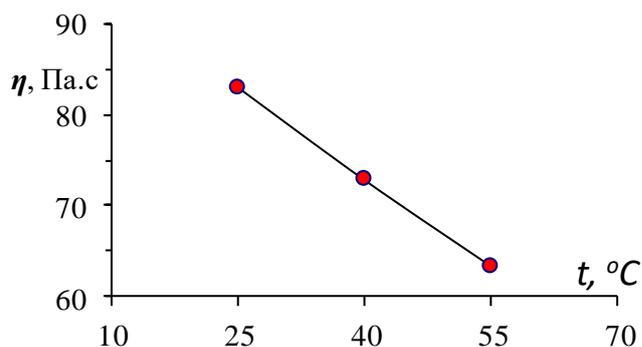


Рис.7. График зависимости динамической вязкости ( $\eta$ ) от температуры ( $t$ ) для геля «Антибовасин»

Сохранение структуры геля с повышением температуры объясняется наличием в составе геля более 25 макро- и микроэлементов, которые играют роль катализатора, жирных и аминокислот, гиппуровых, нуклеиновых и

гуминовых кислот, белков, витаминов, групп соединений с гидроксильными и карбоксильными группами, макро – и микрокомпонентов, которые взаимодействуя образуют прочные ассоциаты. Такое положение, вероятно, является основной причиной отсутствия петли гистерезиса на реограмме течения (рис.5.).

Далее составлен график зависимости логарифма эффективной вязкости ( $\ln\eta_{\text{эфф}}$ ) от скорости градиента ( $\gamma$ ). Как видно из рисунка 6, при значении скорости градиента до  $200 \text{ с}^{-1}$  при всех изученных температурах можно наблюдать интенсивное снижение логарифма эффективной вязкости в области малых значений. С ростом скорости градиента  $\gamma > 200 \text{ с}^{-1}$  эффективная вязкость снижается и система переходит в равновесное состояние.

На рис.7 приведена кривая зависимости динамической вязкости ( $\eta$ ) от изученных температур. В области малых значений  $\ln\eta_{\text{эфф}}$  и  $\gamma$  для проведения экстраполяции при условии  $\gamma \rightarrow 0$ , то  $\ln\eta_{\text{эфф}} = \ln\eta$ . Согласно этому получены следующие значения: при  $t = 25^\circ\text{C}$   $\eta = 83,1 \text{ Па}\cdot\text{с}$ ;  $t = 40^\circ\text{C}$   $\eta = 72,9 \text{ Па}\cdot\text{с}$ ;  $t = 55^\circ\text{C}$   $\eta = 63,4 \text{ Па}\cdot\text{с}$ . Здесь можно наблюдать, что с ростом температуры снижается значение динамической вязкости  $\eta$ .

Путем расчета по формуле ( $\ln\eta = \ln A + (E_a/R)1/T$ ) Эйринг - Френкеля найдена энергия активации вязкого течения геля «Антибовасин», которая равна  $E_a = 7,5 \text{ кДж/моль}$ . Известно, что энергия водородной связи находится в диапазоне  $3-50 \text{ кДж/моль}$ . Это говорит о том, что в сдвиговом поле происходит разрыв на уровне водородных, а не ковалентных химических связей. Данный результат совпадает с заключением Зиямухаммедовой М.М., полученном при исследовании мази «Ханделия».<sup>2</sup> Полученные результаты дают возможность рекомендовать гель «Антибовасин» для практического применения в медицинской практике.

Срок годности геля «Антибовасин» определяли методами естественного хранения в течение 2,5 года. Согласно полученным результатам, гель по всем параметрам соответствовал требованиям, предъявляемым нормативной документацией в течение 2,5 лет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведены маркетинговые исследования по ассортименту мягких лекарственных форм ранозаживляющего действия на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан за период 2013-2018 годов. Полученными результатами установлено, что ассортимент данных препаратов на рынке, в основном представлен за счет импорта, что показывает актуальность создания и производства данного класса препаратов на основе местного природного сырья.

---

<sup>2</sup> Зиямухамедова М.М. Технологические аспекты разработки лекарственных средств противовоспалительного действия на основе ханделии водосолистной: дисс... на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук. –Ташкент. - 2018. - 189с.

2. Впервые на основе местного природного сырья – мумиё и прополиса разработаны мазь и гель «Антибовасин» с научно-обоснованным составом и оптимальной технологией, а также рекомендованы методы качественного и количественного определения для действующих компонентов.

3. Впервые исследованы реологические свойства мази и геля «Антибовасин»: структурная вязкость, энергия активации вязкого течения и другие коллоидно-химические свойства. Установлено, что реологические свойства дисперсных систем, текучесть зависит непосредственно от состава и температуры системы.

4. Сравнительные исследования реологических параметров многокомпонентного геля и мази «Антибовасин» показали, что напряжения сдвига, коэффициент твердости, динамическая вязкость, а также энергия активации вязкого течения геля выше, чем у мази и это связано с сетчатой структурой дисперсной системы геля.

5. Срок годности разработанной мази и геля «Антибовасин» установлены в естественных условиях. Установлен срок годности для мази 2,5 года и для лекарственной формы геля 2 года.

6. Доклинические фармакологические исследования геля и мази «Антибовасин» проведены в институте Биоорганической химии АН РУз и в ООО «Dori vositalarini standartlash Ilmiy Markazi». Исследования проводились специальными тестами в сравнении с известными препаратами «Левомеколь», «Актовегин» и «Антигеморане». Подтверждено, что биологическая эффективность предложенной мази и геля выше, чем у известных препаратов.

7. На основании полученных данных разработан и представлен для прохождения экспертизы в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз проект фармакопейной статьи предприятия на мазь «Антибовасин».

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC  
DEGREES DSc.27.06.2017.FAR.32.01  
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**ZAKIROVA RUKHSONA YUNUSOVNA**

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF «ANTIBOVASIN» MEDICINE**

**15.00.01 – technology of drugs**

**DISSERTATION ABSTRACT  
FOR THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) OF PHARMACEUTICAL SCIENCES**

**Tashkent-2020**

**The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2018.1.PhD/Far37**

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) and on the website of «ZiyoNet» information and education portal: [www.ziyo.net.uz](http://www.ziyo.net.uz).

**Scientific supervisor:** **Aminov Sabirdjan Nigmatovich**  
Doctor of Chemical sciences, professor

**Official opponents:** **Nazarova Zarifa Alimdjanovna**  
Doctor of Pharmaceutical sciences, professor

**Madrakhimov Shermukhammad Nurullaevich**  
Docrot of Pharmaceutical sciences

**Leading organization:** **Uzbekistan scientific research chemical and pharmaceutical institute named after A.Sultanov**

Defense will take place on « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 at \_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: [pharmi@pharmi.uz](mailto:pharmi@pharmi.uz)).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№ \_\_\_). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020.

(Protocol at the register № \_\_\_ dated « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020).

**I.I.Alimdjanov**

Chairman of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

**Yo.S.Karieva**

Scientific secretary of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, doctor of pharmaceutical sciences, professor

**F.F.Urmanova**

Chairman of the Scientific seminar at the Scientific Council on conferment of scientific degrees, doctor of pharmaceutical sciences, professor

## **INTRODUCTION (dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD))**

**The aim of the study** is to choose a composition of the semisolid medicinal form which has wound-healing and anti-inflammatory effects, obtained on the base of natural multicomponent raw material (mumiyo and propolis) and to develop its technology.

**The object of the study** is a purified mumie, propolis and calendula tinctures, iron ammonium alum, anesthesin, and also «Antibovasin» ointment and gel.

**The scientific novelty of the study** is follows:

- for the first time, there has been used the content of «Antibovasin» ointment with wound-healing and anti-inflammatory effects by the help of the mathematical modeling method;

- there has been chosen the scientifically substantiated composition of ointment and gel medicinal forms on the base of natural raw materials such as mumiyo, propolis and other components and developed the optimal technology of their obtaining;

- there have been determined of rheological, structural-viscosity as well as colloido-chemical properties of «Antibovasin» ointment and gel; this indicators have been proved as main indicators on manufacture of the soft medicinal forms and for evaluation of storage quality;

- there has been determined the pharmacological activity and safety of the ointments and gels containing mumiyo and propolis;

- there have been developed the methods of the quality control and standardization of the «Antibovasin» ointments and gels;

- there have been determined the expiry dates and ensuring conditions of the stability of obtained application medicinal substance «Antibovasin».

**Implementation of the research results.** As a result of the developing technology of the medicinal substance «Antibovasin», there have been received followings:

- there have been taken the patent for the invention № IAP 05295 on the 7<sup>th</sup> of October, 2016 of the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan for the wound-healing pharmaceutical composition obtained from the local natural plant raw material. It gives a chance to use this ointment medicinal substance to treat burns;

- there has been recommended to register at the State Unitary Company «State Centre of standardization and expertize of the medicinal substances, medical items and technics» of the Ministry of the Healthcare of the Republic of Uzbekistan for the ointment «Antibovasin» by the project of the Pharmacopeia article of the enterprise in collaboration with joint-stock company «O'zkimyofarm» (official letter № 29/09-4466 from the 19<sup>th</sup> of November, 2019 and № 8H-3/280 from the 15<sup>th</sup> of October, 2018 of the Ministry of the Healthcare of the Republic of Uzbekistan). As a result of confirming Pharmacopeia articles of the enterprise, there has been given a chance to develop the medicinal substance with wound-healing effect obtained from the local natural plant raw material;

- the experimental-industrial schedule for the ointment medicinal substance «Antibovasin» is developed and proved in collaboration with the enterprise of the joint-stock company «O'zkimyofarm» (EIR-42 Y3-1924/03873/00481330 - 2019). As a result of confirming these documents of the project, there has been provided the development and registration of the normative documents for the wound-healing medicinal substance according to the acting requirements.

**The structure and volume of the dissertation.** Given dissertation paper contains Introduction, 3 Chapters, Conclusions, List of used literature and Appendices. It consists of 115 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**1бўлим (1 часть, 1 part)**

1. Аминов С.Н., Талипова Х.С., Закирова Р.Ю., Казанцева Д.С. Мазь «Антибавосин» - новое ранозаживляющее средство // Фармацевтический журнал. – Ташкент. 2009. - №4. – С. 50-52 (15.00.00; №5).

2. Талипова Х.С., Аминов С.Н., Закирова Р.Ю., Казанцева Д.С. Изучение хронической токсичности мази «Антибавосин» // Фармацевтический журнал. – Ташкент. 2010. - №1. – С. 74-79 (15.00.00; №2).

3. Закирова Р.Ю., Аминов С.Н., Шарипов А.Т. Стандартизация мази «Антибовасин» // Фармацевтический журнал. – Ташкент. 2018. - №1. – С. 44-47 (15.00.00; №2).

4. Закирова Р.Ю., Шарипов А.Т., Аминов С.Н. «Антибовасин» суртмасининг структур-механик ва реологик хоссалари ўрганиш // Фармацевтика журнали. – Тошкент. 2018. - №2. – С. 79-82 (15.00.00; №2).

5. Закирова Р.Ю., Аминов С.Н., Файзуллаева Н.С., Шарипов А.Т. Разработка технологии геля «Антибовасин» // Фармацевтический журнал. – Ташкент. 2018. - №3. – С. 88-91 (15.00.00; №2).

6. Закирова Р.Ю., Аминов С.Н. Исследования Авиценны по разработке сложных лекарственных средств с мумиё и реологические свойства мумиёсодержащего геля «Антибовасин» // Фармацевтический журнал. – Ташкент. 2019. - №2. – С. 96-100 (15.00.00; №2).

7. Закирова Р.Ю., Аминов С.Н., Саипова Д.Т. Оценка перспективности разработки новых ранозаживляющих лекарственных средств в мягких лекарственных формах // Фармацевтический Вестник. – Ташкент. 2019. -№2. С. 19-25 (15.00.00; №2).

8. Zakirova R.Y., Fayzullaeva N.S., Aminov S.N. Use of mathematical planning methods for optimization of Antibovasin unguent composition // Global journal of medicine and medical sciences. –USA, 2019. –Vol.7, Issue 9. –P.532-537. (ISSN: 2449-1888, SJIF 6,396)

9. Патент № IAP 05295. Ранозаживляющее средство//Аминов С.Н., Закирова Р.Ю., Юнусходжаев А.Н. Опул. Бюл. – 2016. -№11(187) С. 49.

**II бўлим (II часть, II part)**

10. Аминов С.Н., Казанцева Д.С., Талипова Х.С., Мамадиева Р.Ю. (Закирова Р.Ю.) Противовоспалительная активность Антибавосина и его модификации // Международная научно-практическая конференция «Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства». – Шымкент. 2009. - С. 272

11. Талипова Х.С., Аминов С.Н., Мамадиева Р.Ю., Шарипов А.Т., Казанцева Д.С. Доклинические испытания мази «Антибавосин» //

Международная научно-практическая конференция «Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства». - Шымкент. 2009. - С. 372

12. Закирова Р.Ю., Аминов С.Н. Разработка противовоспалительной мази на основе местного сырья // Тезиси II – ой Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» часть 1. Санкт-Петербург. 2012. – С. 43.

13. Закирова Р.Ю. Ранозаживляющая активность мази «Антибавосин» // Клінічна фармація 20 років в Україні. Матеріали національного конгресу. –Харків. -2013. С. 104-105.

14. Закирова Р.Ю., Шарипов А.Т., Аминов С.Н. Разработка метода количественного определения анестезина мази «Антибавосин» // III Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» сборник материалов конференции. - Санкт-Петербург. 2013. – С.243-244.

15. Zakirova R.Y., Sharipov A.T., Aminov S.N. Results of investigation of rheological properties of «Antibovasin» gel // Monografia pokonferencyjna. Science, research, development 13. V.02. - Berlin 2019. - P. 115-119.

16. Закирова Р.Ю. Разработка технологии геля «Антибовасин» // «Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине». - Душанбе. 2019. –С. 360.

17. Закирова Р.Ю. «Антибовасин» суртмасини технологиясини ишлаб чиқиш // Абу Али ибн Сино (Авицена) и современная медицина. Сборник тезисов и статей X международных авиценновских чтений-научно-практической конференции. – Ташкент. – 2019. – с. 53-54.

18. Закирова Р.Ю., Аминов С.Н. «Антибовасин» суртмасининг реологик параметрларини ўрганиш // Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истикболлар (халқаро олимлар иштирокидаги республика илмий-амалий анжумани материаллари). -Тошкент. -2019. -359-361 б.

Автореферат «Фармацевтика журнали» таҳририятида таҳрирдан ўтказилди ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлари мослиги текширилди.

Бичими 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.  
Шартли босма табағи 3. Адади 100 нусха. Буюртма № 10.

Гувоҳнома реестр №10-3719.  
“Тошкент кимё-технология институти” босмаҳонасида чоп этилди.  
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.