**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc. 04/30.12.2019. FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

ИЛХАМОВА НАРГИЗА БАХТИЯРОВНА

ТЕЗ ЭРУВЧАН ТАБЛЕТКАЛАР ВА ЦИКЛООКСИГЕНАЗА -2 ИНГИБИТОРЛАРИ АСОСИДА ПРЕПАРАТЛАР ЯРАТИШНИНГ БИОФАРМАЦЕВТИК АСПЕКТЛАРИ

15.00.01 – дори технологияси

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2020

УДК: 615.014.21:615.015:615.217.3:615.284

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Content of the abstract of doctoral dissertation (DSc)

Илхамова Наргиза Бахтияровна
Тез эрувчан таблеткалар ва циклооксигеназа -2 ингибиторлари асосида препаратлар яратишнинг биофармацевтик аспектлари.....3

Илхамова Наргиза Бахтияровна
Биофармацевтические аспекты создания быстрорастворимых таблеток и препаратов на основе ингибиторов циклооксигеназы-2.....29

Ilkhamova Nargiza Bahtiyarovna
Biopharmaceutical aspects for the creation of instant tablets and preparations based on cyclooxygenase-2 inhibitors.....55

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works.....59

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc. 04/30.12.2019. FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

ИЛХАМОВА НАРГИЗА БАХТИЯРОВНА

ТЕЗ ЭРУВЧАН ТАБЛЕТКАЛАР ВА ЦИКЛООКСИГЕНАЗА -2 ИНГИБИТОРЛАРИ АСОСИДА ПРЕПАРАТЛАР ЯРАТИШНИНГ БИОФАРМАЦЕВТИК АСПЕКТЛАРИ

15.00.01 – дори технологияси

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.DSc/Far24 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб саҳифаси (www.pharmi.uz) ва "ZiyoNet" Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	**Назарова Зарифа Алимджановна** фармацевтика фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	**Зайнутдинов Ҳикматилла Суннатович** фармацевтика фанлари доктори, профессор
	Олимов Немат Қаюмович фармацевтика фанлари доктори, профессор
	Сотимов Ғайрат Бахтиёрович техника фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	**А.Султонов номли Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «30» 09 соат 12⁰⁰ 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.)

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (5 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил:100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38).

Диссертация автореферати 2020 йил «16» 09 куни тарқатилди.
(2020 йил «16» 09 даги 5 рақамли реестр баённомаси).

К.С.Ризаев
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, т.ф.д.

Ё.С.Кариева
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 (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда фармация саноатининг асосий муаммоларидан бири янги дори воситаларини яратиш ва маълум бўлган дори воситаларини биофармацевтик хоссаларини яхшилаш ҳисобланади. Ҳозирги кунда сурункали яллиғланиш билан кечадиган юқумли сурункали касалликлар сонининг ортиши ҳисобига маҳаллий хом ашё асосида дори воситалари ва уларнинг биосамарадор дори шаклларини яратиш муаммолари ўта муҳим ҳисобланади.

Жаҳон миқёсида кенг қўлланиладиган дори препаратларнинг инновацион таркибини ва технологиясини, уларнинг замонавий, сезгир стандартизация усулларини яратиш ва саноат миқёсида ишлаб чиқаришни маҳаллий корхоналарда ташкиллаштириш борасида бир қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада олиб борилаётган илмий изланишлар яллиғланишга қарши тез эрувчан ва циклооксигеназа-2 ингибиторлари асосидаги дори препаратларни фармацевтика саноатида ишлаб чиқаришни янги иновацион технологиясини ишлаб чиқиш, импорт ўрнини босувчи дори препаратлари улушини кўпайтириш иқтисодий ва ижтимоий муаммоларни ечимини топишда муҳим ўрин тутмоқда.

Республикамизда фармацевтика йўналиши бўйича амалга оширилаётган ислоҳотлар жараёнида маҳаллий фармацевтика саноатини ривожлантириш бўйича, жумладан экспорт қилишга мўлжалланган инновацион дори препаратларини яратиш ҳамда маҳалий ишлаб чиқаришга жорий қилиб импорт ўрнини босиш муаммолари ечими амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг IV-бобида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш»[1] га алоҳида эътибор қаратилган. Бу борада фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш, дори-дармонлар нархларининг асоссиз ўсишига йўл қўймаслик бўйича чора-тадбирларни амалга ошириш муҳим аҳамиятга эга.

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

---

[1] 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 боғлиқлиги. Мазкур илмий тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи[1]. Таблетка дори тури технологиясини ишлаб чиқиш ва унинг биофармацевтик аспектларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари жумладан, Institute of Pharmaceutical Science (Ҳиндистон), University of London, Cranmer Terrac (Буюк Британия), Institute of Pharmaceutical Sciences the University of Mississippi, Ohio University (АҚШ), Shinsung University, Institute Oriental Medicine (Корея), И.М.Сеченов номидаги Биринчи Москва Давлат тиббиёт университетида, Россия Халқлар дўстлиги университетида, Пятигорск фармацевтика академиясида (Россия Федерацияси), Харьков миллий фармацевтика университетида (Украина), Тошкент фармацевтика институтида (Тошкент) олиб борилмоқда.

Тез эрувчан таблеткалар технологиясини ишлаб чиқиш, доривор ўсимликлар асосида қаттиқ дори турлари таркибини танлаш, сифатини баҳолаш, турғунлигини ўрганиш ҳамда биофармацевтик нуқтаи назардан самарадорлигини аниқлашга оид олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: доривор ўсимликлар асосида яллиғланишга қарши препаратлар яратилишининг фармакотехнологик жиҳатлари белгиланган (Institute Oriental Medicine, Корея); таблетка дори турини тайёрлаш учун композицион ва технологик жараёнларни оптималлаштириш усуллари ишлаб чиқилган (Institute of Pharmaceutical Sciences the University of Mississippi (АҚШ); бир қатор тез эрувчан таблетка дозаларини ишлаб чиқариш технологиялари яратилган (И.М.Сеченов номидаги Биринчи Москва Давлат тиббиёт университети, Пятигорск фармацевтика академияси, Россия Федерацияси); таблетка дори шаклини технологиясини такомиллаштириш усуллари яратилган (Харьков миллий фармацевтика университети, Украина).

Дунёда тез эрувчан таблетка дори тури кўринишидаги препаратларни ва циклооксигеназа -2 ингибиторлари асосида дори воситаларни яратишнинг биофармацевтик аспектлари бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда: турли фармакотерапевтик гуруҳлар учун дозаланган қаттиқ дори шакллари технологиясини ишлаб чиқиш, сифатини назорат қилишни такомиллаштириш ва оптималлаштириш, биофармацевтик кўрсаткичларни аниқлаш ҳамда сақланиш муддатларини белгилаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Комбинирланган таркибли дори воситаларининг афзаллиги уларни яратиш бўйича кўп сонли тадқиқотларни ўтказиш учун асос бўлди. Комбинирланган таблетка дори шаклларини яратиш, мавжудларини технологияларини такомиллаштириш ва

[1] Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.elsevar.com/locate/jethpharm, www.springerlink.com/content ва бошқа манбалар асосида шакллантирилган

тиббиёт амалиётига жорий этиш борасидаги С.М.Маҳкамов, М.У.Усуббаев, У.М.Азизов, Х.К.Джалилов, З.А.Назарова, Х.М.Юнусова каби ўзбек олимларининг илмий тадқиқотлари муҳим аҳамиятга эга.

Фармакотехнологик жиҳатларни инобатга олиб, таблетка технологияларини такомиллаштириш ва ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказ ва олий ўқув юртларида, жумладан: И.М.Сеченов номидаги Биринчи Москва Давлат тиббиёт университети, Волгоград давлат тиббиёт университети, Пятигорск фармацевтика академияси, Украина Миллий фармацевтика университети, Фармакологик таълим ва изланиш институти (Ҳиндистон), Wisconsin-Staut университети, Ohio State University, National Nutritional Foods Association, National Centre for complementery and alternative medicine (АҚШ), Pharmaceutical and Food safety Bureau (Япония), Robert Koch Institute, National Research Centre for Environment and Health, Institute of Epidemiology (Германия), Inha University, Shinsung University ларида ҳам олиб борилмоқда.

Ушбу диссертация ишида юқорида келтирилган гуруҳларга мансуб препаратларнинг кобинирланган ва тез эрувчан таблетка дори шаклларини муайян таркиб ва технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда уларнинг фармакотехнологик аспектларини ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар ҳали олиб борилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг «Дори турлари технологиясини яратиш ва такомиллаштириш ҳамда уларнинг сифат ва биофармацевтик кўрсаткичларини ўрганиш» мавзуси асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тез эрувчан таблеткалар ва циклооксигеназа -2 ингибиторлари асосида дори шаклларини муайян таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишдан ва биофармацевтик аспектларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тез эрувчан, муколитик ва циклооксигеназа-2 ингибиторлари асосида таблетка ва капсула шаклидаги яллиғланишга қарши препаратларининг таркиби ва технологиясини танлаш, тайёр маҳсулот сифатига таъсир этувчи омилларни ўрганиш ва ишлаб чиқариш технологияларининг асосий мезонларини аниқлаш;

олинган препаратларнинг таъсир этувчи моддаларини миқдорий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш;

тавсия этилаётган таркиб ва технологияда олинган таблетка ва капсулаларнинг биофармацевтик хоссаларини in vitro усулида ўрганиш;

тавсия этилаётган препаратларнинг сақланиш шароити ва яроқлилик муддатини белгилаш;

олиб борилган тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб тавсия этилаётган дори препаратларини тиббиётда қўллашга ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун меъёрий-техник ҳужжатларни тайёрлаш ва ЎзР ССВ «Дори воситалари,

тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази” ДУК га тақдим этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тиббиёт амалиётида кенг қўлланиладиган яллиғланишга қарши-парацетамол, аскорбин кислотаси, дифенгидрамин, ацетилсалицил кислотаси, муколитик воситалар - доривор алтей ва ланцетли термопсис қуруқ экстракти, циклооксигеназа-2 ингибиторлари - нимесулид, целекоксиб, мелоксикам ҳамда миорелаксант - толперизон ва гормонал восита - мелатонин дастлабки хом ашёлари ва улар асосида олинган таблетка дори шакллари танланган.

Тадқиқотнинг предмети яллиғланишга қарши, муколитик таъсирга эга ва циклооксигеназа-2 ингибиторлари дори воситаларининг истеъмолга қулай таблетка ва капсула дори шаклларининг таркиби, технологияси ва сифат меъёрларини ишлаб чиқиш, стандартлаш ва яроқлилик муддатларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда технологик, физик, физик-кимёвий, биофармацевтик, фармакологик усуллардан ва замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор яллиғланишга қарши таъсир қилувчи «Антигриппин-Ш» тез эрувчан таблеткалар таркиб ва технологиялари ишлаб чиқилган;

муколитик таъсир қилувчи «Теркорбин» ва «Алтебин» тез эрувчан таблеткалар таркиб ва технологиялари ишлаб чиқилган;

циклооксигеназа-2 ингибиторлари асосидаги яллиғланишга қарши таъсирга эга «Ниме-S» ва «Нимзон» таблеткаларининг таркиби ва технологиялари ишлаб чиқилган;

илк бор циклооксигеназа-2 ингибиторлари асосидаги яллиғланишга қарши таъсирга эга «Целнинцил» ва «Мелоктонин» капсулалари таркиби ва технологиялари ишлаб чиқилган;

in vitro тажрибаларида ўтказилган биофармацевтик тадқиқотлар асосида тавсия этилаётган таблеткаларнинг фармакотехнологик хоссалари ўрганилган ва етарли биологик самарадорликка эгалиги исботланган;

тавсия этилаётган таблеткалар ва капсулалар сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усуллари яратилган ҳамда уларнинг биосамарадорлиги, сақланиш шароити ва яроқлилик муддати белгиланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

яллиғланишга қарши «Антигриппин-Ш» тез эрувчан комбинирланган таблеткалари яратилган;

муколитик таъсирга эга «Теркорбин» ва «Алтебин» тез эрувчан таблеткалари яратилган;

циклооксигеназа-2 ингибиторлари таъсирига эга, «Ниме-S» ва «Нимзон» таблеткалари ва «Целнинцил» ҳамда «Мелоктонин» капсулалари яратилган;

«Ниме-S» ва «Алтебин» таблеткалари учун меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларинг ишончлилиги. Тадқиқотда олинган

натижаларнинг ишончлилик даражаси замонавий математик статистик таҳлил усуллари, физик-кимёвий, технологик, фармакологик, биофармацевтик текширувларидан фойдаланганлиги, шунингдек уларни саноат шароитида ишлаб чиқарилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Олиб борилган тадқиқотларнинг илмий аҳамияти илк бор яллиғланишга қарши таъсир қилувчи «Антигриппин-Ш» ва муколитик таъсирга эга «Теркорбин» «Алтебин» тез эрувчан таблеткалари, яллиғланишга қарши таъсир қилувчи циклооксигеназа-2 ингибиторлари асосидаги «Ниме-S» ва «Нимзон» таблеткаларини ҳамда «Целнинцил» ва «Мелоктонин» капсулаларининг муайян таркиби ва технологияси ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти бугунги кунда маҳаллий фармацевтика корхонасида «Ниме-S» таблеткаларини, шунингдек «Алтебин» тез эрувчан таблеткаларини ишлаб чиқарилаётгани, ушбу препаратларнинг ишлаб чиқарилиши ижтимоий-иқтисодий аҳамиятга эга эканлиги ҳамда бу препаратлар биофаоллиги бўйича ҳориждан импорт қилинадиган яллиғланишга қарши ва циклооксигеназа-2 ингибитор таъсирига эга препаратлар ўрнини босиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тез эрувчан таблеткалар ва циклооксигеназа-2 ингибиторлари асосида препаратлар яратишнинг биофармацевтик аспектларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Алтебин» таблеткаси учун корхона фармакопея мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-15745533-2166-2017). Ушбу корхона фармакопея мақолаларининг тасдиқланиши муколитик таъсир этувчи дори воситаларини олиш имконини берган;

«Ниме-S» таблеткаси учун корхона фармакопея мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз15745533-3681-2019). Ушбу корхона фармакопея мақоласининг тасдиқланиши яллиғланишга қарши таъсир этувчи дори воситасини олиш имконини берган;

«Алтебин» таблеткалари «Мукалтин» номи билан ва «Ниме-S» таблеткалари «Нимекс» номи билан «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан рўйҳатдан ўтказилган (DV/M №01893/11/17 ва №02739/08/19 гувоҳномалар). Мазкур препаратларнинг рўйҳатдан ўтказилиши уларни маҳаллий ишлаб чиқариш корхоналари томонидан ишлаб чиқариш имконини беради.

«Алтебин» ва «Ниме-S» таблеткаларини саноат регламенти (ПР РУз 42-03873/0323-2016 ва ПР 2072225-03-19) МЧЖ «SAMO» билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника

экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Мазкур ҳужжатнинг тасдиқланиши натижасида муколитик таъсирга эга ва яллиғланиш касалликларини даволаш имконини берувчи дори воситалар учун меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқарилишини ва рўйхатга олинишини имконини берган.

«Алтебин» ва «Ниме-S» таблеткаларининг ЎзР ССВ «Дори воситаларини экспертиза қилиш ва стандартлаш Давлат Маркази» ҳамда МЧЖ «New Innovation Pharm Group»да клиник олди ва Тошкент шаҳридаги №1 клиник шифохонада клиник тадқиқотлар ўтказилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати, 2019 йил 5 мартдаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУКнинг фармакология қўмитаси баённомаси). Натижада олинган «Алтебин» таблеткасининг муколитик таъсирга ва «Ниме-S» таблеткасининг яллиғланишга қарши таъсирга эгалиги белгиланган ҳамда бир қатор касалликларни даволаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 18 та, жумладан 11 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 32 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижалари чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 14 та мақола, жумладан 10 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 199 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Дори препаратлари сифатини кафолатлашнинг замонавий концепцияси**» деб номланган биринчи бобида тез эрувчан бўлган, доривор ўсимликлар ва циклооксигеназа-2 ингибиторлари асосидаги дорилар ишлаб чиқаришнинг назарий ва амалий истиқболи ва бугунги кундаги ҳолати,

уларни ишлаб чиқишнинг принципиал аспектлари, циклооксигеназа-2 ингибиторлари асосидаги препаратлардан оқилона фойдаланиш, тайёр дори препаратлари сифатига таъсир этувчи омиллар, яллиғланишга қарши ва циклооксигеназа-2 ингибиторлари препаратларини яратиш муаммоларига баҳо беришнинг замонавий аспектлари ёритилган.

Дори препаратларини ишлаб чиқариш - аҳолини дори воситалари билан таъминлашнинг асосларидан бири эканлиги, муҳим ижтимоий-иқтисодий ўзгаришлар ва соғлиқни сақлаш тизимига қилинадиган сарф-ҳаражатлар ўсишининг умумий тенденциялари дори воситаларининг янги турларини яратиш ва маълум бўлган турларини биофармацевтик жиҳатдан яхшилаб ишлаб чиқариш соҳасида илмий ёндашувларни талаб этиши ёритилган. Адабиётлар шарҳи таҳлил қилиниб чиқиб, бугунги кунда дори ишлаб чиқаришнинг талаблари асосида ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш ва уларни комплекс ҳолда илмий асослаб ўрганиб, маҳаллий хом ашёлардан янги дори препаратлари яратиш долзарб масала эканлиги аниқланганлиги кўрсатиб ўтилган.

Диссертациянинг иккинчи боби «**Ўзбекистон фармацевтика бозоридаги тез эрувчан таблеткалар ва циклооксигеназа-2 ингибиторлари асосидаги препаратлар таҳлили**» деб номланиб, бу препаратларнинг бозордаги конъюктурасини таҳлил қилишга бағишланган. Бу изланишларда «Drug Audit» электрон базасидаги ва Давлат Реестридаги (2015-2019) Ўзбекистон Республикасида бу дори препаратларининг қайд этилиши, ишлаб чиқарилиш ҳажми ва ишлатилиши таҳлил қилинди. Тадқиқотларда ушбу препаратларни ишлаб чиқарувчилар, дори препаратлар сегменти, конъюктураси қиёсий таҳлил қилинди.

Изланишларда «Drug audit» базасининг 2015, 2016, 2017, 2018 ва 2019 йиллар бўйича маълумотлар йиғиндисидан ҳамда фармацевтик препаратлар қайд этилувчи Давлат реестрида келтирилган маълумотлар қўлланилиб маҳаллий фармацевтик бозор ўрганилди.

Тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб республикамизда бу препаратларга эҳтиёж ўсиб бораётгани кузатилди. Олиб борилган ҳар томонлама комплекс таҳлиллар асосида изланиш даврининг биринчи уч йилида, яъни 2015, 2016 ва 2017 йилларда бу дори препаратларга бўлган эҳтиёж ўртача 19 432 415 қадоқни ташкил этгангани кузатилди (65% истеъмолчи). Ҳар 10 кишидан 6 таси бу дори препаратларини потенциал истеъмолчиси ҳисобланади.

Бу дори препаратларининг сегмент таҳлили уларнинг асосан суюқ дори экани, яъни кўп қисми сиропларга тўғри келгани маълум бўлди.

Изланиш олиб борилган йиллардаги таҳлил натижалари маҳаллий ишлаб чиқарувчи корхоналар томонидан яллиғланишга қарши дори препаратлари ишлаб чиқаришнинг (қаттиқ дори турларининг) атиги 4,3 % ташкил этишини кўрсатди.

Олиб борилган таҳлил асосида бу препаратларни ишлаб чиқарилиш ҳолати орасидаги фарқ аниқланди.

Энг кўп қўлланиладиган яллиғланишга қарши дори воситаларидан

нимесулид, диклофенак натрий, парацетамол, мелоксикам, аскорбин кислотаси, ацетилсалицил кислотаси ва улар асосидаги дори препаратлари бўлиб, республикамизда изланиш йилларида уларни ишлаб чиқариш ўртача 4 122 465 қадоқни ташкил этади. Шунигдек, бу кўрсаткичларнинг йилдан йилга ортиб бораётгани ва улар асосан МДҲ давлатларига тўғри келаётганидан дарак берди. Маҳаллий фармацевтика бозори таҳлилида умумий нимесулид, ибупрофен, диклофенак, мелоксикам ва парацетамол асосидаги қаттиқ дори препаратларига бўлган эҳтиёж республикамизда ўртача 3435 327 қадоқни ташкил этади.

Маҳаллий ишлаб чиқарувчилар таҳлилида эса уларнинг ҳиссаси сўнгги йилларда 9,45 % га тўғри келади.

Бундан ташқари бу моддалар асосидаги дори препаратлари асосан МДҲ ва ҳорижий ишлаб чиқарувчилар томонидан ишлаб чиқилган дори препаратлари эканлиги маълум бўлди. Ўрганилган йилларда яллиғланишга қарши препаратлар юқоридаги моддаларни алоҳида ҳамда комбинация кўринишида маҳаллий фармацевтик бозорда эканлиги кузатилди.

Олинган таҳлил натижалари қиёсий ўрганилгани ҳолати қуйидагиларни намоён қилди: ҳориж давлатларидан келтирилган яллиғланишга қарши препаратлар улуши 32,11%, 47,09% МДҲ давлатларига ва атиги 10,80% маҳаллий ишлаб чиқарувчи корхона маҳсулотларига тўғри келади.

Бу кўрсаткичлар ўз навбатида бу препаратларга нисбатан истеъмолчининг талаби борлигини ва маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан бу препаратларни ишлаб чиқариш кенгайтирилиши лозимлигини кўрсатади ва бу ўз навбатида бозордаги бу препаратларга нисбатан нарҳнинг ошиб кетиши олдини олади.

Ўзбекистон ҳудудида ишлатишга рухсат этилган йўталга қарши ва балғам кўчирувчи дори препаратларининг ассортименти структураси бу гуруҳ препаратлари яллиғланишга қарши препаратлар билан ҳам комбинация ҳолида учрашини кўрсатди. С гуруҳга мансуб балғам кўчирувчи препаратлар ўз навбатида балғам кўчирувчилар (СА) ва балғам кўчирувчилар - муколитиклар (СВ) гуруҳларига бўлинади. Умумий бу гуруҳ препаратлари маҳалий фармацевтика бозорида 60% ни эгаллайди. Д гуруҳга мансуб йўталга қарши препаратлар ҳам икки гуруҳчага бўлиниб, булар марказий таъсирга эга йўталга қарши препаратлар 28,1% (DA) ва периферик таъсирга эга йўталга қарши препаратлар 31,8 (DB). F гуруҳга мансуб (5,9%) йўталга қарши воситалар балғам кўчирувчи воситалар билан комбинацияларида қуйидаги гуруҳчаларда учрайди: опий ҳосилаларининг балғам кўчирувчилар билан комбинациялари 1,4% (FA), йўталга қарши воситаларнинг балғам кўчирувчилар билан комбинацияси 4,4% (R05FB) ва яллиғланиш касалликларида қўлланиладиган қолган комбинирланган воситалар 2,9% (R05X).

Сотиш номи билан кўрадиган бўлсак, С гуруҳга мансуб балғам кўчирувчи препаратлар 146 номда (61,1%), СА гуруҳига кирувчи балғам кўчирувчилар 80 номда (33,5%) ва СВ гуруҳидаги балғам кўчирувчилар-муколитиклар 66 (14%) эканлиги изланишларимизда кузатилди. Д гуруҳга

мансуб йўталга қарши препаратлар 53 номда (21,9%), ДА гуруҳига кирувчилар: марказий таъсирга эга йўталга қарши препаратлар 24 номда (9,9%) ва ДВ гуруҳига кирувчи периферик таъсирга эга йўталга қарши препаратлар 7 номда (2,9%) сотилиши кузатилди. F гуруҳга мансуб йўталга қарши воситалар балғам кўчирувчи воситалар билан комбинацияларида 35 номда (15,4%), FA гуруҳидаги опий ҳосилаларининг балғам кўчирувчилар билан комбинациялари 3 номда (1,2%), R05FB гуруҳидаги йўталга қарши воситаларнинг балғам кўчирувчилар билан комбинацияси 8 номда (3,3%) ва R05X гуруҳидаги шамоллашда қўлланиладиган қолган комбинирланган воситалар 6 номда (2,6%) учраши ва сотилиши аниқланди.

Жами Ўзбекистон ҳудудида ишлатишга рухсат этилган йўталга қарши ва балғам кўчирувчи дори препаратларининг ассортименти структурасини ўрганиш натижасида уларнинг 242 номда (100%) учраши ва сотилиши маълум бўлди.

Ассортимент таҳлили асосан йўталга қарши ва балғам кўчирувчи дори препаратларининг 2015-2019 йил дори турлари бўйича ассортименти структураси суюқ дорилар лидерлик қилганини кўрсатади.

Олинган натижалар шуни кўрсатди: ўрганилган йилларда жами қаттиқ дори препаратлар 41,9%, жумладан таблеткалар 38%, пастилкалар 15,4%, гранулалар 3,5%, кукунлар 2,6 % ва драже лар 0,8% ташкил этади. Жами суюқ дори препаратлардан: томчилар 6,6%, инъекция учун эритмалар 3,1%, ингаляция учун эритмалар 1,8%, экстрактлар 1,8%, эмульсиялар 0,8% ва элексирлар 0,5% ни ташкил этиши аниқланди. Юмшоқ дори турларидан суртмалар 1,3% ни ташкил этади.

Жами бошқа дори турлари маҳаллий фармацевтика бозорида 6,2% ни ташкил этади.

Жумладан табиий хом ашёлардан олинадиган дори препаратлари 4% ни ва йиғмалар 2,1% ни ташкил этади. Шунингдек, бу гуруҳ препаратлари яллиғланишга қарши препаратлар билан ҳам комбинация ҳолида учрайди. С гуруҳга мансуб балғам кўчирувчи препаратлар жами 136 та, ўз навбатида СА гурухига кирувчи балғам кўчирувчилар жами 135 та ва балғам кўчирувчилар - муколитиклар (СВ) жами 30 та препаратни ташкил этади. Д гуруҳга мансуб йўталга қарши препаратлар жами 5та, марказий таъсирга эга йўталга қарши препаратлар (DA) 20 та ва периферик таъсирга эга йўталга қарши препаратлар (DB) 33 та препаратни ташкил этади.

Комбинирланган препаратлар (йўталга қарши + балғам кўчирувчи) эса жами 87,9% ни, комбинирланган йўталга қарши препаратлар 60% эканлиги таҳлил натижаларидан олинди.

Маҳалий ишлаб чиқарувчилар томонидан изланиш йилларида 58,5% сироп, 49,8% таблетка дори турлари ва қолган дори препаратлари ишлаб чиқилиб истеъмолчилар эътиборига етказилган.

Кўриниб турибдики, сироплар барча дорилар ичида лидерликни эгаллаб турибди, кейинги ўринларда таблетка дори турлари, инъекцион дори турлари турибди. Капсула дори турлари 11,3% миқдорни ташкил этяпти.

Кейинги изланишлар маҳаллий фармацевтика бозоридаги балғам кўчирувчи препаратларни олиб кирувчилар таҳлилига бағишланди. Олинган натижалардан кўриниб турибдики, МДҲ давлатларидан кириб келадиган балғам кўчирувчи препаратлар миқдори йилдан йилга турлича кўрсаткичларни намоён этади. 2017 йилда 38,5% ни ташкил этган бўлса кейинги йилларда мос равишда 27,1% ва 49,3% ни ташкил этади. Кейинги ўринда ҳорижий, сўнг маҳаллий ишлаб чиқарувчилар туради. 2017 йилда ҳориждан 20% олиб кирилган бўлса, 2018 йилда 18,2% ва 2019 йилда эса 14,6% ни ташкил этади.

Улар билан бирга маҳаллий фармацевтика бозорида маҳаллий ишлаб чиқарувчилар улуши қуйидаги кўрсаткичларни кўрсатди: 2017 йилда маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан ишлаб чиқилган балғам кўчирувчи препаратлар 9,6% ни, 2018 йилда 17,8% ни ва 2019 йилда эса 15,4% ни ташкил этади.

Бу кўрсаткичлар ўз ўрнида бу турдаги дори препаратларга истеъмолчилар томонидан талаб борлигини ва маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан ишлаб чиқарилиши улушини ошириш лозимлигини кўрсатади.

Тадқиқотлар асосида яллиғланишга қарши тез эрувчан ва циклооксигеназа ингибиторлари асосидаги препаратларнинг бозори 2015-2019 йилларда асосан импорт қилинадиган дори воситаларидан ва қисман маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан ишлаб чиқарилган маҳсулотдан ташкил топгани аниқланди.

Хулоса қилиб айтганда, маҳаллий фармацевтика бозоридаги балғам кўчирувчи препаратларнинг таҳлили улар ассортиментини кенгайтириш ва

ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш ҳамда истеъмолчиларни биофаол турғун ва арзон дори препаратлари билан таъминлаш лозимлигини кўрсатди.

Диссертациянинг учинчи боби «**Яллиғланишга қарши тез эрувчи таблеткалар технологиясини яратиш борасидаги тадқиқотлар**» деб номланиб, тез эрувчан таблетка шаклидаги яратилаётган янги яллиғланишга қарши препаратларни таркиби ва технологиясини танлашнинг асосий мезонларини ўрганиш натижалари, «Антигриппин-Ш» ва балғам кўчирувчи ҳамда муколитик таъсирли тез эрувчан таблеткаларини муайян таркиби ва технологиясини танлаш борасидаги тадқиқотлар натижалари, шунингдек тавсия этилаётган таблеткалар сифатини ва миқдорини аниқлаш борасидаги тадқиқотлар натижалари келтирилган.

1-жадвалда таркибидаги ёрдамчи моддалар миқдори ва тури билан яқин бўлган еттита композиция келтирилди.

Навбатдаги тадқиқотларимиз тез эрувчи «Антигриппин-Ш» таблеткалари технологиясини ишлаб чиқиш мақсадида унинг таркибига кирувчи субстанцияларни технологик хоссаларини ўрганишга, шунингдек, субстанцияларнинг нам донадорлаш усулига қараб бир-бирига аралашгандаги кинетикаси, ҳамда оптимал намлаш технологиясини яратишга бағишланди. Таркиб танлашда қуйидаги фаол ва ёрдамчи моддалардан фойдаланилди: рутин, аскорбин кислотаси, ацетилсалицил кислотаси, дифенгидрамин,

парацетамол, вино кислотаси, лимон кислотаси (моногидрат, ангидрид), олма кислотаси, янтарь кислотаси, натрий гидрокарбонат, натрий карбонат, натрий цитрат, поливинилпирролидон (ПВП), крахмал, метилцеллюлоза, КМЦ, натрий-КМЦ кабилар.

1-жадвал

«Антигриппин-Ш» тез эрувчи таблеткалар таркиби композициялари

Ингредиентлар	«Антигриппин-Ш» тез эрувчи таблеткалари						
	Композициялар						
	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5	К-6	К-7
Парацетамол	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	**0,25**
Дифенгидрамин	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	**0,01**
Аскорбин кислотаси	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	**0,10**
Рутин	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	**0,01**
Натрий цитрат (сувсиз)	0,180	0,180	0,180	0,180	0,180	0,180	**0,180**
Лимон кислотаси				1,028	1,028	1,028	**1,028**
Вино кислотаси	1,028		1,028				
Олма кислотаси		1,028					
Натрий гидрокарбонат	0,926	0,926					**0,926**
Натрий карбонати						0,926	
Натрий гидрокарбо-нат+ Натрий карбонат(1:1)			0,926		0,926		
Калий гидрокарбонат				0,926			
Поливинилпирро-лидон							
Кальций стеарат	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026	**0,026**
Ўртача Оғирлик	2,58	2,58	2,58	2,58	2,58	2,58	**2,58**

Тадқиқотларимизда тавсия этилаётган тез эрувчан намуна таблеткаларининг парчаланишига ёрдамчи моддаларни таъсирини ўрганилди. Бунда таблеткаларини намлаш мақсадида бир қатор фармация амалиётида бугунги кунда кенг ишлатилаётган ёрдамчи моддалардан фойдаланилди.

Тадқиқотларнинг кейинги босқичида юқорида келтирилган композицияли таркибларнинг технологик хоссалари ўрганилди. Технологик хоссалар XI ДФ си ва мос МҲ ларда келтирилган усулларда ўрганилди. Олинган натижалар 7-таркибдаги композиция ижобий кўрсаткичлар намоён қилганини кўрсатди. Тадқиқот натижаларидан сочилма зичлик (730,19 кг/м^3), сочилувчанлик ($7{,}1\cdot10^{-3}$ кг/с), табиий оғиш бурчаги (32 градус), пресслаш коэффициенти (1,15), зичланиш коэффициенти (2,6) позитив параметрларни намоён қилгани кузатилди.

Шундай қилиб, олиб борилган ҳар томонлама ўрганилган тадқиқотлар асосида таркиб танланди ва 2-жадвалда келтирилди.

2-жадвал

Тавсия этилаётган технологияда олинган тез эрувчи «Антигриппин-Ш» таблеткаларнинг сифатини ўрганиш натижалари

Таблетка номи	Композиция-лар	Ташқи кўриниши	Ўртача оғирлик ва ундан четла-ниш, г	Парча-ланув-чанлик, мин	Синиш-га бўл-ган қат-тиқлик, Н	Ишқала-нишга бўлган қаттиқ-лик, %	Таблетка баланд-лигини диамет-рига нис-бати, %	Эрит-манинг pH муҳити
«Антигриппин-Ш»	К-1	Оч сариқ, лимон рангли, ҳидсиз, цилиндрик шаклли, таблеткалар	2,52± 3,5	5,58	39	87,23	34	4,5
	К-2	-//-	2,49±4,5	6,25	33	84,90	40	4,9
	К-3	-//-	2,59± 4,1	4,97	54	79,45	44	5,2
	К-4	-//-	2,61± 3,2	6,99	39	81,56	39	5,0
	К-5	-//-	2,55± 4,3	4,51	45	64,89	45	4,7
	К-6	-//-	2,57± 4,7	5,96	32	78,56	48	5,5
	К-7	-//-	**2,58± 3,2**	**3,55**	**62**	**99,15**	**37**	**5,9**

Шундай қилиб, юқоридаги тадқиқотлар натижаларидан келиб чиқиб, «Антигриппин-Ш» тез эрувчи таблеткалари барча талабларга жавоб берганлигини кузатганимиз сабабли, кейинги тадқиқотлар учун К-7 таркиби танлаб олинди.

Маҳаллий ва табиий хом ашёлардан фойдаланиб дори препаратлари яратиш фармация соҳасининг муҳим вазифаларидан биридир. Шуларни инобатга олган ҳолда кейинги тадқиқотлар маҳаллий доривор ўсимликлар асосида балғам кўчирувчи тез эрувчи таблеткалар технологиясини ишлаб чиқишдан иборат бўлди. Тадқиқот объекти сифатида доривор алтейнинг ва ланцетли термопсиснинг қуруқ экстрактларини олинди. Доривор алтейнинг қуруқ экстракти ва ланцетли термопсиснинг қуруқ экстракти жигар рангли, ўзига хос ҳидли кукунлар. Ҳар иккала қуруқ экстракт полидисперс аморф кукунлар қаторига киради. Масалан, доривор алтейнинг қуруқ экстракти кукуни +2000 мкм фракцияга 4,22%, -2000 +1000 мкм фракцияга 10,26, -1000+500 мкм фракцияга - 32,35%, шунигдек -500+250 мкм фракцияга - 27,15% ва -250 мкм фракцияга эса - 26,02% га тўғри келганини кузатдик. Уларнинг ўртача масса оғирлиги 459,51 мкм га тўғри келди. Бу эса уларнинг микроскопик тадқиқотларда олинган натижаларидан 28,54 маротаба катталигини кўрсатди.

Ланцетли термопсис қуруқ экстракти кукуни +2000 мкм фракцияга 4,67%, -2000+1000 мкм фракцияга 12,55, -1000+500 мкм фракцияга - 29,99%, шунигдек -500+250 мкм фракцияга -26,85% ва -250 мкм фракцияга эса - 25,94% га тўғри келганини кузатдик. Ланцетли термопсис қуруқ

экстрактининг ўртача масса оғирлиги микроскопик тадқиқотларда ўртача 14,9 мкмни ташкил қилиб, фракцион таркибни аниқлашда олинган кўрсаткичдан 43,53 маротаба кичик эканлигини кўрдик. Технологик хоссаларини ўрганишда қуйидагилар кузатилди: хом ашёлар негатив сочилувчанлик кўрсаткични (0,598 дан то $0,892*10^{-3}$ кг/с), сочилма зичликни (298,54 дан то 698,24 кг/м^3), табиий оғиш бурчагини (61,82 дан то 64,92 градусгача) намоён қилди, ўрганилаётган қуруқ экстрактлар катта қолдиқ намликка (3,11 дан то 5,95%) ва ғовакликка эга кукунлардир (68,35% дан то 58,98%гача). Тадқиқот натижалари доривор алтей ва ланцетли термопсис қуруқ экстракти, ҳамда аскорбин кислотаси хом ашёларидан ёрдамчи моддалар комплексини қўлламасдан таблетка дори тури яратиш имкон йўқлигини кўрсатди. Шартли равишда «Теркорбин» деб номланган таблеткалар учун термопсис қуруқ экстракти, аскорбин кислотаси, вино кислотаси, натрий гидрокарбонат ва кальций стеарат каби ёрдамчи моддалардан фойдаланилди. Вино кислотаси ва натрий гидрокарбонати асосан яратилаётган таблеткаларнинг тез эришини таъминлаш мақсадида, аскорбин кислотаси доривор модда сифатида иммунитетни оширишга ва кальций стеарати эса упаловчи модда сифатида қўлланилди.

Тавсия этилаётган таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари 3-жадвалда келтирилди.

Тавсия этилаётган таркиб бўйича олинган таблеткаларда XI ДФ томонидан келтирилган кўрсаткичлар ўрганилди: ташқи кўриниши, ўртача оғирлик ва ундан четланиш, парчаланувчанлик, ишқаланишга бўлган қаттиқлик, синишга бўлган қаттиқлик, таблетка баландлигининг диаметрига нисбати. Ҳамма ўрганилган таркиблар ичида юқоридаги талабларга К-1 таркибли композиция жавоб берди. «Теркорбин» таблеткалари учун К-2, К-4, К-5 ва «Алтебин» таблеткалари учун К-2 композициялар бўйича олинган таблеткалар парчаланиш кўрсаткичи бўйича талабга жавоб бермади. К-2, К-4, К-5 композицияларда олинган «Теркорбин» таблеткалари ишқаланишга бўлган қаттиқлик кўрсаткичлари бўйича талабга жавоб бермаган бўлса, «Алтебин» тез эрувчи таблеткаларида К-2, К-4, К-5 композициялар асосида олинган таблеткалар таблетка баландлигининг диаметрига нисбати кўрсаткичи бўйича чегарада тургани намоён бўлди.

Шунингдек, уларнинг синишга бўлган қаттиқлиги ҳам талаб даражасида эмаслиги кузатилди. «Теркорбин» ва «Алтебин» тез эрувчи таблеткаларининг ишлаб чиқаришнинг технологик жараёни қуйидагидан иборат: тавсия этилаётган таркибда (К-1 таркиб) барча ингредиентлар тортиб олиниб майдалаб эланади.

«Теркорбин» таблеткалари учун термопсис қуруқ экстракти, аскорбин кислотаси, вино кислотаси, натрий гидрокарбонати ва кальций стеарати кабилардан фойдаландик. «Алтебин» таблеткалари учун ҳам алтей қуруқ экстрактидан ташқари юқоридаги аскорбин кислотаси, вино кислотаси, натрий гидрокарбонати ва кальций стеарати кабилардан фойдаландик.

3-жадвал

«Теркорбин» ва «Алтебин» тез эрувчи таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

Таблетка номи	Композициялар	Ташқи кўриниши	Ўртача оғирлик ва ундан четланиш, г	Парчаланувчанлик дақ.	Синишга бўлган қаттиқлик, Н	Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, %	Таблетка б/дмга нисбати, %
«Теркорбин»	К-1	Жигар рангли, ҳолдор, ўзига хос ҳидли, цилиндрик, таблеткалар	0,321±5,34	8	57	98,44	37,82
	К-2	-//-	0,321±5,45	15	56	95,14	34,43
	К-3	-//-	0,355±4,94	14	55	97,90	36,30
	К-4	-//-	0,354±5,78	16	56	95,77	33,56
	К-5	-//-	0,301±5,55	19	55	94,15	31,04
	К-6	-//-	0,320±4,57	17	54	97,95	33,75
	К-7	-//-	0,302±5,75	14	50	97,66	38,23
«Алтебин»	К-1	Жигар рангли, ҳолдор, ўзига хос ҳидли, цилиндрик, таблеткалар	0,316±4,95	8	60	98,49	35,22
	К-2	-//-	0,316±4,99	19	35	98,66	30,26
	К-3	-//-	0,296±4,65	11	53	98,35	34,73
	К-4	-//-	0,306±5,47	10	35	98,23	31,35
	К-5	-//-	0,311±5,49	9	33	98,97	31,25
	К-6	-//-	0,301±5,22	18	52	98,76	35,11
	К-7	-//-	0,310±5,65	15	34	99,05	30,24

Сўнгра аралаштиргичга натрий гидрокарбонатдан бошқа барча ингредиентлар солиниб яхшилаб аралаштирилади. Тозаланган сув билан намланиб донадорланади ва гранулят 0,2 - 0,5% намликкача 40-55^0 С ҳароратда қуритилиб, 1200 мкм элакдан эланади. Натрий гидрокарбонат ва антифрикцион моддалар билан аралаштирилиб упаланади. Ҳосил бўлган массани хона намлиги 5-20% бўлгани ҳолида прессланади. Прессланш 50-180 МПа босимда, 9 мм диаметрли пуансонларда олиб борилади. Таблеткалар жигар рангли, ҳолдор, қаттиқлиги 57 Н, парчаланиши (эрувчанлиги) 8 дақиқа эканлиги кузатилди.

Диссертациянинг тўртинчи боби **«Циклооксигеназа-2 ингибиторлари асосида яллиғланишга қарши дори препаратларини яратиш»** деб номланиб, «Ниме-S», «Нимзон» таблеткаларини ва «Целнинцил» «Мелоктонин» капсулалари технологияларини яратиш борасидаги тадқиқотлар, уларнинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари келтирилган. Тадқиқотлар йигирмадан ортиқ таркибларда олиб борилди. Таркиб танлашда юқоридаги ёрдамчи моддалар алоҳида ва биргаликда

қўлланилди.

4-жадвалда тавсия қилинаётган, «Ниме-S» ва «Нимзон» таблеткаларнинг 5 тадан такриблари келтирилди.

4-жадвал

«Ниме-S» ва «Нимзон» таблеткалари учун таркиблар композицияси

Ингредиентлар	Композициялар									
	«Ниме-S» таблеткалари					«Нимзон» таблеткалари				
	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5
Нимесулид	**0,1**	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	**0,1**	0,1	0,1
Дифенгидрамин	**0,02**	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	**0,02**	0,02	0,02
Толперизон						0,05	0,05	**0,05**	0,05	0,05
Сахароза		0,025	0,032							0,034
Лактоза моногидрат	**0,164**	0,032			0,082	0,034	0,072			
Глюкоза		0,025	0,050	0,082					0,034	
Жўҳори крахмали		0,048					0,055			0,093
Картошка крахмали	**0,095**		0,048		0,050	0,093		**0,022**	0,093	
МКЦ				0,098				**0,045**		
ПВП					0,048			**0,040**		
Стеарин кислотаси				0,003						
Кальций стеарати	**0,003**	0,003	0,003		0,003	0,003	0,003	**0,003**	0,003	0,003
Ўртача оғирлик	**0,3**	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	**0,3**	0,3	0,3

Олинган таблеткаларнинг қуйидаги сифат кўрсаткичлари ўрганилди: ташқи кўриниши, ўртача оғирлик ва ундан четланиш, парчаланиш, синишга ва ишқаланишга бўлган қаттиқлик, таблетка баландлигининг диаметрига нисбати. Олинган натижалар 5-жадвалда келтирилди.

5-жадвалда келтирилишича, турли композициялардан олинган «Ниме-S» таблеткалари учун К-1 таркиб ва «Нимзон» таблеткалари учун эса К-3 таркиб сифат кўрсаткичлари бўйича талабга жавоб берди.

Олиб борилган тадқиқотлар асосида «Ниме-S» таблеткалари учун танлаб олинган К-1 таркиб бўйича олиниш технологияси қуйидагилардан

иборат: керакли миқдордаги биофаол моддалар олиниб, майдаланади. Барча ёрдамчи моддалар (кальций стеаратидан ташқари) тешигининг диаметри 150 мкм бўлган элакдан эланади, аралаштирилади, 2% крахмал клейстери билан намланади. Такроран тешигининг диаметри 1000 мкм бўлган элакдан ўтказилади ва 40-50^{0}С ҳароратда муайян намликкача қуритилади. Олинган гранулалар кальций стеарати ва крахмал аралашмаси билан упаланади.

5-жадвал

Тавсия этилаётган «Ниме - S» ва «Нимзон» таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

Таблетка	Композиция-лар	Ташқи кўриниши	Ўртача оғирлик ва ундан четланиш, г	Парчаланув-чанлик, дақ.	Синишга бўлган қаттиқлик, Н	Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, %	Таблетка баландлигини диаметрига нисбати, %
«Ниме – S»	**К-1**	Оқиш крем рангли, ҳидсиз, цилиндрик шаклли, таблеткалар	0,302±4,49	10	62	98,88	37,78
	К-2	-//-	0,301±4,69	15	60	98,56	37,98
	К-3	-//-	0,302±4,55	17	59	99,35	38,00
	К-4	-//-	0,301±4,78	19	61	98,99	37,99
	К-5	-//-	0,302±4,57	20	60	99,18	38,90
«Нимзон»	К-1	Оқ рангли, ҳидсиз, цилиндрик шаклли, таблеткалар	0,292±3,25	14	54	99,46	37,32
	К-2	-//-	0,310±4,21	18	57	98,35	38,22
	К-3	**-//-**	0,299±3,95	11	65	99,15	37,55
	К-4	-//-	0,294±5,35	22	61	98,43	34,25
	К-5	-//-	0,304±3,43	19	59	99,51	36,98

Олиб борилган тадқиқотлар асосида танлаб олинган «Нимзон» таблеткаларини К-1 таркиб бўйича олиниш технологияси қуйидагилардан иборат: керакли миқдордаги биофаол моддалар олиниб майдаланади ва аралаштирилади. Барча ёрдамчи моддалар (кальций стеаратидан ташқари) тешиклар диаметри 150 мкм бўлган элакдан эланади, аралаштирилади, 2% поливинилпиролидон эритмаси билан намланади ва тешигининг диаметри 1000 мкм бўлган элакдан ўтказилади. Сўнг 40-50^{0}С ҳароратда муайян қолдиқ намликкача қуритилади. Олинган гранулалар кальций стеарати ва крахмал аралашмаси билан упаланади. «Ниме-S» ва «Нимзон» таблеткалари ўртача оғирлиги 0,3 г қилиб диаметри 9 мм бўлган қолипларда 150-180 МПа босим остида прессланади.

Ушбу бобда яллиғланишга қарши кучли таъсирга эга НЯҚП асосида ишлаб чиқилган капсула шаклидаги комбинирланган препаратнинг технологиясини танлаш борасидаги тадқиқотлар ҳам келтирилди.

Инновацион хусусиятга эга бўлган целекоксиб, мелотанин и ацетилсалицил кислотаси композицияси асосида комбинирланган масса яратилиб, шартли равишда «Целнинцил» деб номланди. Шунингдек, мелоксикам ва мелатонин композицияси асосида капсула массаси яратилиб шартли равишда «Мелоктонин» деб номланди. Муайян таркиб танлаш мақсадида уч омилли «3×4» биринчи тартибли симметрик бўлинган режа ёрдамидан фойдаландик. Тадқиқотларни олиб боришда дастлаб тўлдирувчи моддалар компонентлари (А), боғловчи моддалар тури (В) ва антифрикцион моддалар тури (С) танлаб олинди.

6-жадвал

Капсула таркибидаги ёрдамчи моддаларни танлашда лотин квадрати параметрлари

Тўлдирувчилар А	Боғловчилар В	Антифрикцион моддалар С
A_1 (Крахмал+лактоза+МКЦ) A_2 (Крахмал+лактоза+ магний оксиди) A_3 (Крахмал +лактоза) A_4(Крахмал++лактоза+МКЦ)	B_1-5% крахмал клейстери B_2-5% ПВП эритмаси B_3- этил спирти B_4- тозаланган сув	C_1- тальк C_2- кальций стеарати C_3- магний стеарати C_4 - стеарин кисотаси

Дастлабки тадқиқотларда олинган хом ашёлардан капсула массасини тайёрлашда юқорида келтирилган натижаларга асосланиб нам донадорлаш усулидан фойдаландик. Тадқиқотларда «Целнинцил» капсуласи учун боғловчи моддани массага бир неча усулда қўшиб ўргандик ва массани иккига бўлиб, донадорлаб капсула массасининг парчаланиш вақтини талабга жавоб беришига эришдик. «Мелоктонин» капсуласини олишда боғловчи модда бирданига қўшилиб керакли натижаларга эришдик.

Олинган натижалар юқоридаги 6-жадвалда келтирилди.

Олинган натижаларда Фишернинг F-критериясида текширилди. Бунда ўртача қиймат М ва стандарт хатолик, яъни хулоса хатолиги таҳминан 5% дан ошмаслиги кузатилди ($p<0,05$). Олинган тадқиқот натижалар қуйдагиларни намоён қилди: тавсия этилаётган капсулаларнинг парчаланиши кўрсаткичига А-омил, яъни А- тўлдирувчи тури, В омил – боғловчи моддалар тўғридан-тўғри таъсир кўрсатади. С-омил (антифрикцион моддалар) таъсир кўрсатмаслиги кузатилди.

Юқоридаги омилларнинг тавсия этилаётган капсулалар парчаланишига таъсири эса қуйидагича намоён бўлди: «Целнинцил» капсулалари учун КА = 56,69%, КВ = 25,60%, КС = 7,09% ҳамда «Мелоктонин» капсулалари учун эса қуйидагича намоён бўлди: КА = 49,91%, КВ = 17,87%, КС = 6,11% , умумий қилиб олинганда назорат қилинадиган омиллар таъсири К = 89,39% ҳамда К = 91,25% ва тадқиқот хатолиги Кп = 10,60% ҳамда Кп = 9,46% ни мос равишда ташкил этди.

Назорат қилинмайдиган омиллар таъсири ўлчашда бўладиган хатоликлар ҳисобига ҳам амалда учраб туради. С омилининг таъсири

(антифрикцион моддалар) ҳар иккала капсуланинг ўрганилаётган кўрсаткичларига деярли таъсир кўрсатмаслиги кузатилди ($p > 0,05$). Тадқиқотларда «Целнинцил» капсулаларида деярли барча ўрганилган таркибларда тўлдирувчи, боғловчи моддалар капсуланинг эриш кўрсаткичи бўйича салбий натижалар намоён қилганини ва фақат 16-таркибдаги композиция парчаланиш вақтининг талаб даражасида эканлигини кўрсатди.

«Мелоктонин» капсулаларида эса 5-таркибдаги композициянинг парчаланиш вақти талаб даражасида эканлигини кўрсатди.

Олинган натижалар 7- (А ва Б) жадвалда келтирилди.

7-жадвал

«Целнинцил» ва «Мелоктонин» капсулалари сифатига тўлдирувчи, боғловчи моддалар ва антифрикцион моддалар таъсирини ўрганиш натижалари

А	Тадқиқот рақами	Омиллар			Ўрганилаётган кўрсаткичлар	
		A	B	C	Y_1 ($К_{ўрт.оғ.,\%}$)	Y_2 ($К_{парч.дақ.}$)
«Целнинцил» капсулалари учун	1	A_1	B_1	C_1	0,490±4,23	25
	2	A_1	B_1	C_1	0,503±3,56	21
	3	A_1	B_1	C_1	0,504±3,22	29
	4	A_1	B_1	C_1	0,502±4,43	26
	5	A_2	B_2	C_2	0,503±3,58	24
	6	A_2	B_2	C_2	0,503±3,25	21
	7	A_2	B_2	C_2	0,504±3,78	24
	8	A_2	B_2	C_2	0,490±3,46	27
	9	A_3	B_3	C_3	0,504±4,23	22
	10	A_3	B_3	C_3	0,503±3,76	23
	11	A_3	B_3	C_3	0,503±3,65	21
	12	A_3	B_3	C_3	0,502±3,78	26
	13	A_4	B_4	C_4	0,504±4,15	21
	14	A_4	B_4	C_4	0,491±3,69	23
	15	A_4	B_4	C_4	0,504±3,55	22
	16	A_4	B_4	C_4	0,499±3,77	11
Б						
«Мелоктонин» капсулалари учун	1	A_1	B_1	C_1	0,290±3,43	18
	2	A_1	B_1	C_1	0,303±2,11	20
	3	A_1	B_1	C_1	0,304±1,87	21
	4	A_1	B_1	C_1	0,302±3,43	16
	5	A_2	B_2	C_2	0,303±3,65	22
	6	A_2	B_2	C_2	0,303±4,11	18
	7	A_2	B_2	C_2	0,304±3,35	9
	8	A_2	B_2	C_2	0,290±3,65	17
	9	A_3	B_3	C_3	0,304±3,22	21
	10	A_3	B_3	C_3	0,303±3,15	20
	11	A_3	B_3	C_3	0,303±3,87	19
	12	A_3	B_3	C_3	0,302±3,14	16
	13	A_4	B_4	C_4	0,304±3,23	17
	14	A_4	B_4	C_4	0,298±4,77	21
	15	A_4	B_4	C_4	0,304±3,16	19
	16	A_4	B_4	C_4	0,299±4,15	19

Ўрганилаётган кўрсаткичлардан «Целнинцил» капсулаларида ўртача оғирлик ва ундан четланиш фоизлари талаб даражасида эканлиги ва «Мелоктонин» капсулаларида эса талаб даражаси чегарасида турганлиги кузатилди.

Шундай қилиб, тавсия этилаётган капсулалар сифатига омиллардан тўлдирувчилар ва боғловчи моддалар таъсир кўрсатган бўлса, капсула ўртача оғирлиги ва ундан четланишга ҳамда парчаланишига антифрикцион моддалар жуда оз миқдорда таъсир кўрсатгани кузатилди.

Тадқиқот учун олинган таркиблардан бир-бирига яқин натижалар кўрсатган 5 таркиб 8-жадвалда келтирилди.

8-жадвал

«Целнинцил» ва «Мелоктонин» капсулалари учун ўрганилган модель таркиблар

Ингредиентлар	Модель композициялар, г									
	“Целнинцил”капсулалари					“Мелоктанин” капсулалари				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Целекоксиб	0,200	0,200	**0,200**	0,200	0,200	-	-	-	-	-
Мелотанин	0,003	0,003	**0,003**	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	**0,003**
Ацетилсалицил кислотаси	0,025	0,025	**0,025**	0,025	0,025	-	-	-	-	-
Мелоксикам	-	-	-	-	-	0,015	0,015	0,015	0,015	**0,015**
Лактоза	0,079	0,098	**0,097**	0,068	0,125	-	0,077	0,073	0,095	**0,073**
МКЦ	0,071	0,064	**0,095**	0,120	0,096	0,084	0,080	-	0,077	**0,084**
Магний оксиди	-	0,070	-	-	-	0,073	-	0,084	-	-
Аэросил	0,050	-	-	0,044	-	0,047	-	-	0,060	-
ПВП	-	-	**0,075**	-	0,046	-	0,063	0,075	-	**0,075**
Картошка крахмали	0,042	0,035	-	0,035	-	-	-	-	0,047	-
Жўҳори крахмали	0,025	-	**0,005**	-	-	0,075	0,059	0,047	-	**0,047**
Кальций стеарати	-	-	-	0,005	0,005	-	-	-	-	-
Магний стеарати	0,005	0,005	-	-	-	-	0,003	-	0,003	**0,003**
Стеарин кислотаси	-	-	-	-	-	0,003	-	-	-	-
Тальк	-	-	-	-	-	-	-	0,003	-	-
Ўртача масса, г	0,500	0,500	**0,500**	0,500	0,500	0,300	0,300	0,300	0,300	**0,300**

Олиб борилган тадқиқотларда боғловчи моддалар капсула массасига бир неча усулда киритилди. Бунинг учун 1-3 таркибларга барча миқдор боғловчи моддалар бирданига қўшилди. № 4-5 таркибларга эса боғловчи модда бўлиб қўшилди.

Тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб, «Целнинцил» капсулалари учун 3-таркибли капсулалар ва «Мелоктонин» учун эса 5-таркибли капсулалар талабларга жавоб берганлиги кузатилди ва бу таркиблар кейинги тадқиқотлар учун танлаб олинди.

Бу таркибда олинган «Целнинцил» капсулалар парчаланиш вақтининг талаб даражасида эканлиги, қолаверса иқтисодий жиҳатдан самарадор ва топилиши осон тозаланган сув билан донадорлаш мумкинлиги билан аҳамият

касб этди. «Мелоктонин» учун эса 5% крахмал клейстерининг мақсадга мувофиқлиги аниқланди.

Кейинги босқич тадқиқотлар муайян ўлчамли капсула танлаб олишга бағишланди ва натижаларга асосан «Целнинцил» капсуласи учун №0 ва №1 капсулалардан фойдаланишимиз мақсадга мувофиқ деб топилди. «Мелоктонин» капсулалари учун эса капсула массасининг эгаллаган ҳажмидан келиб чиқиб №3 капсулалардан фойдаланиш тавсия этилди.

Капсулаларнинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижалари 9-жадвалда келтирилди.

9-жадвал

«Целнинцил» ва «Мелоктонин» капсуласини сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

Капсула номи	Таркиблар	Ташқи кўриниши	Ўртача оғирлик ва ва ундан четланиш,г,%	Капсуланинг парчаланиши, дақ.	Капсуланинг эриши,%
«Целнинцил»	А-1	№1 ўлчамли, оқ рангли желатина капсулалари, капсула ичига оқ ёки крем рангли, ўзига хос ҳидли кукун солинган	0,501±3,25	18	91,22
	А-2	-//-	0,500±3,46	21	95,91
	А-3	-//-	0,501±2,43	15	98,44
	А-4	-//-	0,502±2,65	22	92,56
	А-5	-//-	0,499±2,74	20	94,15
«Мелоктонин»	А-1	№3 ўлчамли, оқ рангли желатина капсулалари, капсула ичига оқ ёки оч сариқ рангли, ўзига хос ҳидли кукун солинган	0,299±4,26	26	91,43
	А-2	-//-	0,300±4,52	21	94,65
	А-3	-//-	0,299±4,25	24	96,54
	А-4	-//-	0,301±4,68	20	93,99
	А-5	-//-	0,302±4,76	16	98,11

Юқоридагилардан келиб чиқиб кейинги тадқиқотларга «Целнинцил» капсуласига А-3 ва «Мелоктонин» капсуласига А-5 композицион таркиб танлаб олинди ҳамда кейинги тадқиқотлар шу таркибларда олинган капсулаларда давом эттирилди. Ушбу бобда тавсия этилаётган препаратларнинг миқдорий таҳлил усуллари ҳам келтирилди.

Диссертациянинг бешинчи боби **«Тавсия этилаётган препаратларнинг биофармацевтик хоссаларини ўрганиш»** деб номланиб, шу йўналишда олиб борилган тадқиқот натижалари келтирилди. Жумладан,

технологияси ишлаб чиқилган тавсия этилаётган таблеткаларнинг биофармацевтик хоссаларини in vitro усулида ўрганилган.

Тадқиқотлар in vitro усулида XI ДФ сида келтирилган усул «Айланма кажава» дан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди. Тадқиқотларда нейтрал муҳит сифатида тозаланган сувдан, кислотали муҳит сифатида 0,1н водород хлорид эритмасидан ва ишқорий муҳит сифатида 0,1н натрий гидроксид эритмасидан фойдаланилди ва уларнинг тавсия этилаётган препаратларнинг таркибидаги биофаол моддаларни эриш тезлигига таъсири ўрганилди. Олиб борилган тадқиқотларда эритувчи муҳит ҳажми 500 -1000 мл қилиб олинди.

10-жадвалда тавсия этилаётган препаратлардан таъсир этувчи моддаларни ажралиб чиқишига pH муҳитнинг таъсирини ўрганиш натижалари келтирилди.

10- жадвал

Тавсия этилаётган таблеткалардан таъсир этувчи моддаларни ажралиб чиқишига pH муҳитнинг таъсирини ўрганиш натижалари

Тавсия этилаётган препаратлар ва уларнинг таъсир этувчи ингредиентлари	Ўрганилган муҳитлар, pH											
	М нейтрал			М кислотали			М ишқорий			М фосфат буферли		
	Вақт, дақиқа											
	15	30	45	15	30	45	15	30	45	15	30	45
Таблеткалар:	Концентрация, %											
«Теркорбин»:												
а) алколоидлар	42	52	**79**	43	53	52	29	42	59	32	49	64
б)аскорбин кислотаси	49	58	**85**	31	47	49	31	44	62	41	55	71
«Алтебин»:												
а) моносахаридлар	36	57	**81**	35	46	68	32	43	59	34	57	72
б)аскорбин кислотаси	39	68	**88**	28	57	72	31	39	52	32	49	70
«Ниме-S»:												
а) нимесулид	38	47	**78**	35	47	71	32	41	59	32	47	61
б) дифенгидрамин	31	55	**89**	32	49	69	36	43	60	36	49	68
«Нимзон»:												
а) нимесулид	35	48	**84**	32	43	58	36	51	64	36	48	65
б) толперизон	33	39	**81**	37	48	63	32	54	62	33	45	62
Капсулалар:												
«Целнинцил»:												
а) целекоксиб	33	45	**79**	32	49	64	34	51	67	32	45	68
б) ацетилсалицил кислотаси	36	38	**82**	35	53	71	32	49	60	33	47	73
в) мелатонин												
«Мелоктонин»:												
а) мелоксикам	35	51	**87**	36	55	67	35	49	60	36	47	59
б) мелатонин	38	47	**84**	31	49	60	37	51	65	35	44	51

Олинган натижалардан кўриниб турибдики, тавсия этилаётган таблеткалар эриш тезлигига эритувчи муҳит тўғридан-тўғри таъсир кўрсатади.

Қаттиқ шаклдаги препаратларнинг эрувчанлик тестини ишлаб чиқишда кажаванинг айланиш тезлигини катта аҳамиятга эга. Буни ҳисобга олган ҳолда, таъсир этувчи модданинг ажралиб чиқишига кажаванинг айланиш тезлигини (50, 100, 150 и 200 ай/дақ) таъсири ўрганилди.

Олинган натижалар 11-жадвалда келтирилди.

11-жадвал

Тавсия этилаётган препаратлар таъсир этувчи моддаларининг ажралиб чиқишига айланма кажава тезлигининг таъсири

Тавсия этилаётган препаратлар ва уларнинг таъсир этувчи ингредиентлари	Айланма кажава тезлиги, ай/дақ.											
	T_{50}			T_{100}			T_{150}			T_{200}		
	Вақт, дақиқа											
	15	30	45	15	30	45	15	30	45	15	30	45
Таблеткалар:	Концентрация, %											
«Теркорбин»:												
а) алколоидлар	42	52	79	**33**	**52**	**82**	29	42	59	32	49	64
б)аскорбин кислотаси	49	58	85	**35**	**54**	**86**	31	44	62	41	55	71
«Алтебин»:												
а) моносахаридлар	36	57	81	**33**	**49**	**78**	32	43	59	34	57	72
б)аскорбин кислотаси	39	68	88	**36**	**52**	**81**	31	39	52	32	49	70
«Ниме-S»:												
а) нимесулид	38	47	78	35	47	71	**37**	**56**	**87**	32	47	61
б) дифенгидрамин	31	55	89	32	49	69	**39**	**61**	**91**	36	49	68
«Нимзон»:												
а) нимесулид	35	48	84	32	43	58	**37**	**58**	**89**	36	48	65
б) толперизон	33	39	81	37	48	63	**34**	**54**	**83**	33	45	62
Капсулалар:												
«Целнинцил»:												
а) целекоксиб	33	45	79	**36**	**54**	**83**	34	51	67	32	45	68
б) ацетилсалицил кислотаси	36	38	82	**37**	**57**	**81**	32	49	60	33	47	73
в) мелатонин												
«Мелоктонин»:												
а) мелоксикам	35	51	87	**32**	**57**	**79**	35	49	60	36	47	59
б) мелатонин	38	47	84	**35**	**47**	**83**	37	51	65	35	44	51

Жадвалдаги кўрсаткичлардан кўриниб турибдики, тавсия этилаётган таблеткаларнинг эриш тезлигига айланма кажаванинг айланиш тезлиги тўғридан-тўғри ўз таъсирини кўрсатади. Олинган натижалар асосида «Теркорбин», «Алтебин», «Ниме-S» ва «Нимзон» таблеткалари учун ҳамда «Мелоктонин» капсулалари учун тозаланган сув ва эритувчи муҳит ҳажми 500 мл қилиб танлаб олинди. «Целнинцил» капсулалари учун эса тозаланган сув ва эритувчи муҳит ҳажми 1000 мл қилиб танлаб олинди.

Шунингдек, тавсия этилаётган «Теркорбин», «Алтебин» таблеткалари

ва «Целнинцил» ҳамда «Мелоктонин» капсулалари учун айланма кажаванинг айланиш тезлиги дақиқасига 100, ҳамда «Ниме-S», «Нимзон» таблеткалари учун - 150 деб белгиланди.

Диссертациянинг олтинчи боби **«Тавсия этилаётган препаратларнинг турғунлиги ва сақлаш шароитини ўрганиш»** деб номланган. Ушбу тадқиқотлар табиий усулда хона ҳароратида (20±2^{0}C) ва «тезлаштирилган эскиртириш" усулида олиб борилди. «Тезлаштирилган эскиртириш» усулида тадқиқотлар И-42-2-82 йўриқномаси асосида 40^{0}C-60^{0}C ҳароратда олиб борилди. Тавсия этилаётган таблеткалар табиий усулда ва «тезлаштирилган эскиртириш» усулида турғунлиги ўрганилганлиги натижаларидан келиб чиқиб, барча қадоқларда «Антигриппин-Ш», «Теркорбин» ва «Алтебин» таблеткаларининг турғунлиги 2 йил, «Ниме-S» ва «Нимзон» таблеткаларининг турғунлиги 3 йил, шунингдек «Целнинцил» ва «Мелоктонин» капсулаларининг турғунлиги 4 йил деб белгиланди ва меъёрий техник ҳужжатларда ўз аксини топди.

ХУЛОСАЛАР

1. Назарий ва амалий тадқиқотлар асосида Ўзбекистон фармацевтика бозорини тез эрувчан, циклооксигеназа-2 ингибиторлари асосидаги яллиғланишга қарши препаратлар 2015-2019 йиллар бўйича қиёсий ўрганилиб, уларнинг асосан импорт эвазига маҳаллий бозорда эканлиги ва қисман маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан ишлаб чиқарилиши аниқланди. Ушбу дори воситалар мамлакатимизга олиб кирилиши йиллар бўйича камайиб бораётганини ҳамда талабнинг ортиб бораётганини эътиборга олиб бу препаратларни яратиш ва ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш долзарб эканлиги аниқланди ҳамда тадқиқотлар учун объектлар танлаб олинди.

2. «Антигриппин-Ш», «Теркорбин» ва «Алтебин» тез эрувчан таблеткаларининг илмий асосланган муайян таркиби, рационал технологияси ва таҳлил усуллари тавсия этилди.

3. Илк бор циклооксигеназа ингибитори асосидаги «Ниме-S» ва «Нимзон» комбинирланган таблеткаларнинг ва «Целнинцил», «Мелоктонин» капсулаларининг илмий асосланган таркиби, технологияси ва таҳлил усуллари тавсия этилди.

4. in vitro тажрибаларида ўтказилган биофармацевтик тадқиқотлар асосида тавсия этилган таблеткаларнинг фармакотехнологик хоссалари ўрганилди ва етарли биологик самарадорлиги исботланди.

5. Тавсия этилаётган препаратларнинг турғунлигини табиий ва «тезлаштирилган эскиртириш» усулларида ўрганиш натижаларидан келиб чиқиб, барча қадоқларда «Антигриппин-Ш», «Теркорбин» ва «Алтебин» таблеткаларининг турғунлиги 2 йил, «Ниме-S» ва «Нимзон» таблеткаларининг турғунлиги 3 йил, шунингдек «Целнинцил» ва «Мелоктонин» капсулаларининг турғунлиги 4 йил деб белгиланди ва меъёрий техник ҳужжатларда ўз аксини топди.

6. Тавсия этилаётган таблеткалар ва уларнинг таҳлил усуллари саноат миқёсида синовдан ўтказилиб, циклооксигеназа -2 ингибитори асосидаги яллиғланишга қарши «Ниме-S», муколитик таъсирга эга «Алтебин» таблеткалари учун МТҲ лар тасдиқланди ва маҳаллий ишлаб чиқариш фармацевтик корхонаси «SAMO» МЧЖ да ишлаб чиқарилиб амалиётга татбиқ этилди.

7. Циклооксигеназа-2 ингибитори асосидаги яллиғланишга қарши «Ниме-S», балғам кўчирувчи препаратлардан «Алтебин» таблеткалари учун саноат ишлаб чиқариш регламенти ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан тасдиқланди.

8. «Нимзон», «Теркорбин» таблеткалари ва «Целнинцил» ҳамда «Мелоктонин» капсулалари технологиялари ва таҳлил усуллари саноат миқёсида «SAMO» МЧЖ корхонасида синовдан ўтказилди ва уларни саноатда ишлаб чиқариш техник шарт-шароити тайёрланиб тасдиқланди.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.FAR.32.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ИЛХАМОВА НАРГИЗА БАХТИЯРОВНА

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ БЫСТРОРАСТВОРИМЫХ ТАБЛЕТОК И ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2

15.00.01 – технология лекарств

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК

Ташкент – 2020

Тема диссертации доктора наук зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.2.DSc/Far24

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.pharmi.uz) и Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:	**Назарова Зарифа Алимджановна** доктор фармацевтических наук, профессор
Официальные оппоненты:	**Зайнутдинов Хикматилла Суннатович** доктор фармацевтических наук, профессор
	Олимов Немат Каюмович доктор фармацевтических наук, профессор
	Сотимов Ғайрат Бахтиёрович доктор технических наук
Ведущая организация:	**Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. А.Султонова**

Защита диссертации состоится «30» 09 2020 года в 12⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSC.04/30.12.2019.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).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 5). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «16» 09 2020 года.

(Реестр протокола рассылки № 5 от «16» 09 2020 г.).

К.С.Ризаев
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н.

Ё.С.Кариева
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, д.ф.н., профессор

Ф.Ф.Урманова
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, д.ф.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Одной из основных задач мировой фармацевтической промышленности является создание новых лекарств и улучшение биофармацевтических свойств уже известных лекарств. В настоящее время в связи с увеличением количества инфекционных и хронических заболеваний, связанных с хроническим воспалением, проблема создания лекарств на основе местного сырья и их биоэффективных лекарственных форм очень актуальна.

В мире проводится ряд научных исследований по созданию инновационных составов и технологии лекарственных средств, современных и чувствительных методов стандартизации, а также организации промышленного производства на отечественных предприятиях. Исследования в этой области играют важную роль в решении экономических и социальных проблем, разработке новых инновационных технологий для производства быстрорастворимых противовоспалительных препаратов и индукторов циклооксигеназы-2 в фармацевтической промышленности, увеличивая долю импортозамещающих препаратов.

В процессе реформ, проводимых в фармацевтическом секторе республики, по развитию отечественной фармацевтической промышленности, в частности по созданию экспортоориентированных инновационных лекарственных препаратов, а также решению проблем импортозамещения путем внедрения на отечественное производство. В 4-м разделе стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан особое внимание уделено «дальнейшему ускоренному развитию фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений недорогими, эффективными и высококачественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения»[1]. В связи с этим, имеет важное значение дальнейшее развития фармацевтической промышленности, улучшение снабжения населения и медицинских учреждений недорогими, качественными лекарственными средствами и медикаментами, предотвращение необоснованного роста цен на лекарства.

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

[1] Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Данное научное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных исследований по теме диссертации[2]. Исследования по разработке технологии таблетированных лекарств и изучению их биофармацевтических аспектов проводились ведущими исследовательскими центрами и высшими учебными заведениями мира, включая Institute of Pharmaceutical Science (Индия), University of London, Cranmer Terrac (Великобритания), Institute of Pharmaceutical Sciences the University of Mississippi, Ohio University (США), Shinsung University, Institute Oriental Medicine (Корея), Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Российский университет дружбы народов, Пятигорскую фармацевтическую академию (Российская Федерация), Харьковский национальный фармацевтический университет (Украина), Ташкентский фармацевтиический институт (Ташкент).

В результате проведенных исследований в области разработки технологии быстрорастворимых таблеток, подбора состава, оценки качества, изучения стабильности твердых лекарственных форм на основе лекарственных растений, а также определения их эффективности с биофармацевтической точки зрения получен ряд научных результатов: определены фармакотехнологические особенности создания противовоспалительных препаратов на основе лекарственных растений (Institute Oriental Medicine, Корея); разработаны методы оптимизации композиционных и технологических процессов для получения таблетированной лекарственной формы (Institute of Pharmaceutical Sciences the University of Mississippi (США); созданы технологии производства ряда быстрорастворимых таблеток (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Пятигорская фармацевтическая академия, Российская Федерация); разработаны методы усовершенствования технологии таблетированных лекарственных форм (Харьковский национальный фармацевтический университет, Украина).

Во всем мире проводится ряд исследований по приоритетным направлениям в области биофармацевтических аспектов разработки препаратов в виде быстрорастворимых таблетированных форм и лекарственных средств на основе ингибиторов циклооксигеназы-2: разработка технологии лекарственных форм для различных фармакотерапевтических групп, совершенствование и оптимизация контроля качества, определение биофармацевтических параметров и установление сроков годности.

Степень изученности проблемы. Преимущество комбинированных препаратов стало основой для многочисленных исследований по их созданию. Важное значение имеют научные исследования узбекских ученых, таких как

[2] Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации оформлен на основании данных www.elsevar.com/locate/jethpharm, www.springerlink.com/content и др.

Махкамов С.М., Усуббаев М.У., Азизов У.М., Джалилов Х.К., Назарова З.А., Юнусова Х.М. по созданию комбинированных таблетированных лекарственных форм, совершенствовании существующих технологий и их внедрение в медицинскую практику.

С учетом фармакотехнологических аспектов научные исследования по совершенствованию и развитию таблеточных технологий проводятся в ведущих мировых исследовательских центрах и университетах, в том числе: Первом Московском государственном медицинском университете им. Сеченова И.М., Волгоградском государственном медицинском университете, Пятигорской фармацевтической академии, Национальном фармацевтическом университете Украины, Институте фармакологического образования и исследований (Индия), университете Wisconsin-Staut, Ohio State University, National Nutritional Foods Association, National Centre for complementery and alternative medicine (США), Pharmaceutical and Food safety Bureau (Япония), Robert Koch Institute, National Research Centre for Environment and Health, Institute of Epidemiology (Германия), Inha University, Shinsung University.

Научные исследования по разработке оптимального состава и технологии комбинированных и быстрорастворимых таблетированных лекарственных форм, относящихся к вышеприведенным группам, а также по изучению их фармакотехнологических аспектов запланированные в данной диссертационной работе еще не проводились.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование проводилось на основе плана научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка и совершенствование технологий лекарственных средств и изучение их качества и биофармацевтических характеристик».

Целью исследования является разработка оптимального состава и технологии лекарственных форм на основе быстрорастворимых таблеток и ингибиторов циклооксигеназы-2, а также определение их биофармацевтических аспектов.

Задачи исследования:

подбор состава и технологии противовоспалительных препаратов в форме таблеток и капсул на основе муколитических веществ и ингибиторов циклооксигеназы-2, изучение факторов, влияющих на качество готового продукта, и определение основных критериев технологии производства;

разработка методов количественного анализа действующих веществ полученных препаратов;

исследование биофармацевтических свойств методом in vitro таблеток и капсул, полученных по предлагаемому составу и технологии;

установление условий хранения и сроков годности рекомендуемых препаратов;

по результатам проведенных исследований подготовить нормативно-техническую документацию и предоставить в ГУП «Государственный центр

экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» с целью получения разрешения на производство и применение предлагаемых лекарственных препаратов в медицине.

Объектом исследования являются субстанции широко применяемых в медицинской практике противовоспалительных препаратов - парацетамола, аскорбиновой кислоты, дифенгидрамина, ацетилсалициловой кислоты, муколитических средств - сухого экстракта алтея лекарственного и ланцетного термопсиса, ингибиторов циклооксигеназы-2 - нимесулида, целекоксиба, мелоксикама и миорелаксанта - толперизона и гормонального средства - мелатонина, а также таблетированные лекарственные формы на их основе.

Предметом исследования является разработка состава, технологии и норм качества, стандартизация и установление сроков годности таблетированных и капсулированных лекарственных форм противовоспалительных, муколитических лекарственных средств и ингибиторов циклооксигеназы-2.

Методы исследования. В исследованиях использованы технологические, физические, физико-химические, биофармацевтические, фармакологические методы и современные компьютерные программы.

Научная новизна исследования заключается в следующем**:**

впервые разработаны состав и технология противовоспалительных быстрорастворимых таблеток «Антигриппин-Ш»;

разработан состав и технология растворимых таблеток «Теркорбин» и «Альтебин» муколитического действия;

разработаны состав и технология противовоспалительных таблеток «Ниме-S» и «Нимзон» на основе ингибиторов циклооксигеназы-2;

впервые разработаны состав и технология противовоспалительных капсул «Целнинцил» и «Мелоктонин» на основе ингибиторов циклооксигеназы-2;

на основе биофармацевтических исследований, проведенных в опытах in vitro изучены фармакотехнологические свойства рекомендованных таблеток и доказано, что они обладают достаточной биологической эффективностью;

разработаны рекомендуемые методы контроля качества и стандартизации таблеток и капсул, а также установлены их биодоступность, условия хранения и срок годности.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны противовоспалительные комбинированные таблетки «Антигриппин-Ш»;

созданы быстрорастворимые таблетки «Теркорбин» и «Алтебин» с муколитическим эффектом;

созданы таблетки «Ниме-S» и «Нимзон», а также капсулы «Целнинцил» и «Мелоктонин», являющиеся ингибиторами циклооксигеназы - 2;

разработаны и утверждены нормативные документы для таблеток «Ниме-S» и «Алтебин».

Достоверность результатов исследований. Полученные результаты исследования подверждены современным математическим статистическим анализом, а также физико-химическими, технологическими и биофармацевтическими испытаниями. Проведенные исследования апробированы в процессе опытно-промышленного производства.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования определяется разработкой оптимального состава и технологии быстрорастворимых таблеток противовоспалительного действия «Антигриппин-Ш» и таблеток муколитического действия «Теркорбин» и «Алтебин», а также таблеток «Ниме-S» и «Нимзон», капсул «Целнинцил» и «Мелоктонин» на основе ингибиторов циклооксигеназы-2;

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что на сегодняшний день отечественным фармацевтическим предприятием производятся таблетки «Ниме-S» и быстрорастворимые таблетки «Алтебин». Производство данных препаратов имеет социально-экономическое значение, а также данные препараты по биоактивности могут заменить импортируемые зарубежные препараты противовоспалительного действия и ингибиторы циклооксигеназы-2.

Внедрение результатов исследований. На основании научных результатов, полученных при установлении биофармацевтических аспектов приготовления препаратов на основе быстрорастворимых таблеток и ингибиторов циклооксигеназы-2:

на таблетки «Алтебин» Государственным унитарным предприятием «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена фармакопейная статья предприятия (ФСП 42 Уз-15745533-2166-2017). Утверждение данной фармакопейной статьи предприятия предоставило возможность производства лекарственного средства муколитического действия;

на таблетки «Ниме-S» Государственным унитарным предприятием «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена фармакопейная статья предприятия (ФСП 42 Уз15745533-3681-2019). Утверждение данной фармакопейной статьи предприятия предоставило возможность производства лекарственного средства противовоспалительного действия;

таблетки «Алтебин» под названием «Мукалтин» и таблетки «Ниме-S» под названием «Нимекс» зарегистрированы Государственным унитарным предприятием «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (удостоверения DV/M №01893/11/17 и №02739/08/19). Регистрация данных препаратов предоставила возможность их производства отечественными фармацевтическими предприятиями.

Промышленные регламенты на таблетки «Алтебин» и «Ниме-S» (ПР РУз 42-03873/0323-2016 и ПР 2072225-03-19) разработаны совместно с ООО «SAMO» и утверждены ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (письмо №8н-3/280 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 15 октября 2018 г). В результате утверждения данного документа обеспечена возможность разработки в надлежащем порядке нормативных документов и регистрация лекарственных средств муколитического действия и средств для лечения воспалительных заболеваний.

доклинические исследования таблеток «Алтебин» и «Ниме-S», проведены в «Государственном центре экспертизы и стандартизации лекарственных средств» МЗ РУз и «New Innovation Pharm Group», клинические исследования этих препаратов проведены в клинической больнице №1 г.Ташкента (письмо №8н-3/280 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 15 октября 2018 г, протокол фармакологического комитета ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» от 5 марта 2019 г.). В результате доказано муколитическое действие таблеток «Алтебин» и наличие противовоспалительного действия таблеток «Ниме-S», что предоставляет возможность лечения ряда патологий.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 18, в частности 11 международных и 7 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По результатам исследований настоящей диссертационной работы опубликовано 32 научные работы. Из них 14 статей в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов на соискание ученой степени доктора наук (DSc), 10 в отечественных и 4 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 199 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена степень изученности проблемы, научная новизна и практические результаты исследования, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, приведены сведения по внедрению результатов исследований в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации названной **“Современная концепция**

определения качества лекарственных препаратов” освещены теоретические и практические перспективы и современное состояние производства лекарств быстрорастворимых, а также на основе лекарственных растений и ингибиторов циклооксигеназы-2, прринципиальные аспекты их производства, рациональное использование препаратов на основе ингибитиров циклооксигеназы-2, факторы, влияющие на качество готовых лекарственных препаратов, современные аспекты оценки проблем по созданию противовоспалительных препаратов и ингибитиров циклооксигеназы-2.

Производство лекарственных препаратов является основой обеспечения населения лекарственными средствами, важные социально-экономические изменения и общие тенденции роста затрат в системе здравоохранения, направленные на создание новых форм лекарственных препаратов и усовершенствование существующих форм с учетом биофармацевтических показателей требуют современного эффективного отношения, что и освещено в данной главе.

Вторая глава диссертации названная «**Анализ быстрорастворимых таблеток и препаратов на основе ингибитиров циклооксигеназы-2 на фармацевтическом рынке Узбекистана**» посвящена анализу конъюнктуры рынка данных препаратов. В данных исследованиях проанализированы данные электронной базы «Drug Audit» и Государственного Реестра (2015-2019) по регистрации, объему производства и применения вышеуказанных препаратов в Республике Узбекистан. В исследованиях проведен сравнительный анализ производителей, сегмента лекарственных препаратов и конъюнктуры. В исследованиях был изучен отечественный фармацевтический рынок с использованием данных, приведенных в базе «Drug audit» за 2015, 2016, 2017, 2018 и 2019 гг, а также Государственного Реестра, в котором регистрируются фармацевтические препараты.

Исходя из результатов исследований, в нашей республике наблюдалось увеличение потребности в данных препаратах. На основании проведенного всестороннего комплексного анализа за первые три года изучаемого периода, т.е. за 2015, 2016 и 2017 гг, наблюдалась потребность в данных препаратах равная в среднем 19 432 415 упаковкам (654% потребителей). Каждые 6 человек из 10-ти считаются потенциальными потребителями данных лекарственных препаратов. Сегментный анализ лекарственных препаратов показал, что они в основном являются жидкими лекарствами, т.е. большая часть приходится на долю сиропов.

Результаты анализа за период, включенный в исследования, показал, что всего 4,3% от производства противовоспалительных лекарственных препаратов (твердые лекарственные формы) производится отечественными производственными предприятиями.

Наиболее широко применяемыми противовоспалительными лекарственными средствами являются нимесулид, диклофенак натрия, парацетамол, мелоксикам, аскорбиновая кислота, ацетилсалициловая кислота

и лекарственные препараты на их основе, за годы исследований их производство в нашей республике составило в среднем 4 122 465 упаковок. Также установлено, что эти показатели возрастали из года в год и они в основном приходятся на страны СНГ. При анализе отечественного фармацевтического рынка выявлено, что общая потребность в твердых лекарственных препаратах на основе нимесулида, ибупрофена, диклофенака, мелоксикама и парацетамола в среднем по республике составляет 3 435 327 упаковок. А при анализе отечественных производителей установлено, что на их долю в последние годы приходится 9,45%.

Помимо этого, выявлено, что лекарственные препараты на основе данных веществ, в основном являются препаратами производимыми производителями стран СНГ и зарубежных стран. Наблюдалось, что за иследованный период противовоспалительные препараты данных веществ встречались на отечественном фармацевтическом рынке как в виде монопрепаратов, так и комбинированных.

Сравнительное изучение полученных результатов анализа выявило следующее: доля противовоспалительных препаратов, ввозимых из зарубежных стран, составляет 32,11%, 47,29% из стран СНГ и только 10,80% из продукции отечественных производителей.

Эти цифры, в свою очередь, указывают на то, что существует потребительский спрос на эти лекарства и что производство этих лекарств отечественными производителями должно быть расширено, что, в свою очередь, предотвратит рост цен на эти лекарства на рынке.

Структура ассортимента противокашлевых и отхаркивающих препаратов, разрешенных к применению в Узбекистане, показала, что данная группа препаратов также встречается в комбинации с противовоспалительными препаратами.

Отхаркивающие препараты группы С, в свою очкередь, подразделяются на группы отхаркивающих (СА) и отхаркивающие средства - муколитики (СВ). В целом, эта группа лекарств занимает 60% местного фармацевтического рынка.

Противокашлевые средства группы D также делятся на две группы: противокашлевые средства центрального действия - 28,1% (DA) и периферические противокашлевые средства - 31,8 (DB). Противокашлевые средства группы F (5,9%) в сочетании с отхаркивающими средствами встречаются в следующих группах: комбинации производных опия с отхаркивающими средствами 1,4% (FA), комбинации противокашлевых средств с отхаркивающими средствами 4,4% (R05FB) и остальные комбинированные агенты, используемые при воспалительных заболеваниях, составляют 2,9% (R05X).

Что касается торгового названия, наше исследование показало, что отхаркивающие средства группы С представлены 146 наименованиями (61,1%), отхаркивающие препараты группы СА - 80 (33,5%) и отхаркивающие-муколитики группы СВ - 66 (14%). Противокашлевые средства группы D

продаются под 53 торговыми наименованиями (21,9%),: противокашлевые средства центрального действия группы DA под 24 наименованиями (9,9%) и периферические противокашлевые средства группы ДВ под 7 наименованиями (2,9%). Установлено, что противокашлевые средства группы F в сочетании с отхаркивающими средствами встречаются и продаются под 35 торговыми наименованиями (15,4%), производные опия в сочетании с отхаркивающими средствами в группе FA - под 3 (1,2%), комбинация противокашлевых лекарств с отхаркивающими средствами в группе R05FB – под 8 (3 3%), а оставшиеся комбинированные средства, используемые при простуде из группе R05X - под 6 наименованиями (2,6%).

В результате изучения структуры ассортимента противокашлевых и отхаркивающих препаратов, разрешенных к применению на территории Узбекистана, было установлено, что они встречаются и продаются под 242 торговыми наименованиями (100%).

Ассортиментный анализ показывает, что в структуре лекарств от кашля и отхаркивающих средств в 2015-2019 гг. лидируют жидкие препараты.

Результаты показали, что в исследуемые годы общее количество твердых лекарственных препаратов составляло 41,9%, в том числе таблеток 38%, пастилок 15,4%, гранул 3,5%, порошков 2,6% и драже 0,8%.

Из общего количества жидких препаратов: капли составляют 6,6%, растворы для инъекций - 3,1%, растворы для ингаляций - 1,8%, экстракты - 1,8%, эмульсии - 0,8% и эликсиры - 0,5%.

Среди мягких лекарственных форм мази состав 1,3%. Другие лекарственные формы составляют 6,2% отечественного фармацевтического рынка. В частности, лекарственные перпараты, полученные из природного сырья составляют 4%, а сборы - 2,1%.

Препараты этой группы также встречаются в сочетании с противовоспалительными препаратами. Отхаркивающие средства группы C включают в себя 136, отхаркивающие средств группы CA, в общей сложности 135, и отхаркивающие средств-муколитики (CB) - 30 препаратов. Противокашлевые средства группы D представлены в общей сложности 5 препаратами, центральные противокашлевые препараты (DA) - 20, а периферические противокашлевые препараты (DB) - 33 препаратами.

Комбинированные препараты (противокашлевое + отхаркивающее) составили в общей сложности 87,9%, а комбинированные противокашлевые препараты - 60%.

За годы исследований отечественными производителями разработаны и доведены до потребителей 58,5% сиропов, 49,8% таблеток и других лекарств. Показано, что сиропы являются лидерами среди всех лекарств, за ними следуют таблетки и инъекционные лекарственные формы. На капсулированые препараты приходится 11,3%.

Последующее исследование было сосредоточено на анализе импортеров отхаркивающих препаратов для отечественного фармацевтического рынка.

Результаты показывают, что количество отхаркивающих средств,

импортируемых из стран СНГ, меняется из года в год. Если в 2017 году показатель составлял 38,5%, а в последующие годы он равнялся 27,1% и 49,3% соответственно. Далее идут зарубежные, а затем отечественные производители. Если в 2017 году из зарубежных стран было импортировано 20%, то в в 2018 году - 18,2%, а в 2019 году - 14,6%.

Наряду с этим доля отечественных производителей на отечественном фармацевтическом рынке показала следующие цифры: в 2017 году доля отхаркивающих препаратов отечественных производителей составила 9,6%, в 2018 году - 17,8% и в 2019 году - 15,4%. Эти показатели, в свою очередь, указывают на то, что на данные препараты имеется спрос потребителей, и что доля производства отечественных производителей должна быть увеличена.

Исследование показало, что рынок быстрорастворимых противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы в 2015-2019 годах состоял в основном из импортных лекарственных средств и частично из препаратов, произведенных отечественными производителями.

Таким образом, анализ отхаркивающих препаратов на местном фармацевтическом рынке показал необходимость расширение их ассортимента и локализацию производства.

В третьей главе диссертации, названной **«Исследования в области создания технологии быстрорастворимых противовоспалительных таблеток»**, приведены результаты изучения основных критериев подбора состава и технологии новых противоововоспалительных препаратов, создаваемых в форме быстрорастворимых таблеток; результаты исследования в области подбора оптимального состава и технологии быстрорастворимых таблеток «Антигриппин-Ш», а также таблеток отхаркивающего и муколитического действия; приведены результаты исследований в области качественного и количественного определения предлагаемых таблеток.

В таблице 1 приведены семь композиций, близкие по количеству и виду использованных вспомогательных веществ.

С целью разработки технологии быстрорастворимых таблеток «Антигриппин-Ш» очередные исследования были посвящены изучению технологических свойств субстанций, входящих в его состав, а также кинетике смешивания субстанций в зависимости от метода гранулирования и созданию оптимальной технологии увлажнения.

При подборе состава были использованы следующие активные и вспомогательные вещества: рутин, аскорбиновая кислота, ацетилсалициловая кислота, дифенгидрамин, парацетамол, винная кислота, лимонная кислота (моногидрат, ангидрид), яблочная кислота, янтарная кислота, натрия гидрокарбонат, натрия карбонат, натрия цитрат, поливинилпирролидон (ПВП), крахмал, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ).

В исследованиях было изучено влияние вспомогательных веществ на распадаемость образцов предлагаемых быстрорастворимых таблеток.

При этом для увлажнения таблеток использовали ряд вспомогательных веществ широко применяемых на сегодняшний день в практической

фармации. На следующем этапе исследований изучали технологические свойства составов по вышеприведенным композициям. Технологические свойств изучали согласно методикам, приведенным в ГФ XI и соотвествующей НД. Полученные данные показывают, что композиции по 7-ми составам проявили положительные показатели.

Таблица 1

Композиции составов быстрорастворимых таблеток «Антигриппин-Ш»

Ингредиенты	Быстрорастворимые таблтеки “Антигриппин-Ш”						
	Композиции						
	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5	К-6	К-7
Парацетомол	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	**0,25**
Дифенгидрамин	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	**0,01**
Аскорбиновая кислота	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	**0,10**
Рутин	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	**0,01**
Натрия цитрат (безводный)	0,180	0,180	0,180	0,180	0,180	0,180	**0,180**
Лимонная кислота				1,028	1,028	1,028	**1,028**
Винная кислота	1,028		1,028				
Яблочная кислота		1,028					
Натрия гидрокарбонат	0,926	0,926					**0,926**
Натрия карбонат						0,926	
Натрия гидрокарбонат Натрия карбонат (1:1)			0,926		0,926		
Калия гидрокарбонат				0,926			
Поливинилпирро-лидон							
Кальция стеарат	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026	**0,026**
Средняя масса	2,58	2,58	2,58	2,58	2,58	2,58	**2,58**

Результаты исследований показали, что положительными показателями обладала композиция по 7-му составу.

Наблюдались позитивные параметры таких показателей как насыпная плотность (730,19 кг/м^3), сыпучесть (7,1*10^{-3} кг/с), угол естественного откоса (32 градуса), коэффициент прессуемости (1,15), коэффициент уплотняемости (2,6).

Таким образом, в результате всесторонних исследований был выбран состав и приведен в таблице 2.

Таблица 2

Результаты исследования качества быстрорастворимых таблеток «Антигриппин-Ш», полученных по предлагаемой технологии

Наименование таблетки	Композиции	Внешний вид	Средняя масса и откло-нения от нее, г	Распа-даемость, мин	Проч-ность на излом, Н	Проч-ность на истира-ние, %	Отноше-ние высоты таблетки к диаметру, %	Значе-ние pH раст-вора
«Антигриппин-Ш»	К-1	Таблетки цилиндриче ской формы, светло-желтого лимонного цвета, без запаха	2,52± 3,5	5,58	39	87,23	34	4,5
	К-2	-//-	2,49±4,5	6,25	33	84,90	40	4,9
	К-3	-//-	2,59± 4,1	4,97	54	79,45	44	5,2
	К-4	-//-	2,61± 3,2	6,99	39	81,56	39	5,0
	К-5	-//-	2,55± 4,3	4,51	45	64,89	45	4,7
	К-6	-//-	2,57± 4,7	5,96	32	78,56	48	5,5
	К-7	-//-	**2,58± 3,2**	**3,55**	**62**	**99,15**	**37**	**5,9**

Таким образом, на основании результатов вышеприведенных исследований композиция К-7 была выбрана для дальнейших исследований, поскольку мы наблюдали, что данные быстрорастворимые таблетки “Антигриппин-Ш” отвечали всем требованиям.

Создание лекарственных препаратов с использованием местного и природного сырья является одной из важных задач фармацевтической промышленности. Учитывая это, дальнейшие исследования были сосредоточены на разработке технологии быстрорастворимых отхаркивающих таблеток на основе местных лекарственных растений. В качестве объекта исследования были взяты сухие экстракты лекарственного алтея и ланцетного термопсиса. Сухой экстракт лекарственного алтея и сухой экстракт ланцетного термопсиса представляют собой коричневые порошки с характерным запахом. Оба сухих экстракта представляют собой полидисперсные аморфные порошки. Например, 4,22% порошка сухого экстракта лекарственного алтея приходится на фракцию +2000 микрон, 10,26% - на фракцию -2000 + 1000 микрон, 32,35% - на фракцию -1000 + 500 микрон, а также 27,15% - на фракцию -500 + 250 микрон и 26,02% - на фракция -250 мкм. Их среднемассовый размер составил 459,51 мкм. Что в 28,54 раза больше результатов, полученных при микроскопических исследованиях.

4,67% порошка сухого экстракта ланцетного термопсиса приходится на фракцию + 2000 мкм, 12,55% - на фракцию -2000 + 1000 мкм, 29,99% - на ракцию -1000 + 500 мкм, а также 26,85% - на фракцию -500 + 250 мкм и 25,94% - на фракцию -250 мкм. Мы обнаружили, что среднемассовые размеры сухого экстракта ланцетного термопсиса в микроскопических исследованиях в среднем составили 14,9 мкм и были в 43,53 раза меньше, чем при определении фракционного содержания. При исследовании технологических свойств было отмечено, что сырье имеет отрицательную сыпучесть (от 0,598 до 0,892*10-3 кг/с), насыпную плотность (от 298,54 до 698,24 кг/м^3), угол естественного откоса (от 61,82 до 64,92 градусов), исследованные сухие экстракты представляли собой порошки с высокой остаточной влажностью (от 3,11 до 5,95%) и пористостью (от 68,35 до 58,98%). Результаты исследования показали, что из сухих экстрактов лекарственного алтея и ланцетного термопсиса, а также аскорбиновой кислоты невозможно создать таблетированную форму без использования комплекса вспомогательных веществ. В таблетках условно названных «Теркорбин» использовали сухой экстракт термопсисе, аскорбиновую кислоту, винную кислоту, бикарбонат натрия и стеарат кальция. Винную кислоту и бикарбонат натрия в основном использовали для обеспечения быстрого растворения таблеток, аскорбиновую кислоту в качестве лекарственного вещества для повышения иммунитета, а стеарат кальция использовали в качестве антифрикционного вещества.

Результаты исследования качественных показателей рекомендуемых таблеток приведены в таблице 3.

В таблетках, полученных по рекомендованным составам, были изучены параметры, приведенные в ГФ XI: внешний вид, средняя масса и отклонения от неё, распадаемость, прочность на истирание, прочность на излом, отношение высоты таблетки к диаметру. Среди всех исследованных составов композиция К-1, отвечала вышеуказанным требованиям. Таблетки «Теркорбин» по составу К-2, К-4, К-5 и таблетки «Алтебин» по составу К-2 не отвечали требованиям по показателю распадаемость. Таблетки «Теркорбина», полученные по композициям К-2, К-4, К-5, не удовлетворяли требованиям по прочности на истирание, в то время как у быстрорастворимых таблеток «Алтебин» по основе композиций К-2, К-4, К-5 отношение высоты таблетки к диаметру находилось на рекомендуемой границе значений. Было также отмечено, что их показатель прочности на излом также не соответствовал требованиям. Технологический процесс производства быстрорастворимых таблеток «Теркорбин» и «Алтебин» заключается в следующем: в рекомендованном составе (состав К-1) все ингредиенты взвешиваются и измельчаются.

Для таблеток «Теркорбин» использовали сухой экстракт термопсиса, аскорбиновую кислоту, винную кислоту, натрия гидрокарбонат и кальция стеарат. Для таблеток «Алтебин» помимо сухого экстракта алтея использовали аскорбиновую кислоту, винную кислоту, натрия гидрокарбонат и кальция стеарат. Далее в смеситель загружали все ингредиенты кроме натрия

гидрокарбоната и тщательно перемешивали. Увлажняют очищенной водой и гранулируют, а гранулы сушат при температуре от 40-55 ° С до влажности 0,2-0,5% и просеивают через сито с диаметром отверстий 1200 мкм. Далее опудривают смесью натрия гидрокарьоната и кальция стеарата.

Таблица 3

Результаты исследования качества быстрорастворимых таблеток «Теркорбин» и «Алтебин»

Наименование таблеток	Композиции	Внешний вид	Средняя масса и отклонения от нее, г	Распадаемость, мин	Прочность на излом, Н	Прочность на истирание, %	Отношение высоты табл. к диам, %
«Теркорбин»	К-1	Цилиндрические таблетки, коричневого цвета с вкраплениями, со специфическим запахом	0,321±5,34	8	57	98,44	37,82
	К-2	-//-	0,321±5,45	15	56	95,14	34,43
	К-3	-//-	0,355±4,94	14	55	97,90	36,30
	К-4	-//-	0,354±5,78	16	56	95,77	33,56
	К-5	-//-	0,301±5,55	19	55	94,15	31,04
	К-6	-//-	0,320±4,57	17	54	97,95	33,75
	К-7	-//-	0,302±5,75	14	50	97,66	38,23
«Алтебин»	К-1	Цилиндрические таблетки, коричневого цвета с вкраплениями, со специфическим запахом	0,316±4,95	8	60	98,49	35,22
	К-2	-//-	0,316±4,99	19	35	98,66	30,26
	К-3	-//-	0,296±4,65	11	53	98,35	34,73
	К-4	-//-	0,306±5,47	10	35	98,23	31,35
	К-5	-//-	0,311±5,49	9	33	98,97	31,25
	К-6	-//-	0,301±5,22	18	52	98,76	35,11
	К-7	-//-	0,310±5,65	15	34	99,05	30,24

Полученную массу прессуют при влажности помещения 5-20 %. Прессование осуществляется при давлении 50-180 МПа в пуансонах диаметром 9 мм. Таблетки коричневого цвета с вкраплениями, прочность 57Н, распадаемость 8 минут.

Четвертая глава диссертации названа **«Разработка противовоспалительных лекарственных препаратов на основе ингибиторов циклооксигеназы-2»,** в ней приведены исследования по разработке технологий таблеток «Ниме-S», «Нимзон» и капсул «Целнинцил» и «Мелоктонин», а также результаты изучения показателей качества.

Таблица 4

Композиции составов таблеток «Ниме-S» и «Нимзон»

Ингредиенты	Композиции									
	Таблетки «Ниме-S»					Таблетки «Нимзон»				
	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5
Нимесулид	**0,1**	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	**0,1**	0,1	0,1
Дифенгидрамин	**0,02**	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	**0,02**	0,02	0,02
Толперизон						0,05	0,05	**0,05**	0,05	0,05
Сахароза		0,025	0,032							0,034
Лактозы моногидрат	**0,164**	0,032			0,082	0,034	0,072			
Глюкоза		0,025	0,050	0,082					0,034	
Кукурузный крахмал		0,048					0,055			0,093
Картофельный крахмал	**0,095**		0,048		0,050	0,093		**0,022**	0,093	
МКЦ				0,098				**0,045**		
ПВП					0,048			**0,040**		
Стеариновая кислота				0,003						
Кальция стеарат	**0,003**	0,003	0,003		0,003	0,003	0,003	**0,003**	0,003	0,003
Средняя масса	**0,3**	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	**0,3**	0,3	0,3

Исследования проводились в более чем двадцати композициях. При подборе состава вышеуказанные вспомогательные вещества были использованы отдельно и в комбинации. В таблице 4 приведены по 5 составов рекомендуемых таблеток «Ниме-S» и «Нимзон».

Были изучены следующие качественные показатели полученных таблеток: внешний вид, средняя масса и отклонения от нее, прочность на излом и истирание, отношение высоты таблетки к диаметру. Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 показывает, что для препарата «Ниме-S» таблетки по составу К-1, а для «Нимзон» таблетки по составу К-3 соответствуют требованиям качества.

Технология получения таблеток «Ниме-S» по составу К-1, отобранного по результатам исследований, заключается в следующем: необходимое количество биологически активных веществ взаешивается и измельчается. Все вспомогательные вещества (кроме стеарата кальция) просеивают через сито с диаметром отверстия 150 мкм, смешивают, увлажняют 2% крахмальным клейстером. Повторно пропускают через сито с диаметром отверстий 1000 мкм и сушат при температуре 40-50 ° С до определенной влажности. Полученные гранулы опудривают смесью стеарата кальция и крахмала.

Таблица 5

Результаты исследования качества рекомендуемых таблеток «Ниме-S» и «Нимзон»

Таб-лет-ки	Ком пози ции	Внешний вид	Средняя масса и отклонения от нее, г	Распа даем ость, мин	Прочно сть на излом, Н	Прочно сть на истира ние, %	Отношение высоты таблетки к диаметру, %
«Ниме-S»	**К-1**	Таблетки цилиндрической формы светло-кремового цвета, без запаха	0,302±4,49	10	62	98,88	37,78
	К-2	-//-	0,301±4,69	15	60	98,56	37,98
	К-3	-//-	0,302±4,55	17	59	99,35	38,00
	К-4	-//-	0,301±4,78	19	61	98,99	37,99
	К-5	-//-	0,302±4,57	20	60	99,18	38,90
«Нимзон»	К-1	Таблетки цилиндрической формы светло-кремового цвета, без запаха	0,292±3,25	14	54	99,46	37,32
	К-2	-//-	0,310±4,21	18	57	98,35	38,22
	К-3	**-//-**	0,299±3,95	11	65	99,15	37,55
	К-4	-//-	0,294±5,35	22	61	98,43	34,25
	К-5	-//-	0,304±3,43	19	59	99,51	36,98

Технология получения таблеток «Нимзон» по составу К-1, отобранного на основании исследований, заключается в следующем: необходимое количество биологически активных веществ взвешивается, измельчается и смешивается. Все вспомогательные вещества (кроме стеарата кальция) просеивают через сито с диаметром отверстия 150 мкм, смешивают, увлажняют 2% -ным раствором поливинилпирролидона и пропускают через сито с диаметром отверстия 1000 мкм. Затем массу сушат при температуре 40-50ºС до определенной остаточной влажности. Полученные гранулы опудривают смесью стеарата кальция и крахмала. Таблетки «Ниме-S» и «Нимзон» прессуют при давлении 150-180 МПа в пресс-формах диаметром 9 мм со средним весом 0,3 г.

В этой главе также представлены исследования по подбору технологии комбинированного препарата в форме капсул, разработанного на основе НПВП, обладающего сильным противовоспалительным действием.

На основе целекоксиба, мелотанина и ацетилсалициловой кислоты была создана инновационная композиция, которая условно названа «Целнинцил». Также была создана капсульная масса на основе композиции мелоксикама и мелатонина, условно названная «Мелоктонин». С целью выбора оптимального

состава был использовали трехфакторный «3×4» симметричный план первого порядка. В исследовании изначально были выбраны компоненты наполнителя (А), типа связующего вещества (В) и антифрикционное вещество (С).

Таблица 6

Параметры латинского квадрата при выборе вспомогательных веществ в состав капсулы

Наполнители А	Связующие вещества В	Антифрикционные вещества С
A_1 (Крахмал+лактоза+МКЦ)	B_1-5% крахмальный клейстер	C_1- тальк
A_2 (Крахмал+лактоза+ магния оксид)	B_2-5% раствор ПВП	C_2- кальция стеарат
A_3 (Крахмал +лактоза)	B_3- этиловый спирт	C_3- магния стеарат
A_4(Крахмал++лактоза+МКЦ)	B_4- вода очищенная	C_4 – стеариновая кисота

В начальных исследованиях для приготовления капсулированной массы из полученных субстанций был использован метод влажного гранулирования. В ходе исследования относительно капсул «Целнинцил» мы изучили различные способы добавления связующего вещества в массу, и достигли рекомендуемого времени распадаемости при разделении массы на две части с последующей грануляцией. При получении капсул «Мелоктонин» требуемые результаты были достигнуты при добавлении связующего вещества в один прием.

Полученные результаты приведены в таблице 6.

В полученных результатах проверяли F-критерий Фишера. Было отмечено, что среднее значение М и стандартная ошибка, то есть ошибка вывода, не превышали приблизительно 5% ($P<0,05$). Результаты исследования показали, что на показатель распадаемости предлагаемых капсул непосредственно влияет фактор А, то есть наполнитель типа А, фактор В – связующее вещество. Было отмечено, что фактор С (антифрикционные вещества) не оказывают влияния.

Влияние вышеперечисленных факторов на распадаемость рекомендуемых капсул было следующим: для капсул «Целнинцил» КА = 56,69%, КВ = 25,60%, KS = 7,09% и для капсул «Мелоктонин»: КА = 49,91% KV = 17,87%, KS = 6,11%, в целом влияние контролируемых факторов К = 89,39% и К = 91,25%, погрешность исследования Кп = 10,60% и Кп = 9,46%, соответственно.

На практике влияние неконтролируемых факторов также связано с ошибками измерения. Было обнаружено, что фактор С (антифрикционных веществ) практически не влияет на изученные показатели обеих исследуемых капсул ($p>0,05$). Исследования показали, что наполнители и связующие вещества почти во всех исследованных составах в капсулах «Целнинцил»

показали отрицательные результаты с точки зрения растворимости капсул, и только состав №16 показал требуемое время распадаемости.

В капсулах «Мелоктонин» время распадаемости композиции по составу 5 было на требуемом уровне.

Полученные результаты приведены в таблице 7 (А и В).

Таблица 7

Результаты исследования влияния наполнителей, связующих и антифрикционных средств на качество капсул «Целнинцил» и «Мелоктонин»

А	Номер опыта	Факторы			Изучаемые показатели	
		A	B	C	Y_1 ($К_{ўрт.ог.,\%}$)	Y_2 ($К_{парч.дак.}$)
Для капсул «Целнинцил»	1	A_1	B_1	C_1	0,490±4,23	25
	2	A_1	B_1	C_1	0,503±3,56	21
	3	A_1	B_1	C_1	0,504±3,22	29
	4	A_1	B_1	C_1	0,502±4,43	26
	5	A_2	B_2	C_2	0,503±3,58	24
	6	A_2	B_2	C_2	0,503±3,25	21
	7	A_2	B_2	C_2	0,504±3,78	24
	8	A_2	B_2	C_2	0,490±3,46	27
	9	A_3	B_3	C_3	0,504±4,23	22
	10	A_3	B_3	C_3	0,503±3,76	23
	11	A_3	B_3	C_3	0,503±3,65	21
	12	A_3	B_3	C_3	0,502±3,78	26
	13	A_4	B_4	C_4	0,504±4,15	21
	14	A_4	B_4	C_4	0,491±3,69	23
	15	A_4	B_4	C_4	0,504±3,55	22
	16	A_4	B_4	C_4	0,499±3,77	11
Б						
Для капсул «Мелоктонин»	1	A_1	B_1	C_1	0,290±3,43	18
	2	A_1	B_1	C_1	0,303±2,11	20
	3	A_1	B_1	C_1	0,304±1,87	21
	4	A_1	B_1	C_1	0,302±3,43	16
	5	A_2	B_2	C_2	0,303±3,65	22
	6	A_2	B_2	C_2	0,303±4,11	18
	7	A_2	B_2	C_2	0,304±3,35	9
	8	A_2	B_2	C_2	0,290±3,65	17
	9	A_3	B_3	C_3	0,304±3,22	21
	10	A_3	B_3	C_3	0,303±3,15	20
	11	A_3	B_3	C_3	0,303±3,87	19
	12	A_3	B_3	C_3	0,302±3,14	16
	13	A_4	B_4	C_4	0,304±3,23	17
	14	A_4	B_4	C_4	0,298±4,77	21
	15	A_4	B_4	C_4	0,304±3,16	19
	16	A_4	B_4	C_4	0,299±4,15	19

Из изученных показателей было обнаружено, что в капсулах «Целнилцил» средняя масса и отклонения от нее соответствовали требованиям, а в капсулах «Мелоктонин» - находятся на границе рекомендуемых значений.

Таким образом, если на качество рекомендуемых капсул оказывали

влияние такие факторы, как наполнители и связующие вещества, то на среднюю массу капсул и отклонения от нее, а также распадаемость практически не влиял вид антифрикционного вещества.

В таблице 8 приведены составы наиболее близких 5-ти составов.

Таблица 8

Изучаемые модельные составы для капсул «Целнинцил» и «Мелоктонин»

Ингредиенты	Моделные композиции, г									
	Капсулы «Целнилцил»					Капсулы «Мелоктонин»				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Целекоксиб	0,200	0,200	**0,200**	0,200	0,200	-	-	-	-	-
Мелатонин	0,003	0,003	**0,003**	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	**0,003**
Ацетилсалициловая кислота	0,025	0,025	**0,025**	0,025	0,025	-	-	-	-	-
Мелоксикам	-	-	-	-	-	0,015	0,015	0,015	0,015	**0,015**
Лактоза	0,079	0,098	**0,097**	0,068	0,125	-	0,077	0,073	0,095	**0,073**
МКЦ	0,071	0,064	**0,095**	0,120	0,096	0,084	0,080	-	0,077	**0,084**
Магния оксид	-	0,070	-	-	-	0,073	-	0,084	-	-
Аэросил	0,050	-	-	0,044	-	0,047	-	-	0,060	-
ПВП	-	-	**0,075**	-	0,046	-	0,063	0,075	-	**0,075**
Картофельный крахмал	0,042	0,035	-	0,035	-	-	-	-	0,047	-
Кукурузный крахмал	0,025	-	**0,005**	-	-	0,075	0,059	0,047	-	**0,047**
Кальция стеарат	-	-	-	0,005	0,005	-	-	-	-	-
Магния стеарат	0,005	0,005	-	-	-	-	0,003	-	0,003	**0,003**
Стеариновая кислота	-	-	-	-	-	0,003	-	-	-	-
Тальк	-	-	-	-	-	-	-	0,003	-	-
Средняя масса, г	0,500	0,500	**0,500**	0,500	0,500	0,300	0,300	0,300	0,300	**0,300**

В исследованиях связующие вещества вводились в массу капсулы несколькими способами. В составы 1-3 всё количество связующих веществ добавляли одновременно. А в составах 4-5 связующие вещества добавляли в несколько приёмов.

По результатам исследований наблюдалось, что для капсул «Целнилцил» капсулы по составу №3, а для капсул «Мелоктонин» капсулы по составу №5 соответствовали предъявляемым требованиям, и эти составы были отобраны для дальнейших исследований.

Важное значение имел тот факт, что капсулы «Целнилцил», полученные по данному составу, соответствовали требованиям по времени распадаемости, а также то, что грануляция была проведена экономически выгодной и доступной водой очищенной. Для «Мелоктонин» а целесообразным было использование 5% крахмального клейстера.

Следующий этап исследований был посвящен выбору оптимального размера капсул, на основании полученных результатов для капсул «Целнилцил» целесообразно использование капсулы №0 и №1. Исходя из объема занимаемого капсулируемой массой для капсул «Мелоктонин» рекомендуется использовать капсулы №3.

Результаты изучения показателей качества капсул представлены в таблице 9.

Таблица 9

Результаты изучения показателей качества капсул «Целнилцил» и «Мелоктонин»

Наименование кап-сулы	Составы	Внешний вид	Средняя масса и отклонения от нее,г,%	Распадаемость капсул, мин	Растворение капсул,%
«Целнилцил»	А-1	Желатиновые капсулы №1 белого цвета. В капсуле содержится порошок белого или кремового цвета со своеобразным запахом	0,501±3,25	18	91,22
	А-2	-//-	0,500±3,46	21	95,91
	А-3	-//-	0,501±2,43	15	98,44
	А-4	-//-	0,502±2,65	22	92,56
	А-5	-//-	0,499±2,74	20	94,15
«Мелоктонин»	А-1	Желатиновые капсулы №3 белого цвета. В капсуле содержится порошок белого или светло-желтого цвета со своеобразным запахом	0,299±4,26	26	91,43
	А-2	-//-	0,300±4,52	21	94,65
	А-3	-//-	0,299±4,25	24	96,54
	А-4	-//-	0,301±4,68	20	93,99
	А-5	-//-	0,302±4,76	16	98,11

Исходя из вышеизложенного, для дальнейших исследований были выбраны композиция А-3 для капсул «Целнилцил» и А-5 для капсул «Мелоктонин», и последующие исследования продолжались на капсулах, полученных по этим составам. В этой главе также представлены методы количественного анализа предлагаемых препаратов.

В пятой главе диссертации, названной **«Изучение биофармацевтических свойств предлагаемых препаратов»**, представлены результаты исследований в этой области. В частности, методом in vitro изучены биофармацевтические свойства полученных по разработанной технологии таблеток.

Исследования in vitro проводились с использованием метода, описанного в ГФ XI с использованием прибора «Вращающаяся корзинка». В исследованиях в качестве нейтральной среды использовалась очищенная вода, в качестве кислой среды - 0,1 н. раствор хлористоводородной кислоты и в качестве щелочной среды - 0,1 н. раствор гидроксида натрия; также изучалось их влияние на скорость высвобождения биологически активных веществ из предлагаемых препаратов. В проведенных исследованиях объем среды растворителя составлял 500-1000 мл.

В таблице 10 представлены результаты исследования влияния pH на высвобождение активных веществ из рекомендуемых препаратов.

Таблица 10

Результаты исследования влияния pH среды на высвобождение активных веществ из рекомендуемых таблеток

Предлагаемые препараты и и их действующие вещества	Изучаемые среды, pH											
	С нейтральная			С кислотная			С щелочная			С Фосфатный буфер		
	Время, мин											
	15	30	45	15	30	45	15	30	45	15	30	45
Таблетки:	Концентрация, %											
«Теркорбин»:												
а) алколоиды	42	52	**79**	43	53	52	29	42	59	32	49	64
б)аскорбиновая кислота	49	58	**85**	31	47	49	31	44	62	41	55	71
«Алтебин»:												
а) моносахариды	36	57	**81**	35	46	68	32	43	59	34	57	72
б)аскорбиновая кислота	39	68	**88**	28	57	72	31	39	52	32	49	70
«Ниме-S»:												
а) нимесулид	38	47	**78**	35	47	71	32	41	59	32	47	61
б) дифенгидрамин	31	55	**89**	32	49	69	36	43	60	36	49	68
«Нимзон»:												
а) нимесулид	35	48	**84**	32	43	58	36	51	64	36	48	65
б) толперизон	33	39	**81**	37	48	63	32	54	62	33	45	62
Капсулы:												
«Целнинцил»:												
а) целекоксиб	33	45	**79**	32	49	64	34	51	67	32	45	68
б) ацетилсалициловая кислота	36	38	**82**	35	53	71	32	49	60	33	47	73
в) мелатонин												
«Мелоктонин»:												
а) мелоксикам	35	51	**87**	36	55	67	35	49	60	36	47	59
б) мелатонин	38	47	**84**	31	49	60	37	51	65	35	44	51

Результаты показывают, что растворяющая среда оказывает прямое влияние на скорость растворения предлагаемых таблеток.

Скорость вращения корзинки имеет большое значение при разработке

теста «Растворение» для препаратов в твердой лекарственной форме. С учетом этого было изучено влияние скорости вращения корзинки (50, 100, 150 и 200 об/мин) на высвобождение активного вещества.

Полученные результаты представлены в таблице 11.

Как видно из данных в таблице, скорость вращения корзинки оказывает непосредственное влияние на скорость растворения предлагаемых таблеток. На основании полученных результатов для таблеток «Теркорбин», «Алтебин», «Ниме-S» и «Нимзон», а также капсул «Мелоктонин» в качестве арстволяющей среды выбрана вода очищенная в объеме 500 мл.

Для капсул «Целнинцил» – также вода очищенная в объеме 1000 мл.

Таблица 11

Влияние скорости вращения корзинки на высвобождение активных веществ предлагаемых препаратов

Предлагаемые препараты и их действующие вещества	Скорость вращающейся корзинки, об/мин											
	T_{50}			T_{100}			T_{150}			T_{200}		
	Время, мин											
	15	30	45	15	30	45	15	30	45	15	30	45
Таблетки:	Концентрация, %											
«Теркорбин»: а) алколоиды б)аскорбиновая кислота	42 49	52 58	79 85	**33** **35**	**52** **54**	**82** **86**	29 31	42 44	59 62	32 41	49 55	64 71
«Алтебин»: а) моносахариды б)аскорбиновая кислота	36 39	57 68	81 88	**33** **36**	**49** **52**	**78** **81**	32 31	43 39	59 52	34 32	57 49	72 70
«Ниме-S»: а) нимесулид б) дифенгидрамин	38 31	47 55	78 89	35 32	47 49	71 69	**37** **39**	**56** **61**	**87** **91**	32 36	47 49	61 68
«Нимзон»: а) нимесулид б) толперизон	35 33	48 39	84 81	32 37	43 48	58 63	**37** **34**	**58** **54**	**89** **83**	36 33	48 45	65 62
Капсулы:												
«Целнинцил»: а) целекоксиб б) ацетилсалициловая кислота в) мелатонин	33 36	45 38	79 82	**36** **37**	**54** **57**	**83** **81**	34 32	51 49	67 60	32 33	45 47	68 73
«Мелоктонин»: а) мелоксикам б) мелатонин	35 38	51 47	87 84	**32** **35**	**57** **47**	**79** **83**	35 37	49 51	60 65	36 35	47 44	59 51

Также для рекомендуемых таблеток «Теркорбин», «Алтебин», а также капсул «Целнинцил» и «Мелоктонин» скорость вращения вращающейся корзинки была установлена равной 100 об/мин, а для таблеток «Ниме-S», «Нимзон» - 150.

Шестая глава диссертации названа **«Изучение стабильности и условий хранения предлагаемых препаратов»**. Эти исследования проводились естественным путем при комнатной температуре (20 ± 20°C) и методом «Ускоренного старения». Ускоренное старение проводилось при температуре 40˚C-60˚C в соответствии с инструкцией I-42-2-82. Исходя из результатов исследования стабильности рекомендуемых таблеток естественным методом и методом «Ускоренного старения», стабильность таблеток «Антигриппин-Ш», «Теркорбин» и «Алтебин» во всех упаковках составляет 2 года, таблеток «Ниме-S» и «Нимзон» - 3 года, а также установлена стабильность капсул «Целнинцил» и «Мелоктонин» в течение 4 лет, что было отражено в нормативно-технической документации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основании теоретических и практических исследований, проведено сравнительное исследование фармацевтического рынка Узбекистана за 2015-2019 годы по быстрорастворимым, ингибиторам циклооксигеназы-2, что выявило, что они присутствуют на внутреннем рынке в основном за счет импорта и частично производятся местными производителями. Учитывая тот факт, что импорт этих лекарств в нашу страну с годами снижается и спрос растет, было установлено, что создание и локализация производства этих лекарств является актуальным и были выбраны объекты для исследований.

2. Предложены оптимальные научно обоснованные составы, рациональные технологии и методы анализа быстрорастворимых таблеток «Антигриппин-Ш», «Теркорбин» и «Алтебин».

3. Впервые были предложены научно обоснованные составы, технологии и методы анализа комбинированных таблеток «Ниме-S» и «Нимзон», а также капсул «Целнинцил» и «Мелоктонин» на основе ингибиторов циклооксигеназы-2.

4. Изучены фармакотехнологические свойства предлагаемых таблеток на основе биофармацевтических исследований, проведенных методом in vitro, доказана достаточная биологичская эффективность.

5. Исходя из результатов исследования стабильности рекомендуемых препаратов методом естественного хранения и «Ускоренного старения», установлен срок годности таблеток «Антигриппин-Ш», «Теркорбин» и «Алтебин» во всех упаковках 2 года, таблеток «Ниме-S» и «Нимзон» – 3 года, капсул «Целнинцил» и «Мелоктонин» – 4 года, что отражено в нормативно-технической документации.

6. Предлагаемые таблетки и методы их анализа апробированы в промышленных условиях**,** утверждены НТД на противовоспалительный

препарат «Ниме-S» на основе ингибиторов циклооксигеназы-2, а также муколитический препарат «Алтебин» и внедрены в производство отечественного фармацевьтичсекого предприятяи ООО «SAMO».

7. Промышленные регламенты на противовоспалительный препарат «Ниме-S» на основе ингибиторов циклооксигеназы-2, а также отхаркивающий препарат «Алтебин» утверждены ГУП Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники».

8.Технологии и методы анализа таблеток «Нимзон», «Теркорбин», а также капсул «Целнинцил» и «Мелоктонин» апробированы в промышленных условиях в ООО «SAMO», подготовлены и утверждены технические условия их производства в промышленных условиях.

SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREE

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

ILKHAMOVA NARGIZA BAKHTIYAROVNA

BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS FOR THE CREATION OF INSTANT TABLETS AND PREPARATIONS BASED ON CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS

15.00.01 – technology of drugs

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION OF OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (DSc)

Tashkent – 2020

The subject of doctoral dissertation (DSc) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2020.2.DSc/Far24

Dissertation is carried out at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is placed on web page to address (www.pharmi.uz) and information-educational portal «ZiyoNet» at address (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:	**Nazarova Zarifa Alimdjanovna** Doctor of pharmaceutical sciences, professor
Official opponents:	**Zainutdinov Hikmatilla Sunnatovich** Doctor of pharmaceutical sciences, professor
	Olimov Nemat Kayumovich Doctor of pharmaceutical sciences, professor
	Sotimov Gayrat Bahtiyarovich Doctor of technical sciences
Leading organization:	**Uzbekistan scientific research chemical and pharmaceutical institute named after A.Sultanov**

Defense will take place on «30» 09 2020 at 12⁰⁰ at the meeting of scientific council number DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute to address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

Dissertation is available in the Information – resource center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number 5). Adress: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation sent out on «16» 09 2020.

(mailing report 5 «16» 09 2020.).

K.S.Rizaev
Chairman of scientific council on conferment of scientific degree, doctor of medical sciences

E.S.Karieva
Scientific secretary of the scientific council on conferment of scientific degree, doctor of pharmaceutical sciences, professor

F.F.Urmanova
Chairman of scientific seminar at scientific council on conferment of scientific degree, doctor of pharmaceutical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of Doctor of science (DSc))

The aim of the reserch is to develop the optimal composition and technology of dosage forms based on instant tablets and cyclooxygenase-2 inhibitors, as well as to study their biopharmaceutical aspects.

The object of the research is the substances of anti-inflammatory drugs widely used in medical practice - paracetamol, ascorbic acid, diphenhydramine, acetylsalicylic acid, mucolytic agents - dry extract of marshmallow medicinal and lanceolate thermopsis, cyclooxygenase-2 inhibitors - nimesulide, meleloxantmaoxiba, myeloxamoxib - melatonin, as well as tableted dosage forms based on them.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, the composition and technology of anti-inflammatory instant tablets «Antigrippin-Sh» were developed;

the composition and technology of soluble tablets «Terkorbin» and «Altebin» of mucolytic action was developed;

the composition and technology of anti-inflammatory tablets «Nime-S» and «Nimzon» based on inhibitors of cyclooxygenase-2 were developed;

for the first time the composition and technology of anti-inflammatory capsules «Celnincil» and «Meloctonin» based on inhibitors of cyclooxygenase-2 were developed;

on the basis of biopharmaceutical studies carried out in in vitro experiments, the pharmacological properties of the recommended tablets have been studied and it has been proved that they have sufficient biological effectiveness;

recommended methods of quality control and standardization of tablets and capsules have been developed, and their bioavailability, storage conditions and shelf life have been established.

Implementation of research results based on scientific results obtained in the study of biopharmaceutical aspects of the preparation of preparations based on instant tablets and cyclooxygenase-2 inhibitors:

for tablets «Altebin» State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» approved the pharmacopoeial article of the enterprise (PAE 42 Uz-15745533-2166-2017). The approval of this pharmacopoeial article of the enterprise will provide an opportunity for the production of a mucolytic drug;

for tablets «Nime-S» State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment», the pharmacopoeial article of the enterprise was approved (PAE 42 Uz15745533-3681-2019). The approval of this pharmacopoeial monograph of the enterprise will provide an opportunity for the production of an anti-inflammatory drug;

tablets «Altebin» under the name «Mukaltin» and tablets «Nime-S» under the name «Nimex» are registered by the State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» (DV/M No. 01893/11/17 and No. 02739/08/19 certifications)

Registration of these drugs will provide an opportunity for their production by domestic pharmaceutical companies;

industrial regulations for tablets «Altebin» and «Nime-S» (PR RUz 42-03873 / 0323-2016 and PR 2072225-03-19) were developed jointly with LLC «SAMO» and approved by the State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, medical products and medical equipment» (letter No. 8n-3/280 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated October 15, 2018). As a result of the approval of this document, it is possible to properly develop regulatory documents and register mucolytic drugs and drugs for the treatment of inflammatory diseases.

preclinical studies of tablets «Altebin» and «Nime-S» were carried out at the «State Center for Expertise and Standardization of Medicines» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and «New Innovation Pharm Group», clinical studies of these drugs were carried out at Clinical Hospital No. 1 in Tashkent (letter No. 8n-3/280 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated October 15, 2018, protocol of the Pharmacological Committee of the State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Products and Medical Equipment» dated March 5, 2019). As a result, the mucolytic effect of the «Altebin» tablets and the anti-inflammatory effect of the «Nime-S» tablets have been proven, which will give an opportunity to treat a number of pathologies.

The structure and the volume of dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusion, bibliography and appendices. The volume of the dissertation is 199 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙҲАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Зуфарова З.Х., Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К., Юнусова Х.М. Исследование в области разработки технологии таблеток «Ниме-S» // Фармацевтический Вестник Узбекистана.-Ташкент.- 2015.-№.-С. 73-75 (15.00.00., №4)

2. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К. Биофармацевтические исследования таблеток «Ниме-S» методом in vitro. // Фармацевтический Вестник Узбекистана.-Ташкент.- 2016.-№2. -С.26-28. (15.00.00., №4)

3. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К., Юнусова Х.М., Исмаилова Ф.Т. Анализ структуры поставщиков отхаркивающих лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан // Инфекция, Иммунитет и Фармакология, 2016, №6.Стр.139-142. (15.00.00., №6)

4. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К., Юнусова Х.М. Таблетка шаклидаги яратилаётган янги яллиғланишга қарши препаратларни таркиби ва технологиясини танлашнинг асосий критериялари // Фармацевтика журнали. - Ташкент.- 2016.-№3.-С. 63-66. (15.00.00., №2)

5. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К., Юнусова Х.М. «Ибуасктамол», «Ниме-S» ва «Ибупрофен-S» таблеткаларини сифат кўрсаткичларини ўрганиш// Фармацевтика журнали.-Ташкент.-2016.-№4.-С. 52-57. (15.00.00., №2)

6. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К., Юнусова Х.М. Балғам кўчирувчи ва муколитик таъсирли комбинирланган тез эрувчи таблеткаларнинг технологиясини яратиш борасидаги тадқиқотлар // Фармацевтика журнали. - Тошкент.- 2017.-№1.-Б.53-57. (15.00.00., №2)

7. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К., Юнусова Х.М. Тавсия этилаётган яллиғланишга қарши ва антигистамин препаратларнинг фармакотехнологик аспектлари // Фармацевтика журнали.-Ташкент.- 2017.-№1.-Б.48-52. (15.00.00., №2)

8. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К., Юнусова Х.М. Йўталга қарши ва балғам кўчирувчи дори препаратларининг маҳаллий фармацевтика бозоридаги ҳолати// Фармацевтический Вестник Узбекистана.-Ташкент.- 2017.-№3. –Б.7-12. (15.00.00., №4)

9. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К., Юнусова Х.М. “Теркорбин” ва “Алтебин” таблеткаларининг турғунлигини ва сақлаш шароитини ўрганиш. Фармацевтика журнали, Тошкент, 2018г., №1. Стр. 65-67. (15.00.00., №2).

10. N.B.Ilkhamova, Z.A. Nazarova, Kh.M. Yunusova. Studying the effect of a relative humidity and compaction pressure on the quality of tablets and pressed mass // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.- 2019.-Vol.- 8.-Issue 6.-P. 35-40. (SJIF Impact Factor 7.421).

11. Н.Б.Илхамова, З.А.Назарова, Х.М.Юнусова. Яллиғланишга қарши

таъсирли «Целнинцил» капсулаларининг технологиясини танлаш борасидаги тадқиқотлар. // Фармацевтический журнал, Ташкент, 2019 г., №3. Стр. 76-80. (15.00.00., №2)

12. Х.М.Юнусова, Н.Б.Илхамова, З.А.Назарова. Studying the influence of fractional composition and kinetics of moisture sorption on the quality of capsulated mass and capsules “Celnincil”. // International Journal of Psychosocial Rehabilitation, Vol. 24, Issue 04, 2020.-P.2258-2265 (ISSN: 1475-7192)

13. Н.Б.Илхамова, З.А.Назарова, Х.М.Юнусова. Выбор антифрикционных веществ в технологии таблеток «Нимекс».//Фармация, научно-практический журнал Специальный выпуск-Санкт-Петербург.-2020.-С.533-535.(15.00.00., №8).

14. Н.Б.Илхамова, З.А.Назарова, Х.М.Юнусова К вопросу изучение условия хранения и срока годности капсул «Мелоктонин». //Фармация, научно-практический журнал. Специальный выпуск.-Санкт-Петербург.-2020.-С.530-533 (15.00.00., №8).

II бўлим (II часть; II part)

15. Муратова Ш.Х., Илхамова Н.Б., Юнусова Х.М. Изучение технологических свойств субстанций щипучих таблеток противовоспалительного действия // Материалы республиканской. науч.-практ.конф.(с международным участием) «Интеграция образования, науки и производства в фармации».-Ташкент,.- 2014.-С.123-124.

16. Муратова Ш.Х., Илхамова Н.Б., Юнусова Х.М. Некоторые особенности технологии быстрорастворимых таблеток противовоспалительного действия// Материалы республиканской. науч.-практ.конф.(с международ-ным участием) «Интеграция образования, науки и производства в фармации».-Ташкент,.- 2014.-С.137-138.

17. Зуфарова З.Х., Юнусова Х.М., Илхамова Н.Б., Метод прямого прессования в технологии таблетирования «Ниме-S»// XXXII Научно-практическая конференция с международным участием «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет.- Харьков.-2015.-С. 37-38.

18. Ilkhamova N.B., Djalilov H.K. Research on the development of technology effervescent tablets «Antigrippin-«SAMO» // American journal of science and technologies.-Princeton University press.-2016.-№1(21).-P.1029-1034

19. Ilkhamova N.B., Djalilov H.K. Effect of some technological factors on the properties blowing effervescent tablets «Antigrippin-«SAMO» //XXXIII Научно-практическая конференция с международным участием «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет. -Харьков.-2016.-С.7-8.

20. Илхамова Н.Б.,Джалилов Х.К.,Юнусова Х.М., Исмаилова Ф.Т.

Segmentation of expectorant medicaments in pharmaceutical market in the Republic of Uzbekistan // XXXIII Научно-практическая конференция с международным участием «Лекарства - человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет.-Харьков.-2016.-С.9-10.

21. Ilkhamova N.B., Djalilov H.K. Study of storage and stability tablets “Nime-S” // Topical issues of new drugs development.Kharkiv.-2016.-Vol1.-P.261-262.

22. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К. «Ибуасктамол», «Ниме-S» ва «Ибупрофен-S» таблеткаларини тўғридан-тўғри пресслаш усулида олиш борасидаги тадқиқотлар // Материалы республиканской. науч.-практ.конф. (с международным участием) «Интеграция образования, науки и производства в фармации».-Ташкент,.- 2016.-С.227-228.

23. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К. Яллиғланишга қарши таблеткаларнинг фармакотехнологик аспектларини ўрганиш// Материалы республиканской. науч.-практ.конф.(с международным участием) «Интеграция образования, науки и производства в фармации».-Ташкент,.- 2016.-С.231-232.

24. Илхамова Н.Б.,Джалилов Х.К., Юнусова Х.М. Абу Али Ибн Сино таълимоти асосида ўсимлик хом ашёларидан йўталга қарши дори препаратлари яратиш. //“Ибн Синонинг илмий-маданий меросининг аҳамияти ва уни фан тараққиётидаги ўрни” мавзусидаги IX Ибн Сино ўқишлари-халқаро илмий-амалий анжумани.-Бухоро.-2017.-Б.104-105.

25. Илхамова Н.Б.,Джалилов Х.К., Юнусова Х.М. The substantiation of the essence of selection technology for fast-soluble tablets with althea extract. //Topical issues of new drugs development Vol.1. Kharkiv. NUPh.-2017.-P.245-246.

26. Илхамова Н.Б.,Джалилов Х.К., Юнусова Х.М. Изучение влияния вспомогательных веществ на технологическое качество готового продукта.// II Международная научно-практическая конференция «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет, г.Харьков, Украина.-2018. Том-2.С.-133-134

27. Н.Б.Илхамова, З.А.Назарова. Изучение давления прессования на качественных свойств таблеток «Теркорбин».// Международная научно-практическая дистанционная конференция «Современные достижения фармацевтической технологии».- Душанбе.-2019.-С.362.

28. Н.Б.Илхамова, З.А.Назарова. Изучение условий хранения и сроков годности «Алтебин».// Международная научно-практическая дистанционная конференция «Современные достижения фармацевтической технологии».- Душанбе.-2019.-С.362-363.

29. Н.Б.Илхамова, З.А.Назарова, Х.М.Юнусова. Изучение импортозамещающих отхаркивающих препаратов на основе лекарственных растений//. XX меж-дународная научно-практическая конференция «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования».- Москва. №11(93)-2019.-С.23-25.

30. Н.Б.Илхамова, З.А.Назарова. Обоснование выбора и способа гранулирования для шипучих таблеток «Антигриппин-Ш»//. VII Международного научно-практического журнала «Global science and innovations 2019: central Asia».-Нур-Султан, Казахстан.-С.-94-96.

31. Илхамова Н.Б., З.А.Назарова. Ўсимлик хом ашёси асосида олинган тез эрувчи таблетка технологиясини яратиш борасидаги тадқиқотлар// //“Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар” (Ҳалқаро олимлар иштирокидаги республика илмий-амалий анжумани материаллари).- Ташкент,.- 2019.-С.321-323.

32. Илхамова Н.Б., З.А.Назарова. Изучение технологии прессования комбинированного препарата с НПВС //“Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар” (Ҳалқаро олимлар иштирокидаги республика илмий-амалий анжумани материаллари).- Ташкент,.- 2019.-С.323-325.

Автореферат «Фармоцевтика» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими 60x84 1/16. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табоғи: 4. Адади 100 нусха. Буюртма № 138.

Гувохнома № 10-3719
“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.