

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

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**ДЖАЛИЛОВ АЛИШЕР ХАБИБУЛЛАЕВИЧ**

**АМЛОДИПИН БЕСИЛАТ ВА ЭНАЛАПРИЛ МАЛЕАТ**  
**ТАБЛЕТКАЛАРИ ТЕХНОЛОГИЯЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**15.00.01 –дори технологияси**

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

**Тошкент-2024**

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

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

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

**Джалилов Алишер Хабибуллаевич**

Амлодипин бесилат ва эналаприл малеат таблеткалари  
технологияларини такомиллаштириш..... 3

**Джалилов Алишер Хабибуллаевич**

Совершенствование технологии таблеток амлодипина бесилата и  
эналаприла малеата..... 21

**Djalilov Alisher Khabibullayevich**

Improvement of the technology of amlodipine besylate and enalapril maleate  
tablets..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

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

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

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**ДЖАЛИЛОВ АЛИШЕР ХАБИБУЛЛАЕВИЧ**

**АМЛОДИПИН БЕСИЛАТ ВА ЭНАЛАПРИЛ МАЛЕАТ**  
**ТАБЛЕТКАЛАРИ ТЕХНОЛОГИЯЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**15.00.01 –дори технологияси**

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

**Тошкент-2024**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.4.PhD/Far59 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:**

**Хайдаров Восилжон Расулович**  
фармацевтика фанлари номзоди, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Назарова Зарифа Алимджановна**  
фармацевтика фанлари доктори, профессор

**Миракилова Дилфуза Ботиралиевна**  
фармацевтика фанлари доктори, катта илмий ходим

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент кимё-технология институти**

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «29» октябрь соат 13<sup>00</sup> 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: [info@pharmi.uz](mailto:info@pharmi.uz)).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (61 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2024 йил «12» октябрь куни тарқатилди.  
(2024 йил «12» октябрь даги 61 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, фарм.ф.д., профессор

**Ф.Ф. Урманова**  
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, фарм.ф.д., профессор

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра, дунё аҳолисининг 18 ёшдан ошган қисмининг 30-45 % юқори қон босимига эга бўлиб, барча мамлакатларда ёшга қараб гипертензия билан касалланишнинг кўпайиши кузатилмоқда. Экспертларнинг тахминларига кўра, бутун дунё аҳолиси орасида юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК), хусусан артериал гипертензия (АГ) улуши ўсишда давом этмоқда ва бу саноати ривожланган мамлакатлар аҳолиси, шу жумладан меҳнатга лаёқатли ёшдаги аҳолининг юқори ногиронлиги ва ўлимига сабаб бўлмоқда. Шунинг учун ушбу АГ касалликни даволаш ва олдини олиш мақсадида дори воситалар ассортиментини кенгайтириш, самарадорлиги, хавфсизлиги ва сифатини таъминлаш, ишлаб чиқариш ҳажмини ошириш муҳим аҳамият касб этади.

ЖССТнинг Глобал ҳаракатлар режасига асосан 2025-йилга бориб, дунё миқёсида юқори қон босими ҳолатларининг тарқалишини 25% га камайтириш ва тегишли кўрсаткичлар бўйича камида 50 % аҳолини дори воситалари билан таъминлаш белгиланган бўлиб, бунинг учун оригинал препаратлар яратиш ва генерик дори воситалари терапевтик самарадорлиги, безарарлиги ва турғунлигини таъминлаш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада дори препаратларидан фаол фармацевтик субстанцияни тўлиқ ажралиб чиқишини таъминловчи технологияларни ишлаб чиқиш, тайёр маҳсулотнинг сифатини амалдаги меъёрий ҳужжатлар талабларига мослигини текшириш ҳамда фармацевтик ишлаб чиқаришга жорий қилишга қаратилган тадқиқотларга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда бугунги кунда фармацевтика тармоғини ривожлантириш концепциясида турли шаклдаги рақобатбардош дори воситаларни ишлаб чиқиш, сифатини таъминлаш, биофармацевтик нуқтаи назардан самарадорлигини исботлаш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг 22-мақсадида «Фармацевтика саноати маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баравар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80 фоизга етказиш»<sup>1</sup> каби муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада, импорт ўрнини босувчи, иқтисодий жиҳатдан аҳоли учун қулай дори воситалар номенклатурасини кенгайтириш, уларнинг юқори даволовчи таъсир даражаси ва безарарлигини исботлаш ҳамда маҳаллий фармацевтик корхоналар томонидан ишлаб чиқилишини йўлга қўйиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 30 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисидаги ПҚ-4554-сон,

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

2022 йил 26 октябрдаги «Аҳолини сифатли дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлаш юзасидан кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-411-сон, 2024 йил 10 январдаги «Фармацевтика тармоғини янада ривожлантириш ва инвестиция лойиҳаларини амалга оширишни жадаллаштириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ПҚ-14-сон қарорлари, 2022 йил 21 январдаги «2022-2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-55-сон фармони ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Таблетка дори турлари учун янги технологияларни ишлаб чиқиш ва мавжуд технологияларни такомиллаштириш бўйича тадқиқотлар С.М. Махкамов, М.У. Усуббаев, У.М. Азизов, З.А. Назарова, Х.М. Юнусова, Ё.С. Кариева, Г.М. Туреева, А.Т. Шарипов каби маҳаллий олимлар томонидан амалга оширилган.

Asija Rajesh, A. Review, H. Patel, E.S. Draganoiu, A.O. Elzoghby, J.S.Ahmed, M.M. Nafadi, Fr. Jaminet, A.A.Genazzani, W. Keller, M.S. Lennard, A.N.Lien, B. Abrahamson, E.B. Блинская, С.В. Тишков, К.В. Алексеев, С.В.Минаев, А.Г.Марахова, П.Г.Мизина, А.И. Тенцова, Е.И.Чазов, А.У.Тулегенова, Р.Д. Дилбарханов, З.Б.Сакипова, А.И.Ильин, Девид Ветхи каби чет эллик олимлар томонидан антигипертензив дори воситаларининг фармакотерапевтик хусусиятларини оптималлаштириш, уларнинг биосамарадорлиги ва терапевтик самарадорлигини ошириш янги дори шакллариининг технологияларини яратиш бўйича олиб борилган тадқиқотлар катта аҳамиятга эгадир.

Ушбу диссертация иши турли фармацевтика корхоналарида ишлаб чиқарилган ва Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтган амлодипин бесилат ва эналаприл малеат субстанцияларининг структуравий-механик ва технологик хоссалари ўртасидаги боғлиқликни қиёсий ўрганиш, олинган натижалар асосида амлодипиннинг 5,0 мг ва 10,0 мг ҳамда эналаприлнинг 2,5 мг; 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткалари учун оптимал таркиб ва рационал технологияни ишлаб чиқиш, уларни стандартлаш ва яроқлилик муддатини белгилаш бўйича олиб борилган биринчи илмий тадқиқот ҳисобланади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Генерик дори воситаларининг такомиллаштирилган технологияларни ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади.** Амлодипин 5,0 мг ва 10,0 мг, шунингдек эналаприл 2,5 мг, 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткалари учун оптимал таркибларни

танлаш ва такомиллаштирилган рационал технологияларини ишлаб чиқиш ҳамда маҳаллий фармацевтика корхоналарида ишлаб чиқаришга жорий этиш.

**Тадқиқотнинг вазифалари** қуйидагилардан иборат:

турли корхоналарнинг амлодипин ва эналаприл субстанцияларини структуравий-механик ва технологик хоссаларини таққосий ўрганиш;

ёрдамчи моддаларни амлодипин ва эналаприл прессланувчи массалари технологик хоссалари ва таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш;

амлодипин ва эналаприл таблеткалари учун мақбул шакл-ўлчамларни ва мақсадга мувофиқ бўлган пресслаш шароитларини белгилаш;

амлодипин ва эналаприл таблеткалари таркибидан таъсир этувчи моддаларни ажралиб чиқиш тезлигига турли омиллар таъсирини ўрганиш ва “Эрувчанлик” синовини ишлаб чиқиш;

амлодипин 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткалари ва эналаприл 2,5 мг; 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткаларининг такомиллаштирилган технологиясини ишлаб чиқиш, синовдан ўтказиш ва тегишли хужжатлар тўпламини ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасига давлат рўйхатидан ўтказиш ва меъёрий хужжатни тасдиқлаш учун тақдим этиш;

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида турли фармацевтика корхоналарида ишлаб чиқарилган амлодипин ва эналаприл субстанцияларининг намуналари, шунингдек амлодипин ва эналаприл таблеткалари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** субстанцияларининг структуравий-механик ва технологик кўрсаткичларини аниқлаш асосида амлодипин 5,0 мг ва 10,0 мг ҳамда эналаприл 2,5 мг, 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткаларининг таркибини танлаш, технологияси ишлаб чиқиш, сифат меъёрларини белгилаш, яроқлилик муддатини аниқлаш ва тегишли меъёрий хужжатларни тайёрлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотларни олиб боришда замонавий фармацевтика-технологик, физикавий, физик-кимёвий, биофармацевтик, фармакологик усуллардан ва замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

биринчи мартаба турли корхоналари томонидан ишлаб чиқарилиб, Ўзбекистонда рўйхатдан ўтказилган амлодипин ва эналаприл субстанцияларининг структуравий-механик ва технологик хоссалари таққосий аниқланиб, доривор субстанцияларнинг технологик хоссалари билан заррачаларнинг шакли ва ўлчамлари ўртасида боғлиқлик исботланган;

илк бор эналаприл ва амлодипин таблеткаларининг прессладиган массаларини тайёрлашда қўлланилган ёрдамчи моддалар мажмуасининг массанинг технологик кўрсаткичларига ва тайёр маҳсулот сифатига таъсири аниқланган;

танлаб олинган ёрдамчи моддалар мажмуасидан фойдаланган ҳолда амлодипин 5,0 мг ва 10,0 мг ҳамда эналаприл 2,5 мг, 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткаларини нам донадорлаш усулида олиш технологияси ишлаб чиқилган;

амлодипин ва эналаприл таблеткаларининг сифат ва миқдор кўрсаткичлари аниқланиб, амалдаги меъёрий ҳужжатларда кўрсатилган талабларга мувофиқлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

амлодипин ва эналаприл таблеткаларининг гипотензив таъсири ва хавфсизлиги аниқланган ҳамда уларнинг самарадорлиги солиштирма препаратлар «Норваск» (R-Pharm Germany GmbH, Германия) ва «Берлиприл» (Berlin-Chemie AG Menarini Group, Германия)дан кам эмаслиги тажрибаларда исботланган;

амлодипин 5,0 мг ва 10,0 мг ҳамда эналаприл 2,5 мг, 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткаларининг сақланиш шароитлари табиий ва «тезлаштирилган эскириш» усуллари ёрдамида аниқланиб, яроқлилиқ муддатлари белгиланган;

амлодипиннинг 5,0 мг ва 10,0 мг, эналаприлнинг 2,5 мг; 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткалари учун тегишли меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқотда олинган натижалар замонавий технологик, физик-кимёвий (спектрофотометрия, ЮССХ), биофармацевтик, фармакологик текширувлар асосида тасдиқланган. Ўтказилган тадқиқотлар тажриба саноат ишлаб чиқариш жараёнида синовдан ўтган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти турли корхоналарда ишлаб чиқилган субстанцияларнинг технологик ва структура-механик хоссаларини қиёсий ўрганиш натижасида амлодипин 5,0 мг ва 10,0 мг ҳамда эналаприл 2,5 мг, 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткаларининг оптимал таркиби танланганлиги, технологияси яратилганлиги ҳамда уларнинг сифат меъёрлари белгиланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти амлодипин ва эналаприл таблеткалари учун «НИКА PHARM» МЧЖ билан ҳамкорликда меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилганлиги ва тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат этилиб «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади. Бу эса гипотензив таъсирга эга импорт ўрнини босувчи дори воситалар ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Амлодипин бесилат ва эналаприл малеат таблеткалари технологияларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Амлодипин - НИКА PHARM» 5 мг ва 10 мг таблеткалари учун меъёрий ҳужжат ЎЗР ССВ «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланган (НД 42 УЗ-12127-2021) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома, № DV/M 03962/11/21). Ушбу меъёрий ҳужжатни тасдиқланиши юқори самарали гипотензив таъсирга эга дори препаратлари ассортиментини кенгайтириш имконини берган;

«Эналаприл - NIKAPHARM» 2,5 мг; 5 мг; ва 10 мг таблеткалари учун меъерий хужжат ЎзР ССВ «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланган (НД 42 Уз-6524-2021) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома, № DV/M 01262/01/17). Ушбу меъерий хужжатни тасдиқланиши артериал гипертензияни даволаш учун қўлланиладиган дори воситалари номенклатурасини кенгайтириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 119 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Адабиётлар шарҳи**» номли биринчи бобида артериал гипертензиянинг эпидемиологияси, таснифи, олдини олиш ва даволаш усуллари бўйича адабиёт маълумотлари таҳлили келтирилган; артериал гипертензияни даволашда фармакотерапевтик воситаларнинг аҳамияти, шунингдек таблеткаларнинг кенг тарқалган, самарали ва хавфсиз дори шакли сифатида умумий тавсифи ҳам келтирилган. Адабиётлар шарҳининг алоҳида бўлими генерик дори воситалари технологиясини ишлаб чиқиш ва такомиллаштиришда биологик эквивалентликни таъминлашнинг долзарб масалаларига бағишланган.

Диссертациянинг «**Материаллар ва текшириш усуллари**» номли иккинчи бобида кейинчалик ишлаб чиқариш шароитида қўллаш имкониятларини ҳисобга олган ҳолда тадқиқот усуллари ва ишлатилган хом ашёлар тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Тадқиқот объектини турли фармацевтика корхоналари томонидан ишлаб чиқарилган ва Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтган амлодипин ва эналаприл субстанциялари намуналари, шунингдек фармацевтика саноатида фойдаланишга рухсат этилган турли тоифадаги ёрдамчи моддалар (ЁМ) ва турли ёрдамчи моддалар мажмуаси ёрдамида олинган амлодипин бесилат ва эналаприл малеат таблеткалар намуналари ташкил этади.

Диссертациянинг «**Доривор субстанцияларнинг структура-механик ва технологик хоссаларини тадқиқ қилиш**» номли учинчи бобида ўрганилаётган доривор субстанцияларнинг структуравий-механик ва технологик хоссаларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Таблеткаларнинг технологияларини ишлаб чиқиш ва мавжуд технологияларни такомиллаштириш бўйича илмий тадқиқотлар фаол субстанциянинг структуравий, механик ва технологик хусусиятларининг дастлабки кўрсаткичларига асосланиши керак. Заррачаларнинг кристаллик шакли ва ўлчамлари, шунингдек, уларнинг сирт хусусиятлари кўп жиҳатдан синтезнинг технологик схемасига, ишлатиладиган хом ашёларга, ҳарорат, босим, технологик ускуналарнинг хусусиятлари ва бошқалар каби индивидуал ишлаб чиқариш омилларига боғлиқдир.

1-жадвалдаги маълумотлардан келиб чиқадики, Ҳиндистоннинг Hetero Drugs Limited (UNIT-IV), компаниясининг амлодипин намуналари энг катта заррача ўлчамлари билан ифодалангани, кристалларнинг ўртача узунлиги  $276,17 \pm 23,31$  мкм, эни эса  $78,86 \pm 6,18$  мкм ни ташкил ташкил этади.

Тахминан худди шундай натижалар Ҳиндистоннинг Cadila Healthcare Ltd., компаниясининг амлодипин намуналарини ўрганишда аниқланди, бу ерда заррачаларнинг ўртача узунлиги  $227,46 \pm 21,48$  мкм ва ўртача эни  $54,05 \pm 6,11$  мкм. Ҳиндистоннинг Mylan Laboratories Ltd., компаниясидан олинган амлодипин субстанция намунасида заррачаларнинг ўртача узунлиги  $115,47 \pm 12,23$  мкм ва эни  $25,36 \pm 3,19$  мкм га тенг эканлиги кузатилган. Амлодипин субстанциясининг кристалл ўлчамлари Ҳиндистон Rakshit Drugs Pvt. Ltd., компаниясида сезиларли даражада кичик бўлиб, ўртача узунлиги  $38,56 \pm 4,21$  мкм ва ўртача эни  $15,52 \pm 1,28$  мкм эканлиги аниқланди. Ўрганилганлардан фақатгина Хитойнинг Changzhou Ruiming Pharmaceutical компанияси томонидан амлодипин субстанциясининг намуналари аморф кукун шаклида тақдим этилган ва шунинг учун улар ўртача заррача узунлиги ва эни мос равишда  $131,12 \pm 11,59$  мкм ва  $116,31 \pm 10,92$  мкм га тенгдир.

2-жадвалда келтирилган натижалардан кўришиб турибдики, амлодипин субстанциялари намуналари ўрганилаётган заррачаларнинг ўртача ўлчамлари оралиғида фракцион таркиби ва миқдорий таркиби бўйича бир-биридан сезиларли даражада фарқ қилади. Шундай қилиб, Hetero Drugs Limited (UNIT-IV), Ҳиндистон (65,29 %) ва Cadila Healthcare Ltd., Ҳиндистон (40,78 %) компанияларининг субстанциялари учун фракциянинг энг юқори миқдорий таркиби - 500 мкм; +250 мкм фракцияда аниқланади.

**Турли корхоналарда ишлаб чиқарилган амлодипин ва эналаприл  
субстанциялари намуналари шакл ва ўлчамларини микроскопик ўрганиш  
натижалари**

№ Т/р	Ишлаб чиқарувчи корхона номи	Заррачалар шакли	Заррачалар ўлчами, мкм		Шакл омили
			узунлиги	эни	
<b>I. Амлодипин бесилат</b>					
I.1	<b>Hetero Drugs Limited (UNIT-IV), Ҳиндистон</b>	Асосан таёқчасимон, қисман майда пластинкасимон шаклдаги синик бўлакчаларни сақловчи анизодиаметрик поликристаллар. Когезия натижасида бўлакчаларни ёпишиши кўринишидаги агрегатларни ҳосил қилишга мойиллиги бор.	276,17±23,31	78,86±6,18	3,50
I.2	<b>Cadila Healthcare Ltd., Ҳиндистон</b>	Якка ҳолда сочилган, ўзаро яқин ўлчамлардаги, анизодиаметрик шаклдаги таёқчасимон кристаллар.	227,46±21,48	54,05±6,11	4,21
I.3	<b>Mylan Laboratories Ltd., Ҳиндистон</b>	Майда таёқчасимон-пластинкасимон-тангачасимон поликристаллар. Икки ёки уч турдаги бўлакчалар ассоциациялари аралашмаларидан иборат конгломератлар ҳосил қилишга мойил.	115,47±12,23	25,36±3,19	4,55
I.4	<b>Changzhou Ruiming Pharmaceutical, Хитой</b>	Якка ҳолда тарқалган нисбатан майда, аморф, асосан юмалоқ ёки торпедосимон изодиаметрик шаклдаги бўлакчалар.	131,12±11,59	116,31±10,92	1,13
I.5	<b>Rakshit Drugs Pvt. Ltd., Ҳиндистон</b>	Турли ўлчамлардаги асосан пластинкасимон ва таёқчасимон шаклдаги поликристалл бўлакчалар аралашмаси. Тўпланган пластинкалар ассоциациясидан иборат ламеллалар ҳосил қилишга мойил.	38,56±4,21	15,52±1,28	2,48
<b>II. Эналаприл малеат</b>					
II.1	<b>INKE S.A, Испания</b>	Жуда майда таёқчасимон-тангачасимон шаклдаги поликристаллардан иборат, икки ва ундан ортиқ турдаги бўлакчалар ассоциациясидан иборат бўлган конгломератлар ҳосил қилишга мойил.	53,21±4,73	12,75±2,14	4,17
II.2	<b>Neuland Laboratorits Limited, Ҳиндистон</b>	Якка ҳолда тарқалган, асосан пластинкасимон-таёқчасимон поликристаллардан иборат, қисман майда пластинкасимон ва ноаниқ шаклдаги синик бўлакчалардан иборат аралашма.	95,06±2,14	63,13±2,01	1,50
II.3	<b>Shanghai AZ Import, Хитой</b>	Асосан пластинкасимон-таёқчасимон поликристаллардан иборат аралашма бўлиб, икки турдаги бўлакчалардан иборат ассоциациялар-конгломератлар ҳосил қилишга кучли мойиллиги бўлган аралашма.	124,29±11,76	68,42±5,92	1,81

Mylan Laboratories Ltd., Ҳиндистон (51,89 %), Changzhou Ruiming Pharmaceutical, Хитой (57,18%) ва Rakshit Drugs Pvt. Ltd., Ҳиндистон (46,44%) компаниялари маҳсулотлари учун эса - 250 мкм; +100 мкм фракция диапазонида аниқланади.

**Амлодипин ва эналаприл субстанциялари намуналари фракцион таркибини ўрганиш ва ўртача масса ўлчамларини аниқлаш натижалари**

№ Т/р	Намуна ишлаб чиқарувчи корхона номи	Фракцион таркиби, мкм %					Ўртача масса ўлчамлари, мкм
		-2000 +1000	-1000 +500	-500 +250	-250 +100	-100	
		Заррачалар фракциясининг ўртача ўлчамлари, мкм					
		1500	750	375	175	50	
<b>I. Амлодипин бесилат</b>							
I.1	Hetero Drugs Limited (UNIT-IV), Хиндистон	1,86	14,11	65,29	12,18	6,56	406,44
I.2	Cadila Healthcare Ltd., Индия	1,32	5,93	40,78	31,49	20,48	282,55
I.3	Mylan Laboratories Ltd., Хиндистон	0,19	6,12	27,61	51,89	14,19	250,19
I.4	Changzhou Ruiming Pharmaceutical, Хитой	0,39	2,11	34,22	57,18	6,10	253,12
I.5	Rakshit Drugs Pvt. Ltd., Хиндистон	0,81	7,93	23,92	46,44	20,90	253,05
<b>II. Эналаприл малеат</b>							
II.1	INKE S.A, Испания	2,19±0,24	12,55±0,76	27,71±2,05	39,80±2,93	17,75±2,11	309,41
II.2	Neuland Laboratorits Limited, Хиндистон	1,77±0,11	6,21±0,36	23,92±1,32	51,16±4,31	16,94±1,17	260,83
II.3	Shanghai AZ Import, Хитой	2,90±0,36	15,26±1,11	34,41±2,13	40,76±3,62	6,67±0,56	358,32

Шунингдек, бошқа фракциялар учун субстанциянинг миқдорий таркиби нисбати ҳам фарқ қилади. Мисол учун, Cadila Healthcare Ltd., Хиндистон намуналари структурасидаги фракцион таркибларнинг энг кичик фракцион таркиби -100 мкм ва Rakshit Drugs Pvt. Ltd., Хиндистон 20 % дан ортиқ, шунингдек, Hetero Drugs Limited (UNIT-IV), Хиндистон ва Changzhou Ruiming Pharmaceutical компаниялари субстанциялари намуналарида ушбу фракциянинг таркиби тахминан 6 % ни ташкил қилади.

Шунга ўхшаш натижалар эналаприл субстанциялари намуналарининг фракцион таркибини ўрганиш натижасида олинган.

Диссертациянинг «**Ёрдамчи моддалар ва алоҳида ишлаб чиқариш жараёнларини прессланадиган массанинг технологик хоссалари ва таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларига таъсиини ўрганиш**» номли тўртинчи бобда дастлабки нам донадорлаш усули билан прессланган массаларни тайёрлаш учун ёрдамчи моддалар мажмуасининг оптимал таркибини танлаш ва олинган амлодипин ва эналаприл таблеткаларининг сифатини тегишли дозаларда баҳолаш бўйича тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Йигирматадан ортиқ таркибларнинг дастлабки синовлари асосида, амлодипиннинг 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткалари энг ижобий технологик хусусиятлари билан фарқ қилувчи 5 та таркиблари кейинги тадқиқотлар учун танлаб олинди.

3-жадвалда келтирилган маълумотлар барча бешта ўрганилган таркиблар учун +2000 мкм дан -100 мкм гача бўлган 6 та фракциялар оралиғида прессланган масса гранулаларининг нисбатан бир хил тақсимланишида ифодаланган прессланган массаларнинг қониқарли технологик хусусиятларидан далолат беради. Сочилувчанлиги (0,110 - 0,190 кг/сек), сочилма зичлиги (531,9 - 647,4 кг/м<sup>3</sup>), прессланувчанлиги (39,9 - 60,4 Н) ва зичланиш коэффициенти (2,86 - 3,09) ҳам қониқарли чегараларда бўлиб, меъёрлар даражасида прессланишнинг жараёнини таъминланишини кўрсатади.

3-жадвал

**Амлодипиннинг 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткаларини прессланувчан массалари технологик хоссаларини ўрганиш натижалари**

№ т/р	Технологик хоссалари	Ўлчов бирлиги	Текширилаётган таркиблар				
			биринчи	иккинчи	учинчи	тўртинчи	бешинчи
1	Фракцион таркиб:						
	+ 2000 мкм	%	12,25	10,11	9,17	8,36	12,31
	-2000 + 1000 мкм	%	16,21	15,36	12,19	14,20	18,26
	-1000 + 500 мкм	%	18,48	19,25	17,11	21,05	16,36
	-500 + 250 мкм	%	22,18	24,32	25,16	27,41	20,41
	-250 + 100 мкм	%	19,11	20,18	16,31	16,32	24,17
	-100 мкм	%	11,77	10,78	20,06	12,66	8,49
2	Сочилувчанлик	кг/сек	0,110	0,123	0,127	0,135	0,190
3	Сочилма зичлик	кг/м <sup>3</sup>	542,2	580,7	531,9	620,3	647,4
4	Прессланувчанлик	Н	40,2	47,3	39,9	56,2	60,4
5	Зичланиш коэффициенти		2,86	2,91	3,09	2,56	2,18
6	Қолдиқ намлик	%	2,31	2,73	1,90	2,44	2,81

Текширилаётган таркиблар бўйича тайёрланган амлодипиннинг 5,0 мг таблеткалари қуйидаги сифат кўрсаткичларига эга:

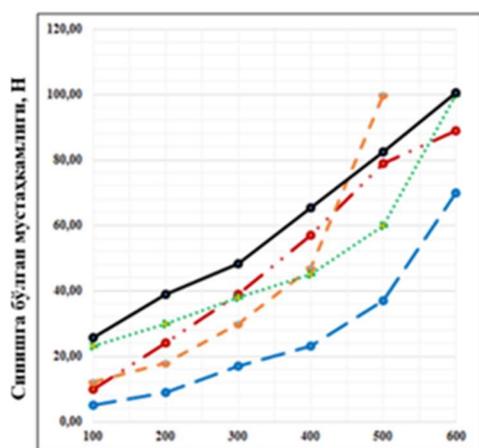
параметрлари (баландлигини диаметрига нисбати) - 32,50 – 36,33%; ўртача оғирлик 99,6 – 104,1мг; ўртача оғирликдан четланиш 3,20 – 5,1%; синишга бўлган мустаҳкамлиги 39,62 – 47,49Н; ишқаланувчанлиги 0,30 – 0,52%; парчаланувчанлиги 8,33– 12,77 мин; эриш (30 минутда) 90,71 – 98,14%; ёт аралашмалар 0,097 – 0,212 %; дозаларнинг бир хиллиги 89,16 – 97,21%; миқдори 4,92 – 5,16 мг. Юқоридаги кўрсаткичлар бўйича амлодипиннинг 10,0 мг таблеткалари сифатини назорати ҳам ЎзР ДФ I жилди томонидан белгиланган тегишли талабларга мос келади.

Пресслаш босимининг амлодипиннинг 5,0 мг таблеткаларининг синишга нисбатан мустаҳкамлигига, ишқаланувчанлигига ва парчаланувчанлигига таъсирини ўрганиш натижалари 1-расмда келтирилган.

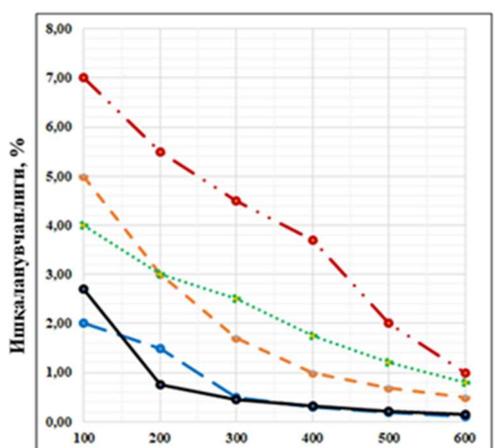
1.1-расмда келтирилган маълумотлардан келиб чиқадики, таблеткаларнинг синишга бўлган мустаҳкамлиги барча бешта таркиблар бўйича тайёрланган таблеткалар намуналари бўйича пресслаш босимида боғлиқлиги тўғри пропорционалдир, яъни пресслаш босимининг ошиб

бориши билан 5,0 мг амлодипин таблеткаларининг синишга бўлган мустаҳкамлиги ҳам ортади. 100 дан 600 МПа гача бўлган пресслаш босими оралиғида иккинчи ва бешинчи таркиблар бўйича олинган таблеткалар учун кузатилган тўғри пропорционал боғлиқлик аста-секин ўсиб боради. Учинчи таркибга кўра таблеткалар учун - 100-400 МПа оралиғида у доимий, 400-500 МПа оралиғида эса кескин ортади. Агар таблеткаларнинг минимал тавсия этилган оптимал синишга бўлган мустаҳкамлиги 30 Н деб ҳисобласак, бешинчи таркибга мувофиқ тайёрланган 5,0 мг амлодипин таблеткаларини пресслаш учун оптимал босимнинг қуйи чегараси 125 МПа ни ташкил қилади. Тўртинчи таркибга кўра таблеткалар учун худди шундай чекловчи пресслаш босими, иккинчи ва учинчи таркиблар 200-300 МПа босимга эга ва биринчи таркибга мувофиқ тайёрланган таблеткалар учун - 450 МПа.

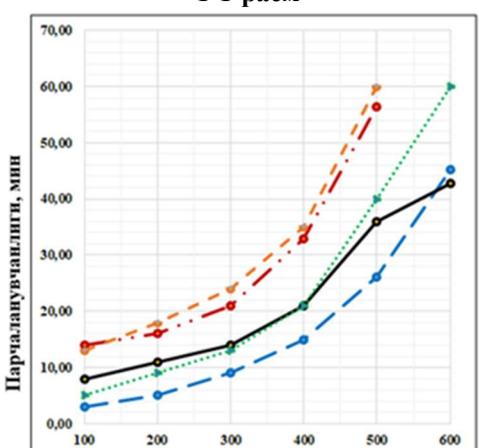
1.2-расмда келтирилган тадқиқот натижаларидан кўриниб турибдики, таблеткалар ишқаланувчанлигининг пресслаш босимига боғлиқлиги тескари пропорционалдир. Шу билан бирга, 200 МПа гача бўлган босим оралиғида биринчи ва бешинчи таркиблар бўйича тайёрланган таблеткалар мисолида қайд этилган камроқ боғлиқлик аниқланади ва 200 МПа ва ундан юқори босим оралиғида анча барқарордир.



Пресслаш босими, МПа  
1-1-расм



Пресслаш босими, МПа  
1-2-расм



Пресслаш босими, МПа  
1-3-расм

1-расм. Амлодипиннинг 5,0 мг таблеткаларининг синишга бўлган мустаҳкамлиги (1-1), ишқаланувчанлиги (1-2) ва парчаланувчанлиги (1-3) кўрсаткичларига пресслаш босимининг таъсирини ўрганиш натижалари.

- Шартли белгилар:
- 1 – (● — — — ●) - биринчи таркиб;
  - 2 – (● — · · · — ●) - иккинчи таркиб;
  - 3 – (● — — — ●) - учинчи таркиб;
  - 4 – (● — · · · — ●) - тўртинчи таркиб;
  - 5 – (● — — — ●) - бешинчи таркиб.

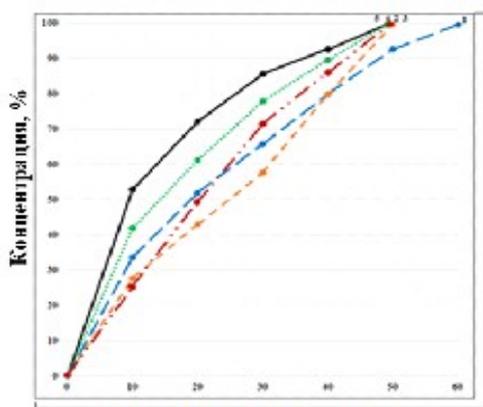
1.3-расмда амлодипиннинг 5,0 мг таблеткаларининг парчаланувчанлигига пресслаш босимининг таъсирини ўрганиш натижалари тасвирланган. Бу ҳолда, синовдан ўтган кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқлик тўғри пропорционалдир. Бундан ташқари, бундай ўзаро боғлиқлик кўпроқ (иккинчи ва учинчи таркиблар) ёки камроқ (биринчи; тўртинчи ва бешинчи таркиблар) намоён бўлади.

Амлодипиннинг 5,0 мг таблеткалари учун оптимал пресслаш босими 125 МПа дан 400 МПа гача оралиқда, амлодипиннинг 10,0 мг таблеткалари учун оптимал пресслаш босими 125-300 МПа ни ташкил қилади, бунда таблеткаларнинг синишга бўлган мустаҳкамлиги, ишқаланувчанлиги ва парчаланувчанлиги белгиланган меъёрлар доирасида бўлади. Юқоридагиларга мувофиқ ўрнатилган эналаприлнинг 5,0 мг таблеткаларини олиш учун оптимал пресслаш босими 100-350 МПа ни ташкил қилади.

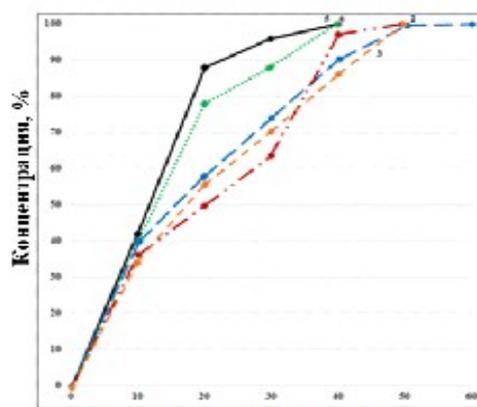
Диссертациянинг «Текширилаётган амлодипин ва эналаприл таблеткаларини биофармацевтик хоссаларини *in vitro* усулларида тадқиқ қилиш» номли бешинчи боби *in vitro* шароитида амлодипин ва эналаприл таблеткаларининг биофармацевтик хусусиятларини ўрганишга бағишланган.

Амлодипиннинг 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткалари, шунингдек, эналаприлнинг 2,5 мг; 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткалари учун “Эрувчанлик” синовини ишлаб чиқиш учун турли омилларнинг таъсири ўрганилди, шу жумладан ёрдамчи моддалар мажмуаси, эритувчи муҳитининг ҳажми ва табиати (нейтрал ёки кислотали), ўрганилаётган таблеткалардан фаол модданинг ажралиб чиқишига кажаванинг ёки парракли аралаштиргичнинг айланиш тезлиги ва бошқалар. Тадқиқот ЎзР ДФ I да тавсифланган усул бўйича 60 дақиқа давомида, ҳар 10 дақиқада ажралиб чиққан дори миқдорини аниқлаш учун намуналар олиш билан олиб борилди. Синовлар давомида ҳарорат  $37 \pm 0,5$  °C даражада сақланади.

2-расмда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, текширилган амлодипин таблеткаларидан фаол модданинг тозаланган сувга ажралиб чиқиши турли тезликларда содир бўлади.



Намуна олиш вақти, мин  
2-1-расм



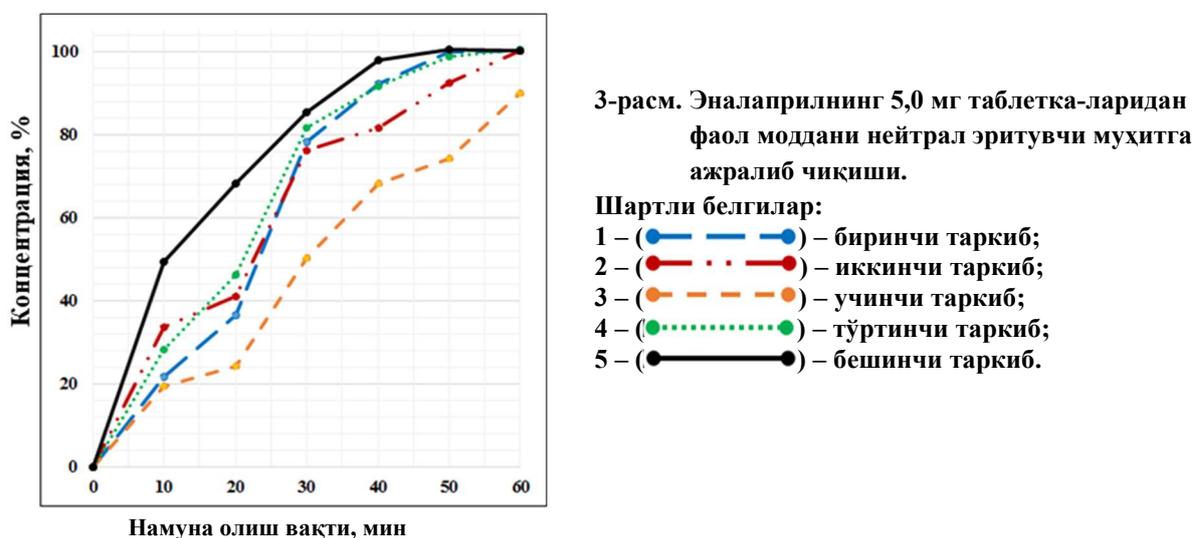
Намуна олиш вақти, мин  
2-2-расм

2-расм. Амлодипиннинг 5,0 мг таблеткаларидан фаол моддани эритувчи муҳитга тозаланган сувга (2-1) ва 0,1 М хлорид кислота эритмасига (2-2) ажралиб чиқиш тезлигини ўрганиш натижалари. Шартли белгилар: 1 - (●—●—●) – биринчи таркиб; 2 - (●—●—●) – иккинчи таркиб; 3 - (●—●—●) – учинчи таркиб; 4 - (●—●—●) – тўртинчи таркиб; 5 - (●—●—●) – бешинчи таркиб.

Таблеткаларнинг текширилган таркибидан фаол модданинг ажралиб чиқиш жадаллигига кўра, уларни қуйидаги қаторда жойлаштириш мумкин: бешинчи> тўртинчи> иккинчи> биринчи> учинчи. Шу билан бирга, 30 дақиқалик тадқиқотда фаол модданинг энг катта миқдори - 86,2 % бешинчи таркибга кўра таблеткалардан, энг кичик миқдори эса 58,3 % учинчи таркибга мувофиқ тайёрланган таблеткалардан ажралиб чиқишига эътиборни қаратиш лозим. Шунини таъкидлаш керакки, бешинчи, тўртинчи ва учинчи таркиблар бўйича тайёрланган амлодипин таблеткаларидан фаол модданинг тўлиқ ажралиб чиқиши 50 дақиқада, биринчи таркибга мувофиқ тайёрланган таблеткалардан эса 60 дақиқада кузатилади.

Нейтрал эритувчи муҳит - тозаланган сувни кислотали - 0,1 М хлорид кислота эритмаси билан алмаштирилганда, ўрганилаётган барча таблеткалардан фаол модданинг эритмага ўтиш интенсивлиги ошади.

3-расмга кўра, эналаприлнинг 5,0 мг таблеткаларидан фаол модданинг барча текширилаётган таблеткалардан нейтрал эритувчи муҳитга ажралиб чиқиши ўртача жадалликда содир бўлади.



*In vivo* тажрибаларда олинган натижалар амлодипин ва эналаприл таблеткаларининг фаол фармацевтик моддасини *in vitro* шароитда нейтрал - тозаланган сувга ва кислотали - хлорид кислотанинг 0,1 М эритмасига ажралиб чиқиш тезлигини ўрганиш натижаларига мос келади.

Диссертациянинг «Амлодипин ва эналаприл таблеткаларининг мўтадил таркибларини танлаш ва такомиллаштирилган технологияларини ишлаб чиқиш» номли олтинчи бобида тавсия этилган оптимал таркибларни танлаш ҳамда амлодипин ва эналаприл таблеткалари учун такомиллаштирилган технологияни ишлаб чиқиш бўйича тадқиқот натижалари келтирилган.

Кенг қамровли структуравий-механик, технологик, физик-кимёвий ва биофармацевтик тадқиқотлар асосида амлодипиннинг 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткалари учун такомиллаштирилган технология ва

янгиланган меъёрий ҳужжатни ишлаб чиқишда амлодипиннинг 5,0 мг ва 10 мг таблеткаларининг оптимал таркиби танлаб олинди.

4-жадвал

**Амлодипин 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткалари учун тавсия этилган таркиблар ва прессланадиган массаларнинг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари**

№ Т/р	Амлодипин таблеткалари учун тавсия этилаётган таркиблар				№ Т/р	Прессланувчи массанинг технологик хоссалари кўрсаткичлари		
	Ингредиентлар номи	Ўлчов бирлиги	Tableткалар дозаси			Ўрганилган технологик хоссалар	Ўлчов бирлиги	Кўрсаткичлари
			5,0 мг	10,0 мг				
1	Амлодипин бесилат	мг	6,944	13,888	1	Фракцион таркиби: + 2000 мкм	%	12,31
2	Лактоза моногидрат	мг	20,45	40,9		-2000 + 1000 мкм	%	18,26
3	Дикальций фосфат	мг	12,0	24,0		-1000 + 500 мкм	%	16,36
4	Микрокристаллик целлюлоза тип 102	мг	23,0	46,0		-500 + 250 мкм	%	20,41
5	Жўхори крахмали	мг	32,656	65,312		-250 + 100 мкм	%	24,17
6	Поливинилпирролидон К 30	мг	2,0	4,0		-100 мкм	%	8,49
7	Натрий крахмал гликолят	мг	1,4	2,8	2	Сочилувчанлик	кг/сек	0,190
8	Аэросил	мг	0,4	0,8	3	Сочилувчан зичлик	кг/м <sup>3</sup>	647,4
9	Магний стеарат	мг	0,85	1,7	4	Прессланувчанлик	Н	60,4
10	Тальк	мг	0,3	0,6	5	Зичланиш коэффициенти		2,18
	Ўртача оғирлик	мг	100,0	200,0	6	Қолдиқ намлик	%	2,81

4-жадвалда келтирилган маълумотлар амлодипиннинг 10,0 мг таблеткаларининг тавсия этилган таркиби барча ингредиентлар миқдорини икки барабар оширишдан иборат бўлиб, натижада олинган таблеткаларнинг ўртача оғирлиги мос равишда икки марта - 200 мг га ошиши керак.

4-жадвалда амлодипин таблеткаларининг прессланадиган массасининг технологик хусусиятларининг қониқарли ва нормал пресшлаш ҳаракатини таъминлайдиган кўрсаткичлари кўрсатилган.

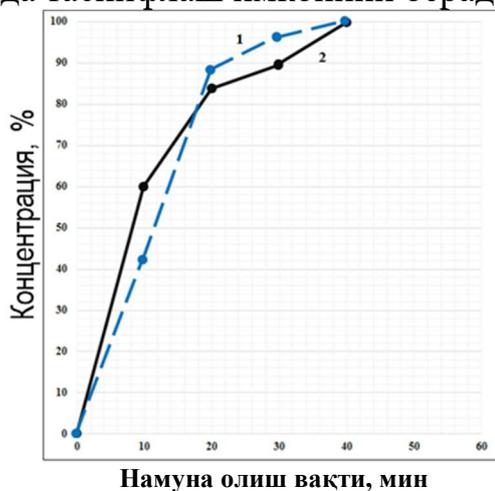
Амлодипиннинг 5,0 мг таблеткалари учун қониқарли синишга бўлган мустаҳкамлиги, парчаланувчанлиги ва ишқаланувчанлиги кўрсаткичларини таъминлайдиган оптимал пресшлаш босими 125 - 300 МПа чегаралар оралиғида, амлодипиннинг 10,0 мг таблеткалари учун эса ўзига хос 150 - 375 МПа пресшлаш босими оралиғида бўлади.

Ёрдамчи моддаларнинг танланган мажмуасидан фойдаланган ҳолда олинган ва юқоридаги босим оралиғида прессланган амлодипин 5,0 ва 10,0 мг таблеткалари ЎзР ДФ I га мувофиқ равишда тайёр маҳсулот учун тузилган НД 42 Уз-12127-2021 норматив ҳужжат талабларига жавоб беради.

Амлодипин таблеткаларини “Эрувчанлик” синовини ўтказиш учун ЎзР ДФ I да парракли аралаштиргич усули тавсия этилган. Эритувчи муҳит

сифатида 500 мл 0,1 М хлорид кислота эритмасидан фойдаланилган. Синовларда парракли аралаштиргич айланиш тезлиги дақиқасига 75 ай/дақ. ни ташкил этади. Инкубация ҳарорати  $37,0 \pm 0,5$  °С.

4-расмда келтирилган маълумотларга асосан, белгиланган экспериментал шароитда фаол модданинг текширилаётган препаратлардан интенсив ажралиб чиқиши кузатилади, хусусан, 20 дақиқалик инкубациядан сўнг амлодипиннинг 5,0 мг таблеткаларидан 98,4 %, амлодипиннинг 10,0 мг таблеткаларидан эса 84,3 % фаол модда эритмага ўтади. Тавсия этилган таблеткалардан фаол модданинг тўлиқ ажралиб чиқиши 40 дақиқада кузатилади. “Эрувчанлик” синови натижалари амлодипиннинг 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткаларини ЖССТ томонидан тавсия этилган таснифга мувофиқ “тез эрувчан” препаратлар сифатида таснифлаш имконини беради.



4-расм. Тавсия этилган амлодипиннинг 5,0 мг ва 10 мг таблеткаларидан фаол модданинг ажралиб чиқиш тезлигини ўрганиш натижалари.

Шартли белгилар:

- 1 – (●—●) – амлодипин 5 мг учун;  
2 – (●—●) – амлодипин 10 мг учун.

Такимиллаштирилган технология ва янгиланган меъёрий ҳужжатни ишлаб чиқишда эналаприлнинг 2,5 мг; 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткалари эналаприл – 5,0 мг фаол моддасининг таркиби танлаб олинган ёрдамчи моддалар мажмуасида ҳисобга олинди, таблеткаларнинг ўртача оғирлигига нисбатан - 180,00 мг, бу 2,78 % ни ташкил этди. 2,5 мг дозадаги таблеткалар учун бу нисбат 1,39 % ва 10 мг дозадаги таблеткалар учун - 5,56 % ни ташкил этади.

Шунга асосланиб, биз эналаприл таблеткаларининг 2,5 мг ва 10,0 мг дозалардаги таркиблари учун танланган комплексдаги ёрдамчи моддаларни қолдиришга қарор қилдик, ўртача оғирлиги 180,00 мг ўзгармаган ҳолда уларнинг таркиби мослаштирилди (5-жадвал).

Умуман олганда, эналаприл таблеткаларининг ҳар учта дозаси учун прессланадиган масса намуналари ижобий тавсифланади.

Эналаприлнинг 2,5 мг; 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткаларини сифат кўрсаткичлари ЎЗР ДФ I талабларига мос келади.

Тавсия этилган эналаприлнинг 2,5 мг; 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткаларини биофармацевтик тадқиқотлари *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида танланган усуллар ва белгиланган шароитларга мувофиқ амалга оширилди.

*In vitro* шароитида эритма тезлигини ўрганиш шуни кўрсатдики, турли дозаларда тавсия этилган эналаприл таблеткаларидан фаол модданинг эритмага ўтиши жуда жадаллик билан содир бўлади ва текширилаётган

таблеткалар фаол моддасининг 20 дақиқада ажралиб чиқиш тезлиги 52,4 % - 64,3%; 30 дақиқада 87,2 % - 94,3 % ни ташкил қилади, инкубациянинг 50 дақиқасида эса текширилаётган таблеткалардан 100 % фаол модда эритмага ўтади. “Эрувчанлик” синови натижалари бўйича тавсия этилган эналаприлнинг 2,5 мг; 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткалари ЖССТ таснифи бўйича “тез эрувчан” препаратлар сирасига киритиш имконини беради.

«Эналаприл-НИКАРНАРМ» таблеткаларининг *in vivo* биологик самарадорлигини «Берлиприл» 5,0 мг таблеткалари билан солиштирганда баҳолаш бўйича тадқиқотлар таққосланган дориларнинг биологик эквивалентлигининг анча юқори эканлигини кўрсатади.

5-жадвал

**Эналаприл 2,5 мг; 5,0 мг и 10,0 мг таблеткалари учун  
тавсия этилаётган оптимал таркиблар**

№ Т/р	Ингредиентлар номи	Эналаприл таблеткалари таркиблари		
		2,50 мг	5,00 мг	10,00 мг
<b>Субстанция (фаол модда), мг</b>				
1	Эналаприл малеат	2,50	5,00	10,00
<b>Ёрдамчи моддалар, мг</b>				
2	Лактоза моногидрат	80,00	76,50	75,00
3	Микрористаллик целлюлоза МКЦ 102	28,00	31,00	31,00
4	Картошка крахмали	62,50	60,50	57,00
5	Малеин кислота	1,00	1,00	1,00
6	Поливинилпирролидон К 30	1,50	1,50	1,50
7	Аэросил	1,00	1,00	1,00
8	Тальк	1,00	1,00	1,00
9	Магний стеарат	0,50	0,50	0,50
10	Кросповидон	2,00	2,00	2,00
Ўртача масса		180,00	180,00	180,00

«Эналаприл-НИКАРНАРМ» ва «Берлиприл» таблеткаларининг экспериментал шароитларида гипотензив самарадорлиги юборилганидан сўнг ярим соат ўтгач кузатилади ва мос равишда – 12,02/5,75 % ва 7,79/8,69% ни ташкил қилади. Препаратларнинг максимал самарадорлиги 4 соатдан кейин содир бўлади ва қабул қилингандан сўнг ва мос равишда – 40,81/37,54% ва 41,14 / 34,63% ни ташкил қилади. Тажриба охирида - юборилгандан 6 соат ўтгач, гипотензив самарадорлик мос равишда – 22,98/27,45% ва 24,29/28,35% даражасида қолади.

Шундай қилиб, эналаприлнинг 2,5 мг; 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткаларни тавсия этилган таркиблар ва таблеткалар усули прессланадиган массаларнинг технологик хусусиятларининг ижобий кўрсаткичларини таъминлайди. Оптимал солиштирма босимнинг белгиланган қийматларида таблеткалар тиббий мақсадларда фойдаланиш учун тасдиқланган маълум хорижий аналог билан биологик эквивалент бўлган юқори сифатли маҳсулотларни олиш имконини беради.

## ХУЛОСАЛАР

1. Микроскопик тадқиқотларда турли ишлаб чиқарувчилар томонидан ишлаб чиқарилган ва ЎзР рўйхатдан ўтган амлодипин субстанциясининг бешта намунаси ва эналаприл субстанциясининг учта намунаси кристаллик тузилишга эгаллиги, яъни анизодиаметрик поликристаллардан иборат бўлиб, асосан заррачаларнинг таёқчасимон ва пластинкасимон шаклларида иборат эканлиги ва улар турли ўлчамдаги агрегатлар, конгломератлар ва ламеллар шаклида ассоциациялар ҳосил қилишга мойиллиги исботланди.

2. Амлодипин ва эналаприл субстанцияларининг турли намуналарининг технологик хоссаларини аниқлаш натижасида ушбу параметрлар заррачалар шакли ва ўлчамларига бевосита боғлиқлиги белгиланди. Жумладан, амлодипин субстанцияларининг ўртача масса ўлчамининг энг катта кўрсаткичи - 406,44 мкм Hetero Drugs Limited (UNIT-IV) намуналарида кузатилган ҳолатида, ушбу субстанциянинг сочилма зичлик ( $508,23 \text{ кг/м}^3$ ), зичлик ( $1,59 \times 10^3 \text{ кг/м}^3$ ), сочилувчанлик ( $1,43 \cdot 10^{-3} \text{ кг/сек}$ ) ва зичланиш коэффициенти (2,72) кўрсаткичлари нисбатан ижобий ва аксинча, куқунларнинг ғовақлиги бўйича энг паст кўрсаткич (60,29 %) намоён бўлиши кузатилди.

3. Амлодипин 5,0 мг таблеткалари учун - 125-300 МПа ва 10,0 мг таблеткалари учун 150-375 МПа, шунингдек, эналаприл таблеткаларининг 2,5 мг; 5,0 мг ва 10,0 мг таблеткалари учун 100-350 МПа оптимал пресслаш босимлари диапазонлари аниқланиб, бу ораликда олинган маҳсулот физик-механик хусусиятлар бўйича стандартлар талабларига жавоб бериши исботланди.

4. Тавсия этилаётган таблеткаларнинг биофармацевтик хоссалари аниқланди. Бунда амлодипин ва эналаприл таблеткалари учун «Эрувчанлик» синовини ўтказиш шароитлари белгиланди. Амлодипин ва эналаприл таблеткаларининг гипотензив таъсири ва хавфсизлиги аниқланиб, улар самарадорлиги бўйича солиштирма препаратлар «Норваск» (R-Pharm Germany GmbH, Германия) ва «Берлиприл» (Berlin-Chemie AG Menarini Group, Германия)лар билан биологик эквивалентлиги тажрибаларда исботланди.

5. «Амлодипин-НИКАРНАРМ» 5 мг ва 10 мг ҳамда «Эналаприл - НИКАРНАРМ» 2,5 мг; 5 мг; ва 10 мг таблеткалари учун барча турдаги қадоқлаш материалларда турғунлиги табиий сақлаш ва «тезлаштирилган эскириш» усулларида аниқланди ва яроқлилик муддати 2 йилга тенг деб белгиланди.

6. «Амлодипин-НИКАРНАРМ» 5 мг ва 10 мг ҳамда «Эналаприл - НИКАРНАРМ» 2,5 мг; 5 мг; ва 10 мг таблеткалари учун норматив ҳужжатлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланди ва ишлаб чиқаришга, ҳамда тиббиёт амалиётида қўллашга руҳсат этилди.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ДЖАЛИЛОВ АЛИШЕР ХАБИБУЛЛАЕВИЧ**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК  
АМЛОДИПИНА БЕСИЛАТА И ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА**

**15.00.01 – технология лекарств**

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

**Тошкент-2024**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2022.4.PhD/Far59.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.  
Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Научный руководитель:**

**Хайдаров Восилжон Расулович**  
кандидат фармацевтических наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Назарова Зарифа Алимджановна**  
доктор фармацевтических наук, профессор

**Миракилова Дилфуза Ботиралиевна**  
доктор фармацевтических наук, старший научный сотрудник

**Ведущая организация:**

**Ташкентский химико-технологический институт**

Защита диссертации состоится 19 10 2024 года в 13<sup>00</sup> 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: [info@pharmi.uz](mailto:info@pharmi.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 61) по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан 12 октябре 2024 года.  
(Реестр протокола рассылки № 61 от 12 октября 2024 года)



**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.фарм.н., профессор

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

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 30-45% населения мира старше 18 лет имеют повышенное артериальное давление, и во всех странах с возрастом наблюдается увеличение заболеваемости гипертонией. Согласно предположениям экспертов, среди населения всего мира продолжается рост доли сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности артериальной гипертонии (АГ), что обуславливает высокую инвалидность и смертность населения промышленно развитых стран, включая людей трудоспособного возраста. Поэтому с целью лечения и профилактики этого заболевания важно расширять ассортимент лекарственных средств, обеспечивать их эффективность, безопасность и качество, увеличивать объемы производства.

Согласно Глобальному плану действий ВОЗ, к 2025 году предусмотрено сократить распространение случаев повышения кровяного давления в мире на 25% и обеспечить лекарственными препаратами не менее 50% населения, имеющего соответствующие показания. Для достижения этой цели ведутся научные исследования по созданию оригинальных препаратов и обеспечению терапевтической эффективности, безопасности и устойчивости генерических лекарственных средств. В связи с этим особое внимание уделяется разработке технологий, обеспечивающих полное высвобождение активных фармацевтических субстанций из лекарственных препаратов, установлению соответствия качества готовой продукции действующим нормативным документам и их внедрению в фармацевтическое производство.

На сегодняшний день в нашей республике в рамках концепции развития фармацевтической отрасли достигнуты определенные результаты в разработке конкурентоспособных лекарственных средств различных форм, обеспечении их качества и доказательстве их эффективности с биофармацевтической точки зрения. В 22-й цели Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы определены такие важные задачи, как «увеличение объема производства продукции фармацевтической промышленности в три раза и доведение уровня обеспечения внутреннего рынка отечественными лекарственными средствами до 80 процентов»<sup>1</sup>. В связи с этим важное значение имеет расширение номенклатуры импортозамещающих и экономически доступных для населения лекарственных средств, доказательство их высокой терапевтической эффективности и безопасности, а также налаживание их производства на местных фармацевтических предприятиях.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных постановлениями Президента Республики Узбекистан № ПП-4554 от 30 декабря 2019 года «О

---

<sup>1</sup>Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 г. № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан», № ПП-411 от 26 октября 2022 года «О дополнительных мерах по обеспечению населения качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», № ПП-14 от 10 января 2024 года «О дополнительных мерах по дальнейшему развитию фармацевтической отрасли и ускорению реализации инвестиционных проектов», а также Указом Президента Республики Узбекистан № УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022 — 2026 годах», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** Исследования по разработке новых и усовершенствованию существующих технологий таблетированных лекарственных препаратов, проводились такими отечественными учеными, как: С.М. Махкамовым, М.У. Усуббаевым, У.М. Азизовым, З.А. Назаровой, Х.М. Юнусовой, Ё.С. Кариевой, Г.М. Туреевой, А.Т. Шариповым и др.

Большое значение имеют научные исследования по оптимизации фармакотерапевтических свойств антигипертензивных препаратов, повышению их биодоступности и терапевтической эффективности, а также созданию новых форм препаратов, проведенные такими зарубежными учеными, как Asija Rajesh, A. Review, H. Patel, E.S. Draganoiu, A.O. Elzoghby, J.S.Ahmed, M.M. Nafadi, Fr. Jaminet, A.A.Genazzani, W. Keller, M.S. Lennard, A.N.Lien, B. Abrahamson, E.B. Блинская, С.В. Тишков, К.В. Алексеев, С.В.Минаев, А.Г.Марахова, П.Г.Мизина, А.И. Тенцова, Е.И.Чазов, А.У.Тулегенова, Р.Д. Дилбарханов, З.Б.Сакипова, А.И.Ильин, Девид Ветхи.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по сравнительному изучению взаимосвязи структурно-механических и технологических свойств субстанций амлодипина и эналаприла, произведенных различными фармацевтическими компаниями и зарегистрированных в Республике Узбекистан, проведению исследований по разработке оптимального состава и рациональной технологии таблеток амлодипина 5,0 мг и 10,0 мг и эналаприла 5,0 мг и 10,0 мг на основании полученных результатов, их стандартизации и определению срока годности.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательской работой вуза, в котором выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института на тему: «Разработка усовершенствованных технологий генерических лекарственных средств».

**Цель исследования.** Подбор оптимальных составов и разработка усовершенствованных рациональных технологий для таблеток амлодипина

5,0 мг и 10,0 мг, а также эналаприла 2,5 мг, 5,0 мг и 10,0 мг и внедрение их в производство на отечественных фармацевтических предприятиях.

**Задачи исследования** заключаются в следующем:

сравнительное изучение структурно-механических и технологических свойств субстанций амлодипина и эналаприла, произведенных различными предприятиями;

оценка влияния вспомогательных веществ на технологические свойства прессуемых масс амлодипина и эналаприла, а также на качественные показатели таблеток;

определение оптимальных типоразмеров и подходящих условий прессования таблеток амлодипина и эналаприла;

изучение влияния различных факторов на скорость высвобождения действующих веществ из таблеток амлодипина и эналаприла и разработка теста «Растворение»;

разработка усовершенствованной технологии таблеток амлодипина 5,0 мг и 10,0 мг и эналаприла 2,5 мг, 5,0 мг и 10,0 мг, их апробация и подача соответствующего пакета документов в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан для государственной регистрации и утверждения нормативной документации.

**Объектом исследования** являются образцы субстанций амлодипина и эналаприла, произведенные различными фармкомпаниями, а также таблетки амлодипина и эналаприла.

**Предметом исследования** является подбор состава таблеток амлодипина 5,0 мг и 10,0 мг и эналаприла 2,5 мг, 5,0 мг и 10,0 мг на основе определения структурно-механических и технологических параметров субстанции, разработка технологии, определение стандартов качества, установление сроков годности и подготовка соответствующих нормативных документов.

**Методы исследования.** При проведении исследований применялись фармацевтико-технологические, физические, физико-химические биофармацевтические, фармакологические методы и современные компьютерные программы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые проведено сравнительное изучение структурно-механических и технологических свойств субстанций амлодипина и эналаприла, произведенных различными предприятиями и зарегистрированных в Узбекистане, доказана взаимосвязь технологических свойств лекарственных субстанций с формой и размером частиц;

впервые определено влияние комплекса вспомогательных веществ, использованных при подготовке прессуемых масс амлодипина и эналаприла, на технологические показатели масс и качество готового продукта;

используя выбранный комплекс вспомогательных веществ, разработана технология получения таблеток амлодипина 5 мг, 10 мг и эналаприла 2,5 мг, 5 мг, 10 мг методом влажного гранулирования;

определены качественные и количественные показатели таблеток амлодипина и эналаприла, установлено их соответствие требованиям действующих нормативных документов.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

установлено гипотензивное действие и безопасность таблеток амлодипина и эналаприла, а также в экспериментах доказано, что их эффективность не уступает препаратам сравнения «Норваск» (R-Pharm Germany GmbH, Германия) и «Берлиприл» (Berlin-Chemie AG Menarini Group, Германия);

определены условия хранения таблеток амлодипина 5,0 мг и 10,0 мг, а также эналаприла 2,5 мг, 5,0 мг и 10,0 мг с помощью методов естественного и «ускоренного старения», обоснованы их сроки годности;

разработаны и утверждены соответствующие нормативные документы на таблетки амлодипина 5 мг и 10 мг, эналаприла 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.

**Достоверность результатов исследования.** Полученные в исследованиях результаты подтверждены на основе современных технологических, физико-химических (спектрофотометрия, ВЭЖХ), биофармацевтических, фармакологических методов исследования. Проведённые исследования апробированы в процессе опытного промышленного производства.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что на основании сравнительного изучения технологических и структурно-механических свойств субстанций, разработанных на различных предприятиях, выбран оптимальный состав таблеток амлодипина 5,0 мг и 10,0 мг, а также эналаприла 2,5 мг, 5,0 мг и 10,0 мг, разработана их технология и установлены стандарты качества.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что совместно с ООО «НИКА PHARM» разработаны нормативные документы на таблетки амлодипина и эналаприла, которые утверждены Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» и разрешены к применению в медицинской практике. Это в свою очередь способствует расширению ассортимента импортозамещающих лекарственных средств гипотензивного действия.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по совершенствованию технологии таблеток амлодипина бесилата и эналаприла малеата:

Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз утверждён нормативный документ на таблетки «Амлодипин – НИКАРНАМ» 5 мг и 10 мг (НД 42 Уз-12127-2021), также получено разрешение на его применение в медицине (удостоверение, № DV/M 03962/11/21). Утверждение данного документа позволило расширить ассортимент высокоэффективных лекарственных препаратов гипотензивного действия;

Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз утвержден нормативный документ на таблетки «Эналаприл - НИКАРНАРМ» 2,5 мг; 5 мг; и 10 мг (НД 42 Уз-6524-2021), также получено разрешение на его применение в медицине (удостоверение, № DV/M 01262/01/17). Утверждение данного документа позволило расширить номенклатуру лекарственных средств, применяемых при артериальной гипертензии.

**Апробация результатов исследования.** Результаты настоящего исследования обсуждены на 4 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 6 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 5 статей опубликованы в республиканских и 1 статья в зарубежном журнале.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, шести глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 119 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность проводимых исследований, описаны цель и задачи, объект и предметы исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики, изложена научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов проведенного исследования в практику, а также об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, названной **«Обзор литературы»** представлен анализ литературных данных по эпидемиологии, классификации, методам профилактики и лечения артериальной гипертензии; также приведена значимость фармакотерапевтических средств в лечении артериальной гипертензии, а также общая характеристика таблеток как широко распространенной, эффективной и безопасной лекарственной формы. Отдельный раздел обзора литературы посвящен актуальным вопросам обеспечения биологической эквивалентности при разработке и совершенствовании технологии генерических лекарственных средств.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследований»** приведены сведения о методах исследования и используемом сырье с учётом возможности их применения в условиях последующего промышленного производства.

Объектом исследования являлись образцы субстанций амлодипина и эналаприла, произведённые различными фармацевтическими предприятиями и зарегистрированные в Республике Узбекистан, а также образцы таблеток амлодипина бесилата и эналаприла малеата, полученные с использованием различных вспомогательных веществ (ВВ) и их комбинаций, разрешённых для применения в фармацевтической промышленности.

В третьей главе диссертации «**Исследование структурно-механических и технологических свойств лекарственных субстанций**» представлены результаты изучения структурно-механических и технологических свойств исследуемых лекарственных субстанций.

Научные исследования по разработке технологий таблеток и совершенствованию существующих технологий должны основываться на исходных показателях структурных, механических и технологических характеристик активной субстанции. Кристаллическая форма и размеры частиц, а также их поверхностные свойства во многом зависят от технологической схемы синтеза, используемого сырья, температуры, давления, характеристик технологического оборудования и других индивидуальных производственных факторов.

Согласно данным, представленным в таблице 1, образцы амлодипина компании Hetero Drugs Limited (UNIT-IV) (Индия) характеризуются наибольшими размерами частиц: средняя длина кристаллов составляет  $276,17 \pm 23,31$  мкм, а средняя ширина —  $78,86 \pm 6,18$  мкм.

Примерно такие же результаты выявлены при изучении образцов амлодипина компании Cadila Healthcare Ltd. (Индия), где средняя длина частиц составила  $227,46 \pm 21,48$  мкм, а средняя ширина —  $54,05 \pm 6,11$  мкм. В образце амлодипина компании Mylan Laboratories Ltd. (Индия) средняя длина частиц составила  $115,47 \pm 12,23$  мкм, а средняя ширина —  $25,36 \pm 3,19$  мкм. Размеры кристаллов амлодипина, произведённого компанией Rakshit Drugs Pvt. Ltd. (Индия), значительно меньше: средняя длина —  $38,56 \pm 4,21$  мкм, а средняя ширина —  $15,52 \pm 1,28$  мкм. Среди исследованных образцов только субстанция амлодипина компании Changzhou Ruiming Pharmaceutical (Китай) представлена в виде аморфного порошка, поэтому средняя длина и ширина частиц составили  $131,12 \pm 11,59$  мкм и  $116,31 \pm 10,92$  мкм соответственно.

Как видно из результатов, представленных в таблице 2, образцы субстанций амлодипина значительно отличаются по фракционному составу и количественному содержанию в диапазоне средних размеров исследуемых частиц. Так, наибольшее количественное содержание фракции для субстанции компании Hetero Drugs Limited (UNIT-IV), Индия (65,29 %) и Cadila Healthcare Ltd., Индия (40,78 %) определяется во фракции -500 мкм; +250 мкм.

Для продукции компаний Mylan Laboratories Ltd., Индия (51,89 %), Changzhou Ruiming Pharmaceutical, Китай (57,18 %) и Rakshit Drugs Pvt. Ltd., Индия (46,44 %) определяется в диапазоне фракций - 250 мкм; +100 мкм.

**Результаты микроскопического изучения формы и размеров частиц  
исследуемых образцов лекарственных субстанций амлодипина и  
эналаприла разных производителей**

№ п/п	Название фирмы производителя образца	Форма частиц	Размеры частиц, мкм		Фактор формы
			длина	ширина	
<b>I. Амлодипина бесилат</b>					
I.1	<b>Hetero Drugs Limited (UNIT-IV), Индия</b>	Анизодиаметрической формы поликристаллы преимущественно палочковидные с частичным содержанием осколков мелкой пластинчатой формы частиц. Имеют склонность к образованию агрегатов – в виде массы слипшихся частиц в результате когезии.	276,17±23,31	78,86±6,18	3,50
I.2	<b>Cadila Healthcare Ltd., Индия</b>	Единично разбросанные, со сравнительно близкими размерами палочковидные кристаллы анизодиаметрической формы.	227,46±21,48	54,05±6,11	4,21
I.3	<b>Mylan Laboratories Ltd., Индия</b>	Мелкие палочковидно – пластинчато –чешуйчатые поликристаллы. Проявляют склонность к образованию конгломератов – ассоциации смесей двух или более типов частиц.	115,47±12,23	25,36±3,19	4,55
I.4	<b>Changzhou Ruiming Pharmaceutical, Китай</b>	Единично разбросанные, сравнительно мелкие, аморфные, преимущественно кругловатые или торпедовидные частицы, изодиаметрической формы.	131,12±11,59	116,31±10,92	1,13
I.5	<b>Rakshit Drugs Pvt. Ltd., Индия</b>	Смесь преимущественно пластинчатых и палочковидных форм поликристаллов с различными размерами частиц. Проявляют склонности к образованию ламеллары – ассоциации скученных пластинок.	38,56±4,21	15,52±1,28	2,48
<b>II. Эналаприла малеат</b>					
II.1	<b>INKE S.A, Испания</b>	Очень мелкие палочковидно-чешуйчатые поликристаллы с выраженной склонностью к образованию конгломератов-ассоциации смесей двух и более типов частиц.	53,21±4,73	12,75±2,14	4,17
II.2	<b>Neuland Laboratorits Limited, Индия</b>	Смесь преимущественно пластинчато-палочковидных единично разбросанных поликристаллов с содержанием мелких осколков пластинчатой и неопределенной форм частиц.	95,06±2,14	63,13±2,01	1,50
II.3	<b>Shanghai AZ Import, Китай</b>	Смесь преимущественно пластинчатых и палочковидных поликристаллов с выраженной склонностью к образованию конгломератов-ассоциации смесей двух типов частиц.	124,29±11,76	68,42±5,92	1,81

**Результаты исследования фракционного состава образцов субстанций амлодипина и эналаприла и определения среднемассовых размеров**

№ п/п	Название фирмы производителя образца	Фракционный состав, мкм %					Среднемассовые размеры, мкм
		-2000 +1000	-1000 +500	-500 +250	-250 +100	-100	
		Средние размеры частиц фракции, мкм					
		1500	750	375	175	50	
<b>I. Амлодипина бесилат</b>							
I.1	Hetero Drugs Limited (UNIT-IV), Индия	1,86	14,11	65,29	12,18	6,56	406,44
I.2	Cadila Healthcare Ltd., Индия	1,32	5,93	40,78	31,49	20,48	282,55
I.3	Mylan Laboratories Ltd., Индия	0,19	6,12	27,61	51,89	14,19	250,19
I.4	Changzhou Ruiming Pharmaceutical, Китай	0,39	2,11	34,22	57,18	6,10	253,12
I.5	Rakshit Drugs Pvt. Ltd., Индия	0,81	7,93	23,92	46,44	20,90	253,05
<b>II. Эналаприла малеат</b>							
II.1	INKE S.A, Испания	2,19±0,24	12,55±0,76	27,71±2,05	39,80±2,93	17,75±2,11	309,41
II.2	Neuland Laboratorits Limited, Индия	1,77±0,11	6,21±0,36	23,92±1,32	51,16±4,31	16,94±1,17	260,83
II.3	Shanghai AZ Import, Китай	2,90±0,36	15,26±1,11	34,41±2,13	40,76±3,62	6,67±0,56	358,32

Доля количественного содержания субстанции по остальным фракциям также различаются. Так, например, содержание наименьшей фракции -100 мкм в структуре фракционного состава образцов Cadila Healthcare Ltd. и Rakshit Drugs Pvt. Ltd., составляет более 20 %, в то время как, содержание этой фракции в образцах субстанции Hetero Drugs Limited (UNIT-IV) и Changzhou Ruiming Pharmaceutical составляет около 6 %.

Аналогичные результаты получены и по исследованиям фракционного состава образцов субстанций эналаприла.

В четвертой главе диссертации «**Изучение влияния вспомогательных веществ и отдельных производственных операций на технологические свойства прессуемых масс и качественные показатели исследуемых таблеток**» представлены результаты исследований по подбору оптимального состава комплекса вспомогательных веществ для приготовления прессуемых масс методом предварительного влажного гранулирования и испытания качества полученных таблеток амлодипина и эналаприла в соответствующих дозировках.

По результатам предварительно проведенных испытаний более 20 составов, для последующих исследований отобраны 5 составов таблеток амлодипина по 5,0 мг и 10,0 мг, отличающиеся наиболее положительными технологическими свойствами.

Данные, представленные в таблице 3, свидетельствуют об удовлетворительных технологических свойствах прессуемых масс выражающиеся в сравнительно равномерном распределении гранул прессуемой массы по 6-ти фракциям, в пределах от +2000 мкм до -100 мкм, по всем пяти исследуемым составам. Показатели сыпучести (0,110 – 0,190 кг/с), насыпной плотности (531,9 – 647,4 кг/м<sup>3</sup>), прессуемости (39,9 – 60,4 Н), и коэффициента уплотняемости (2,86 – 3,09) также находятся в удовлетворительных пределах, прогнозирующих обеспечения нормального акта прессования.

Таблица 3

**Результаты исследования технологических свойств прессуемых масс таблеток амлодипина 5,0 мг и 10,0 мг**

№ п/п	Технологические свойства	Единицы измерения	Исследуемые составы				
			первый	второй	третий	четвёртый	пятый
1	Фракционный состав:						
	+ 2000 мкм	%	12,25	10,11	9,17	8,36	12,31
	-2000 + 1000 мкм	%	16,21	15,36	12,19	14,20	18,26
	-1000 + 500 мкм	%	18,48	19,25	17,11	21,05	16,36
	-500 + 250 мкм	%	22,18	24,32	25,16	27,41	20,41
	-250 + 100 мкм	%	19,11	20,18	16,31	16,32	24,17
	-100 мкм	%	11,77	10,78	20,06	12,66	8,49
2	Сыпучесть	кг/сек	0,110	0,123	0,127	0,135	0,190
3	Насыпная плотность	кг/м <sup>3</sup>	542,2	580,7	531,9	620,3	647,4
4	Прессуемость	Н	40,2	47,3	39,9	56,2	60,4
5	Коэффициент уплотняемости		2,86	2,91	3,09	2,56	2,18
6	Остаточная влажность	%	2,31	2,73	1,90	2,44	2,81

Таблетки амлодипина 5,0 мг, приготовленные по испытываемому составу, имеют следующие показатели качества:

параметры (соотношение высоты таблеток к диаметру) 32,50 - 36,33 %; средний вес 99,6 - 104,1 мг; отклонение от среднего веса 3,20 - 5,1 %; прочность на излом 39,62 - 47,49 Н; прочность на истирание 0,30 - 0,52 %; распадаемость 8,33 - 12,77 мин; растворение (за 30 минут) 90,71 - 98,14 %; посторонние примеси 0,097 - 0,212 %; однородность дозирования 89,16 - 97,21 %; количественное содержание 4,92 - 5,16 мг. Контроль качества таблеток амлодипина 10,0 мг по вышеперечисленным показателям также находятся в пределах, соответствующих требованиям, установленным в I томе ГФ РУз.

На рис. 1 представлены результаты исследования влияния давления прессования на показатели прочности на излом, истираемости и распадаемости таблеток амлодипина 5,0 мг.

Из представленных данных на рис. 1.1 следует, что зависимость прочности таблеток на излом от давления прессования по образцам таблеток, приготовленных по всем пяти составам, является прямо пропорциональной, т.е. с увеличением давления прессования повышается и прочность на излом таблеток амлодипина 5,0 мг. Отмеченная прямо пропорциональная зависимость для таблеток, полученных по второму и пятому составам, в

диапазоне давлений прессования от 100 до 600 МПа носит постепенно возрастающий характер. А для таблеток по третьему составу – в пределах 100-400 МПа носит постоянный, а в пределах 400 - 500 МПа резко возрастающий характер.

Если считать минимальной рекомендуемой оптимальной прочностью таблеток на излом - 30 Н, то нижним пределом оптимального давления прессования таблеток амлодипина по 5,0 мг, приготовленных по пятому составу, является 125 МПа. Таковым предельным давлением прессования для таблеток по четвертому, второму и третьему составам является давление 200-300 МПа, а для таблеток, проготовленным по первому составу - 450 МПа.

Из представленных результатов исследования на рис. 1.2 следует, что зависимость истираемости таблеток от давления прессования имеет обратно пропорциональный характер. При этом в диапазоне давлений до 200 МПа меньшая зависимость выявляется у таблеток, приготовленных по первому и пятому составам, и более стабильна в диапазоне давлений 200 МПа и выше.

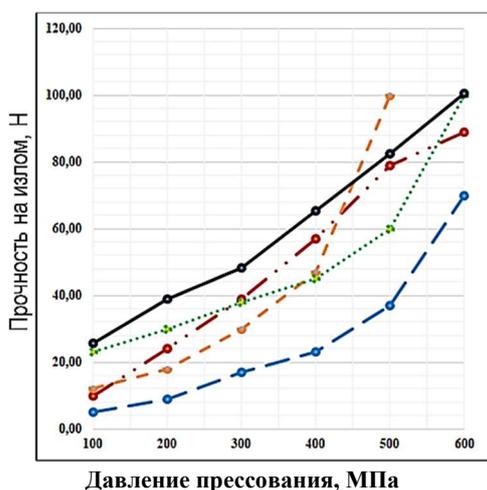


Рис. 1-1

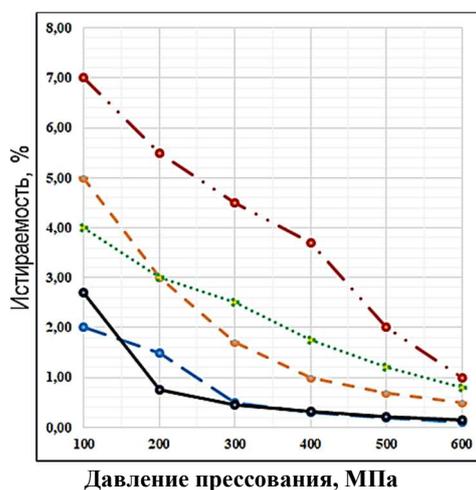


Рис. 1-2

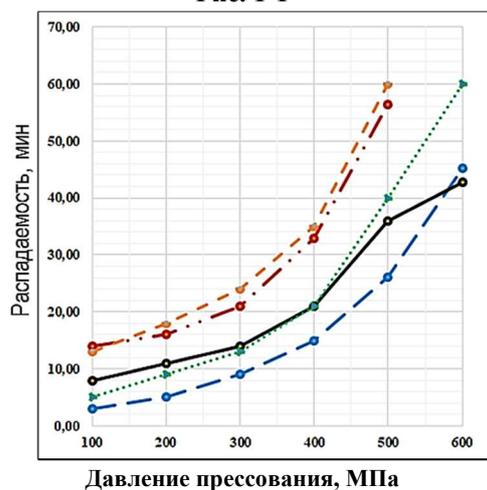


Рис. 1-3

Рис.1. Результаты исследования влияния давления прессования на показатели прочности на излом (1-1), истираемости (1-2) и распадаемости (1-3) таблеток амлодипина 5,0 мг.

- Условные обозначения:
- 1 – (● — — — ●) - первый состав;
  - 2 – (● · · · · · ●) - второй состав;
  - 3 – (● - - - - - ●) - третий состав;
  - 4 – (● ······ ●) - четвёртый состав;
  - 5 – (● ———— ●) - пятый состав.

На рис. 1.3 представлены результаты исследования влияния давления прессования на распадаемость таблеток амлодипина 5,0 мг. В данном случае взаимосвязь между испытываемыми показателями имеет прямо пропорциональную зависимость. Причем такая взаимосвязь проявляется

более (второй и третий составы) или менее (первый; четвертый и пятый составы) выражено.

Для таблеток амлодипина 5,0 мг оптимальным давлением прессования является от 125 МПа до 400 МПа, а для таблеток амлодипина 10,0 мг является 125-300 Мпа, при котором показатели прочности таблеток на излом, истираемости и распадаемости будут находиться в пределах установленных норм. Оптимальное давление прессования для получения таблеток эналаприла 5,0 мг, установленное согласно вышеизложенному, составляет 100-350 МПа.

Пятая глава работы «Исследования биофармацевтических свойств испытываемых таблеток амлодипина и эналаприла *in vitro*» посвящена исследованию биофармацевтических свойств таблеток амлодипина и эналаприла в условиях *in vitro*.

В целях разработки теста растворения для таблеток амлодипина 5,0 мг и 10,0 мг, а также эналаприла 2,5 мг, 5,0 мг и 10,0 мг изучено влияние различных факторов, в том числе комплекса вспомогательных веществ, объема и природы (нейтральное или кислое) растворяющей среды, скорости вращения корзинки или лопастной мешалки и др. на скорость высвобождения действующего вещества из исследуемых таблеток. Исследование проводилось согласно методике, приведенной в ГФ РУз I, в течение 60 мин., с отбором пробы на определение количества высвободившегося препарата с интервалом через каждые 10 мин. В ходе испытаний поддерживалась температура  $37 \pm 0,5$  °С.

Из данных, представленных на рис. 2, следует, что высвобождение действующего вещества из исследуемых таблеток амлодипина в воду очищенную происходит с разной скоростью.

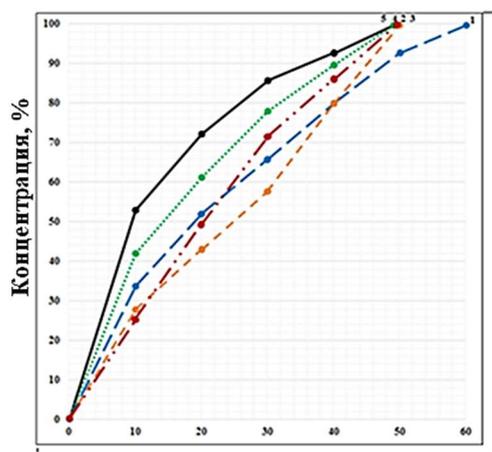


Рис. 2-1.

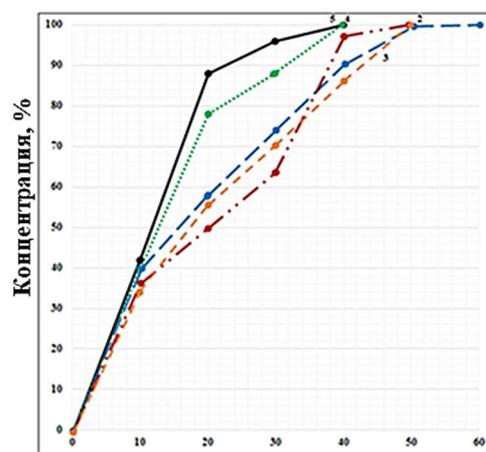


Рис. 2-2.

Рис. 2. Результаты исследования скорости высвобождения действующего вещества из таблеток амлодипина 5,0 мг в растворяющую среду - воду очищенную (4-1) и 0,1 М раствор хлороводородной кислоты (2-2). Условные обозначения: 1 – (●—●—●) - первый состав; 2 – (●—●—●) - второй состав; 3 – (●—●—●) - третий состав; 4 – (●—●—●) - четвертый состав; 5 – (●—●—●) - пятый состав.

По интенсивности высвобождения действующего вещества из исследуемых составов таблеток их можно расположить в следующий ряд: пятый > четвертый > второй > первый > третий. При этом следует обратить

внимание на то, что за 30 мин исследований наибольшее количество действующего вещества – 86,2 % высвобождается из таблеток по пятому составу, а наименьшее количество 58,3 % высвобождается из таблеток, приготовленных по третьему составу. Следует отметить, что из таблеток амлодипина, приготовленных по пятому, четвёртому и третьему составам, полное высвобождение активной субстанции наблюдается за 50 мин, а из таблеток, приготовленных по первому составу, за 60 мин.

При замене нейтральной растворяющей среды - воды очищенной - на кислую - 0,1 М раствор соляной кислоты интенсивность перехода действующего вещества из всех исследуемых таблеток в раствор увеличивается.

Из представленных данных на рис. 3 следует, что высвобождение действующего вещества из таблеток эналаприла 5,0 мг в нейтральную растворяющую среду из всех исследуемых таблеток происходит с умеренной интенсивностью.

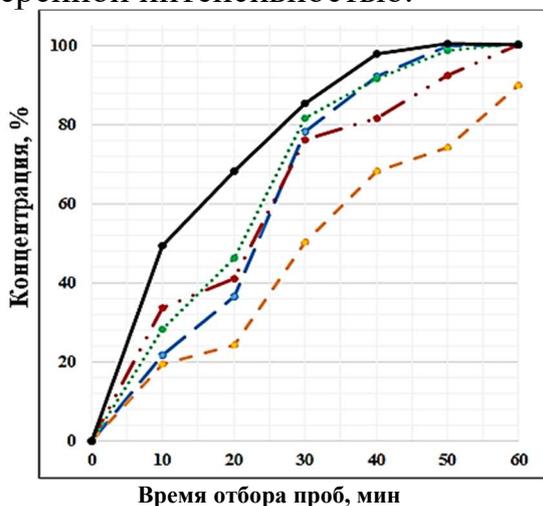


Рис. 3. Высвобождение действующего вещества из таблеток эналаприла 5,0 мг в нейтральную растворяющую среду.

Условные обозначения:

- 1 – (●—●) - первый состав;
- 2 – (●-.-●) - второй состав;
- 3 – (●- - -●) - третий состав;
- 4 – (●...●) - четвёртый состав;
- 5 – (●—●) - пятый состав.

Результаты исследований скорости высвобождения действующих веществ таблеток амлодипина и эналаприла *in vitro* в нейтральную – воду очищенную и кислую – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты среды соответствуют результатам испытаний таблеток в условиях *in vivo*.

**В шестой главе диссертации «Подбор оптимальных составов и разработка усовершенствованных технологии таблеток амлодипина и эналаприла»** приводятся результаты исследований по подбору рекомендуемых оптимальных составов и разработке усовершенствованной технологии таблеток амлодипина и эналаприла.

При разработке усовершенствованной технологии и актуализированного нормативного документа таблеток амлодипина 5,0 мг и 10,0 мг на основании проведенных всесторонних структурно-механических, технологических, физико-химических и биофармацевтических исследований подобраны оптимальные составы таблеток амлодипина 5,0 мг и 10,0 мг.

Таблица 4

**Результаты исследования технологических свойств  
рекомендуемых составов и прессуемых масс для таблеток амлодипина  
5,0 мг и 10,0 мг**

№ п/п	Рекомендуемые составы таблеток амлодипина				№ п/п	Показатели технологических свойств прессуемых масс		
	Название ингредиентов	Единицы измерения	Для таблеток по			Исследуемые технологические свойства	Единицы измерени я	Показатели
			5,0 мг	10,0 мг				
1	Амлодипина бесилат	мг	6,944	13,88 8	1	Фракционный состав: + 2000 мкм	%	12,31
2	Лактоза моногидрат	мг	20,45	40,9		-2000 + 1000 мкм	%	18,26
3	Дикальция фосфат	мг	12,0	24,0		-1000 + 500 мкм	%	16,36
4	Микрокристаллическа я целлюлоза тип 102	мг	23,0	46,0		-500 + 250 мкм	%	20,41
5	Крахмал кукурузный	мг	32,65 6	65,31 2		-250 + 100 мкм	%	24,17
6	Поливинилпирролидон к 30	мг	2,0	4,0		-100 мкм	%	8,49
7	Натрия крахмал гликолят	мг	1,4	2,8	2	Сыпучесть	кг/сек	0,190
8	Аэросил	мг	0,4	0,8	3	Насыпная плотность	кг/м <sup>3</sup>	647,4
9	Магния стеарат	мг	0,85	1,7	4	Прессуемость	Н	60,4
10	Тальк	мг	0,3	0,6	5	Коэффициент уплотняемости		2,18
	Средняя масса	мг	100,0	200,0	6	Остаточная влажность	%	2,81

Из информации, представленной в таблице 4, видно, что рекомендуемый состав таблеток амлодипина 10,0 мг состоит из удвоенного количества всех ингредиентов с соответствующим увеличением средней массы получаемых таблеток в два раза - 200 мг.

Приведенные в таблице 4 показатели технологических свойств прессуемой массы таблеток амлодипина характеризуются удовлетворительными и обеспечивающими проведения нормального акта прессования.

Оптимальное давление прессования, обеспечивающее удовлетворительные показатели прочности на излом, распадаемости и истираемости таблеток амлодипина 5,0 мг находятся в пределах 125 - 300 МПа, а таблеток амлодипина 10,0 мг в диапазоне удельного давления прессования 150 – 375 МПа.

Таблетки амлодипина 5,0 мг и 10,0 мг, полученные с использованием подобранного комплекса вспомогательных веществ и таблетированных в указанном выше диапазоне давления, удовлетворяют требованиям нормативного документа на готовую продукцию НД 42 Уз-12127-2021 составленного в соответствии с ГФ РУз I изд.

Для проведения теста растворения таблеток амлодипина рекомендован метод лопастной мешалки ГФ РУз I изд. В качестве растворяющей среды

использован 500 мл 0,1 М раствор хлороводородной кислоты. В испытаниях скорость вращения лопастной мешалки составляла 75 об/мин. Температура инкубации  $37,0 \pm 0,5$  °С.

Из представленных данных на рис. 4 следует, что при установленных условиях эксперимента наблюдается интенсивное высвобождение активной субстанции из исследуемых препаратов, в частности за 20 мин инкубации из таблеток амлодипина по 5,0 мг переходит в раствор 98,4 %, а из таблеток амлодипина по 10,0 мг – 84,3 % действующего вещества. Полное высвобождение активной субстанции из рекомендуемых таблеток наблюдается за 40 мин. Полученные результаты по тесту растворения позволяют отнести таблетки амлодипина 5,0 мг и 10,0 мг к быстрорастворимым препаратам в соответствии с классификацией, предложенной ВОЗ.

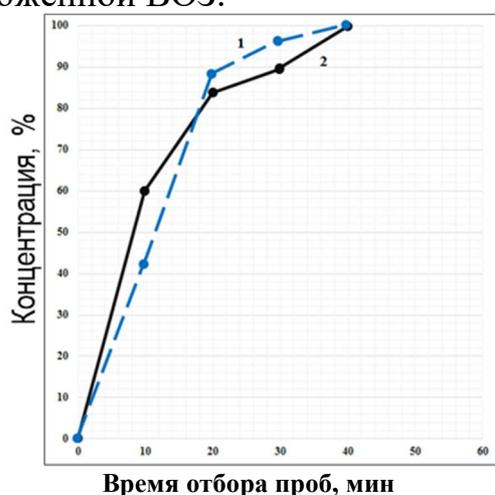


Рис. 4. Результаты исследования скорости высвобождения действующего вещества из рекомендуемых таблеток амлодипина 5,0 мг и 10 мг.

Условные обозначения:

- 1 – (●—●) – для амлодипина 5 мг;
- 2 – (●—●) – для амлодипина 10 мг.

При разработке усовершенствованной технологии и актуализированного нормативного документа таблеток эналаприла 2,5 мг, 5,0 мг и 10,0 мг принято во внимание содержание активной субстанции эналаприла – 5,0 мг в подобранном комплексе вспомогательных веществ, относительно к средней массе таблеток – 180,00 мг, которое составляло 2,78 %. Для таблеток с дозировкой 2,5 мг такое соотношение будет составлять 1,39 % и для таблеток с дозировкой 10 мг – 5,56%.

Исходя из этого, для прописях таблеток эналаприла для дозировок 2,5 мг и 10,0 мг было решено оставить наименование вспомогательных веществ в подобранном комплексе с корректировкой содержания отдельных из них и сохранением среднего веса 180,00 мг без изменения (таблица 5).

В целом образцы прессуемых масс для всех трех дозировок таблеток эналаприла характеризуются положительно.

Качественные показатели таблеток эналаприла 2,5 мг; 5,0 мг и 10,0 мг соответствуют требованиям ГФ РУз I изд.

Биофармацевтическое исследование рекомендуемых таблеток эналаприла по 2,5; 5,0 и 10,0 мг на экспериментах *in vitro* и *in vivo* проводились в соответствии с подобранными методами и установленными условиями экспериментов.

Исследованиями скорости растворения *in vitro*, отмечано, что переход в раствор активной субстанции из рекомендуемых таблеток эналаприла различных дозировок происходит достаточно интенсивно и скорость высвобождения действующего вещества исследуемых таблеток за 20 мин составляет 52,4% – 64,3 %; за 30 мин 87,2% – 94,3%, а за 50 мин инкубации из исследуемых таблеток переходит в раствор 100 % активной субстанции. Результаты исследования таблеток эналаприла по тесту растворения позволяют отнести рекомендуемые таблетки эналаприла 2,5 мг; 5,0 мг и 10,0 мг к быстрорастворимым препаратам по классификации ВОЗ.

Исследования по оценке биологической доступности в условиях *in vivo* таблеток «Эналаприл-НИКАРНАМ» в сравнении с таблетками «Берлиприл» по 5,0 мг свидетельствуют о достаточно высокой степени биологической эквивалентности сравниваемых препаратов.

Таблица 5

**Предлагаемые оптимальные составы  
таблеток эналаприла 2,5 мг; 5,0 мг и 10,0 мг**

№ п/п	Название ингредиентов	Составы для таблеток эналаприла по		
		2,50 мг	5,00 мг	10,00 мг
<b>Субстанция (активное вещество), мг</b>				
1	Эналаприла малеат	2,50	5,00	10,00
<b>Вспомогательные вещества, мг</b>				
2	Лактоза моногидрат	80,00	76,50	75,00
3	Микрокристаллическая целлюлоза МКЦ 102	28,00	31,00	31,00
4	Крахмал картофельный	62,50	60,50	57,00
5	Малеиновая кислота	1,00	1,00	1,00
6	Поливинилпирролидон К 30	1,50	1,50	1,50
7	Аэросил	1,00	1,00	1,00
8	Тальк	1,00	1,00	1,00
9	Магния стеарат	0,50	0,50	0,50
10	Кросповидон	2,00	2,00	2,00
Средняя масса		180,00	180,00	180,00

Гипотензивная эффективность в условиях эксперимента таблеток «Эналаприл-Nikarpharm» и «Берлиприл» отмечается уже через полчаса после введения и составляет – 12,02/5,75 % и 7,79/8,69 % соответственно. Максимальная эффективность препаратов наступает через 4 часа после введения, и составляет 40,81/37,54 % и 41,14/34,63 % соответственно, а к концу эксперимента – через 6 часов после введения гипотензивная эффективность сохраняется на уровне 22,98/27,45 % и 24,29/28,35 % соответственно.

Таким образом рекомендуемые составы и метод таблетирования после предварительного влажного гранулирования таблеток эналаприла 2,5 мг; 5,0 мг и 10,0 мг обеспечивают положительные показатели технологических свойств прессуемых масс, таблетирование при установленных значениях оптимального удельного давления позволяет получать качественную продукцию, являющуюся биологически эквивалентной с известным зарубежным аналогом.

## ВЫВОДЫ

1. В микроскопических исследованиях доказано, что пять образцов субстанции амлодипина и три образца субстанции эналаприла, произведённые различными производителями и зарегистрированные в Республике Узбекистан, обладают кристаллической структурой, состоящей из анизодиаметрических поликристаллов преимущественно палочковидных и пластинчатых форм, различных размеров, склонных к образованию ассоциаций в виде агрегатов, конгломератов и ламелл.

2. В результате определения технологических свойств различных образцов субстанций амлодипина и эналаприла установлено, что эти параметры напрямую зависят от формы и размеров частиц. В частности, для образцов субстанции амлодипина от компании Hetero Drugs Limited (UNIT-IV) с наибольшим средним размером частиц — 406,44 мкм, показатели насыпной плотности (508,23 кг/м<sup>3</sup>), плотности (1,59·10<sup>3</sup> кг/м<sup>3</sup>), сыпучести (1,43·10<sup>-3</sup> кг/с) и коэффициента уплотнения (2,72) являются относительно положительными, при этом наблюдается самое низкое значение пористости порошка (60,29%).

3. Установлены оптимальные диапазоны давления прессования для таблеток амлодипина 5,0 мг – 125 - 300 МПа, для таблеток 10,0 мг — 150 - 375 МПа, а для таблеток эналаприла дозировкой 2,5 мг, 5,0 мг и 10,0 мг — 100 - 350 МПа. Доказано, что продукция, полученная в этих пределах, соответствует требованиям стандартов по физико-механическим свойствам.

4. Определены биофармацевтические свойства рекомендуемых таблеток. Установлены условия проведения теста «Растворения» для таблеток амлодипина и эналаприла. Установлено гипотензивное действие и безопасность таблеток амлодипина и эналаприла, доказано, что по своей эффективности они биологически эквивалентны препаратам «Норваск» (R-Pharm Germany GmbH, Германия) и «Берлиприл» (Berlin-Chemie AG Menarini Group, Германия).

5. Методами естественного хранения и «ускоренного старения» во всех видах упаковочных материалов определена стабильность таблеток «Амлодипин-НИКАРНАМ» 5 мг и 10 мг, а также «Эналаприл-НИКАРНАМ» 2,5 мг, 5 мг и 10 мг, установлен срок годности, равный 2 годам.

6. Нормативные документы на таблетки «Амлодипин-НИКАРНАМ» 5 мг и 10 мг, а также «Эналаприл-НИКАРНАМ» 2,5 мг, 5 мг и 10 мг утверждены Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан и разрешены к производству, а также применению в медицинской практике.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC  
DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE 04/30.12.2019.FAR.32.01  
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**DJALILOV ALISHER KHABIBULLAYEVICH**

**IMPROVEMENT OF THE TECHNOLOGY OF AMLODIPINE  
BESYLATE AND ENALAPRIL MALEATE TABLETS**

**15.00.01 – Drug Technology**

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

**Tashkent – 2024**

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2022.4.PhD/Far59.

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

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

**Scientific supervisor:**

**Khaidarov Vosiljon Rasulovich**

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Professor

**Official opponents:**

**Nazarova Zarifa Alimjanovna**

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

**Mirakilova Dilfuza Botiraliyevna**

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Leading Researcher

**Leading organization:**

**Tashkent Institute of Chemical Technology**

Defense will take place on "19" October 2024 at 13<sup>00</sup> at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Tel.: ((+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: [info@pharmi.uz](mailto:info@pharmi.uz)).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№ 61). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Tel.: ((+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on "12" october 2024.  
(Protocol at the register № 61 dated "12" october 2024).



**K.S. Rizaev**

Chairman of scientific council on conferment of scientific degrees, D.M.Sc.

**Yo.S. Karieva**

Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

**F.F. Urmanova**

Chairman of scientific seminar under scientific council on conferment of scientific degrees, D.Pharm.Sc., Professor

## **INTRODUCTION**

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

**The aim of the study** is the selection of optimal compositions and development of improved rational technologies for amlodipine 5.0 mg and 10.0 mg tablets, as well as enalapril 2.5 mg, 5.0 mg and 10.0 mg and their introduction into production at local pharmaceutical enterprises.

**The subject of the study** is the selection of the composition of amlodipine 5.0 mg and 10.0 mg and enalapril 2.5 mg, 5.0 mg and 10.0 mg tablets based on the determination of the structural, mechanical and technological parameters of the substance, development of technology, determination of quality standards, determination of shelf life and preparation of relevant regulatory documents.

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

for the first time, a comparative study of the structural, mechanical and technological properties of amlodipine and enalapril substances produced by various enterprises and registered in Uzbekistan was conducted, the relationship between the technological properties of medicinal substances and the shape and size of particles was proven;

for the first time, the influence of the complex of excipients used in the preparation of pressed masses of amlodipine and enalapril on the technological parameters of the masses and the quality of the finished product was determined;

using the selected complex of excipients, a technology was developed for the production of amlodipine tablets 5 mg, 10 mg and enalapril 2.5 mg, 5 mg, 10 mg by wet granulation;

the qualitative and quantitative parameters of amlodipine and enalapril tablets were determined, their compliance with the requirements of current regulatory documents was established.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results on improving the technology of amlodipine besylate and enalapril maleate tablets:

The State Institution "The Center for Pharmaceutical Product Safety" under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan approved a regulatory document for Amlodipine - NIKAPHARM 5 mg and 10 mg tablets (HД 42 У3-12127-2021) and permit for use in medical practice was obtained (registration certificate, No. DV/M 03962/11/21). The approval of this document approval allowed expand the range of highly effective hypotensive drugs;

The State Institution "The Center for Pharmaceutical Product Safety" under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan approved a regulatory document for "Enalapril - NIKAPHARM" tablets 2.5 mg; 5 mg; and 10 mg (HД 42 У3-12127-2021) and permit for use in medical practice was obtained (registration certificate, No. DV/M 03962/11/21). The approval of this document approval allowed expand the range of highly effective hypotensive drugs;

**The structure and volume of the dissertation.** The structure of the dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusions, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 119 pages.

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

**I бўлим (I часть, I part)**

1. Джалилов А.Х., Хайдаров В.Р. Амлодипин бесилат ва Эналаприл малеат капсулаларининг таркиби ва технологияси //Фармацевтика журналі.-2017.-№2. -179-189 б. (15.00.00., №2).

2. Хайдаров В.Р., Джалилов А.Х. Установление оптимальных типо-размеров и условий прессования таблеток Эналаприла малеата //Фармация, иммунитет и вакцина.- 2022.-№2.- С. 89-100 (15.00.00; 31.08.2022 й.; 322/5).

3. Джалилов А.Х., Хайдаров В.Р. Разработка усовершенствованной технологии таблеток Амлодипина 5 и 10 мг //Фармацевтический журнал. – 2022.-№2, С. 36-46 (15.00.00., №2).

4. Джалилов А.Х., Хайдаров В.Р. Исследования по сравнительному изучению микроскопических, структурно-механических и технологических свойств субстанций Эналаприла малеата //Фармацевтический вестник Узбекистана.-2022.-№2.-С. 21-27 (15.00.00., №4).

5. Хайдаров В.Р., Джалилов А.Х. Сравнительные исследования степени измельченности и технологических свойств субстанций Амлодипина бесилата разных производителей //Фармацевтический вестник Узбекистана.-2022.-№3.- С.31-35) (15.00.00., №4).

6. Jalilov A.Kh., Khaidarov V.R. Microscopic studies of the shape and size of particles of samples of amlodipine besylate substances from selected pharmaceutical manufacturers // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research.-2023.- Vol. 05, Is.01.- P.16-24. (ISSN – 2689-1026, SJIF=7,4).

**II часть (II бўлим, II part)**

7. Djalilov A.X., Haydarov V.R. Amlodipin besilat substansiyasining texnologik hossalari ni o'rganish // «Farmatsiyada fan, ta'lim va ishlab chiqarishning dolzarb masalalari» ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. -Toshkent, 2013 y.- 236-237 б.

8. Djalilov A.X. Yurak-qon tomir kasalliklarida ishlatiladigan dori vositalarining tarkibi va texnologiyasini takomillashtirish imkoniyatlari // «XXI asr – intellektual avlod asri» ilmiy-amaliy konferensiya materiallari, Toshkent, 2015 y.- 179-183 б.

9. Джалилов А.Х., Хайдаров В.Р. Сопоставительный анализ показателей контроля качества таблетированных форм Амлодипина бесилата //Материалы IV международной научно-практической конференции «Ліки – Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». -Харьков, 2020 г.- С.223-224.

10. Хайдаров В.Р., Джалилов А.Х.. Исследование влияние вспомогательных веществ на технологические свойства прессуемых масс Эналаприла //Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию Ташкентского фармацевтического института «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». -Ташкент, 2022 г.- С.260-261.

11. Джалилов А.Х. Исследование по разработке теста «Растворение» таблеток Эналаприла малеата по 2,5; 5 и 10 мг // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию Ташкентского фармацевтического института «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы».-Ташкент, 2022 г.- С.259-260.

12. Хайдаров В.Р., Джалилов А.Х. Исследование влияния давления прессования на физико-механические свойства таблеток амлодипина бесилата по 5,0 и 10,0 мг //Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию Ташкентского фармацевтического института «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». -Ташкент, 2022 г.-С. 254.

13. Djalilov A.X., Khaydarov V.R. Research on foundation of the test “Dissolution” of tablets of enalapril maleate 2.5; 5 and 10 mg // «Actual problems of the chemistry of natural compounds» Scientific conference of young scientists.- Tashkent.-2022. - P.151.

14. Djalilov A.X., Khaydarov V.R. Research to improve the technology of enalapril tablets // «Actual problems of the chemistry of natural compounds» Scientific conference of young scientists.-Tashkent.-2022. - P.152.

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

**Босмахона лицензияси:**



**9338**

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоғи: 2,75. Адади 100 дона. Буюртма № 39/24.

Гувоҳнома № 851684.

«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.