

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

КОМИЛОВА МАХФУЗА МИРЗАСУЛТОН ҚИЗИ

ВИРУСГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШНИНГ
ФАРМАКОТЕХНОЛОГИК АСПЕКТЛАРИ

15.00.01- дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент -2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the abstract of philosophy dissertation (PhD)

Комилова Махфуза Мирзасултон қизи

Вирусга қарши дори воситаларини ишлаб чиқишнинг
фармакотехнологик аспектлари..... 3

Комилова Махфуза Мирзасултон қизи

Фармакотехнологические аспекты разработки противовирусных
лекарственных средств 21

Komilova Makhfuza Mirzasulton kizi

Pharmacotechnological aspects of the development of antiviral drugs 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

КОМИЛОВА МАХФУЗА МИРЗАСУЛТОН ҚИЗИ

ВИРУСГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШНИНГ
ФАРМАКОТЕХНОЛОГИК АСПЕКТЛАРИ

15.00.01- дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент -2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.PHD/Fag77 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Кариева Ёқут Саидкаримовна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Тўхтаев Ҳаким Раҳманович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Маматханова Мунираҳон Аҳматхон қизи
техника фанлари доктори, катта илмий ходим

Ётақчи ташкилот:

ЎЗР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика махсуслотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасаси

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Fag.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «21» апрель соат 15⁰⁰ 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.)

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (72 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2025 йил «9» апрель кунни тарқатилди.
(2025 йил «4» апрель даги 72 рақамли реестр баённомаси).



К.С. Ризаев

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

Ф.Х. Мақсудова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби в/б, фарм.ф.д., доцент

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 ташкилоти (ЖССТ) томонидан эълон қилинган маълумотларга кўра, одамнинг иммунитет танқислиги вируси (ОИВ) соғлиқни сақлашнинг асосий глобал муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда ва бугунги кунда касалланганлар сони 37,9 миллион кишини ташкил этади, ўлганлар сони эса 32 миллиондан ошган. Бироқ, сўнгги йигирма йил ичида антиретровирус таъсирга эга дори воситаларни қабул қилиш натижасида ОИВ инфекциясининг янги ҳолатларини сони 37% га, ушбу вирус билан боғлиқ сабаблардан ўлим ҳолатлари сони 45% га камайган. Шунинг учун ушбу касалликни бошқаларга юқишини олдини олиш, ҳамда беморларнинг ҳаёт давомийлиги ва сифатини ошириш учун антиретровирус таъсирга эга субстанцияларни синтез қилиш, улар асосида қўллаш учун қулай бўлган хавфсиз дори воситаларни яратиш, уларнинг самарадорлигини исботловчи фармакотерапевтик тадқиқотларни ўтказиш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳон миқёсида иммунитет танқислиги вирусига чалинган беморларларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, улар қўллайдиган турли таъсир этиш механизмига эга бўлган антиретровирус дори воситаларнинг ассортиментини кенгайтириш, терапия режимининг хавфсизлиги таъминлаш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада янги синтезланган фаол фармацевтик субстанциялар асосида оригинал дори воситаларнинг технологиясини ишлаб чиқиш, мавжуд технологияларни такомиллаштириб, генерик препаратларни яратиш, уларни амалдаги меъёрий ҳужжатлар талаблари асосида стандартлаш ҳамда турғунлигини таъминлашга қаратилган тадқиқотларга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда фармацевтика соҳасида олиб борилаётган ислохотлар натижасида аҳоли саломатлигини таъминлаш мақсадида турли шаклдаги рақобатбардош дори воситаларни ишлаб чиқиш, биофармацевтик нуқтаи назардан биологик самарадорлигини таъминлаш, уларни маҳаллий фармацевтик корхоналар амалиётига татбиқ этиш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг 22-мақсадида «Фармацевтика sanoati маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баравар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80 фоизга етказиш»¹ каби муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада, ОИВ инфекциясини даволашда қўлланиладиган антиретровирус таъсирга эга субстанциялар асосида импорт ўрнини босувчи, иқтисодий жиҳатдан қулай дори воситалар ассортиментини кенгайтириш, уларнинг биоэквивалентлиги ва безарарлигини исботлаш, ишлаб чиқилган технологияларни маҳаллийлаштириш муҳим аҳамият касб этади.

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

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 30 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисидаги ПҚ-4554-сон, 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 янада 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. Турли дори шаклларидаги генерик дори воситалар технологиясини ишлаб чиқиш, уларни биоэквивалентлигини *in vitro* ва *in vivo* тадқиқотларда исботлаш, турғунлигини таъминлаш, маҳаллий корхоналарнинг ишлаб чиқариш жараёнига татбиқ этиш бўйича республикамиз етакчи олимлари Х.К.Джалилов, М.У.Усуббаев, Х.М.Юнусова, Ё.С.Кариева, Ф.Х. Максудоваларнинг илмий изланишлари катта аҳамият касб этади.

Дунё миқёсида антиретровирус терапиясида қўлланилдиған дори воситаларнинг таснифланиши, уларни қўллашда юзага келувчи ножўя ҳолатлар, ушбу фармакотерапевтик таъсирга эга генерик ва оригинал препаратларни қўллаб даволашда нархларнинг фарқланиши, ОИВ инфекцияси билан касалланганларни даволашдаги замонавий ёндошувлар, янги дори воситаларни ишлаб чиқишда инновацион технологияларни қўллаш борасида L.Aranzabal, J.D. Lundgren, A.G. Babiker, F. Gordin, S. Emery, B. Grund, S. Sharma, A. Avihingsanon, D.A. Cooper, G. Fätkenheuer, J.M. Llibre, J.M. Molina, P. Munderi, M. Schechter, R. Wood, K.L. Klingman, S. Collins, H.C. Lane, A.N. Phillips, J.D. Neaton, L. Martin-Carbonero, M. Nunez, J. Gonzalez-Lahoz, V. Soriano, D. Zucman, S. Camara, J. Gravisse, S. Dimi, Г.В.Раменская, С.Г.Андреева, В.Б.Мусатов, Ю.И.Буланьков, А.Ш.Сергалиева, В.Б.Денисенко, Э.Н.Симованьян, Н.Н. Еременко, А.И. Губенко, А.И. Зебрев, И.В. Лысикова, М.В. Журавлева, А.Б.Прокофьев, А.С.Подымова, Н.Г.Бердникова, С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Демченкова, В.Я. Розенберг, Н.Б.Ростова, Н.А.Гудилина, А.В. Старыгин, О.А.Козырев, Б.Е. Толкачев, М.В. Шалдина, И.А. Пирогова, Н.Е. Уварова, Н.Н. Еременко, Д.В. Горячевларнинг илмий изланишларини эътироф этиш лозим.

Мазкур диссертация иши антиретровирус таъсирга эга эфавиренз ва невирапин субстанциялари асосида капсула шаклидаги генерик дори

воситаларни ишлаб чиқиш, уларни стандартлаш ишларини амалга ошириш, биофармацевтик тадқиқотларни олиб бориш ҳамда тўрғунлигини таъминлаш бўйича биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

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

Тадқиқотнинг мақсади антиретровирус терапиясида қўлланиладиган эфавиренз ва невирапин капсулаларининг илмий асосланган таркиблари ва технологияларини ишлаб чиқиш, уларни стандартлаш ишларини амалга оширишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

маркетинг изланишлар ҳамда адабиётлар таҳлили натижаларига асосан ОИВ-инфекциясини даволашда қўлланиладиган дори воситаларининг ассортиментини кенгайтириш, уларни маҳаллий фармацевтик корхоналарнинг ишлаб чиқаришига жорий этиш масаласининг долзарблигини илмий асослаш;

эфавиренз ва невирапин субстанцияларининг структура-механик ва технологик кўрсаткичларини аниқлаш;

антиретровирус таъсирга эга субстанциялар асосида капсула шаклидаги дори воситаларнинг таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотларни олиб бориш;

эфавиренз ва невирапин субстанциялари ҳамда уларни капсуланадиган массаларининг технологик хоссаларини қиёсий ўрганиш;

эфавиренз ва невирапин капсулаларини стандартлаш ишларини амалга ошириш, сифат ва миқдор кўрсаткичларининг меъёрларини белгилаш;

турли қадоқ материалларида антиретровирус таъсирга эга капсулаларнинг сақланиш шароитларини аниқлаш ва яроқлилик муддатларини белгилаш;

эфавиренз ва невирапин капсулалари учун «Эрувчанлик» синовини ўтказиш шароитларини ишлаб чиқиш;

ишлаб чиқилган дори воситалар учун меъерий ҳужжатларни ишлаб чиқиш ва ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» Давлат муассасасига рўйхатдан ўтказиш ҳамда тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат олиш мақсадида топшириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида эфавиренз ва невирапин субстанциялари ҳамда улар асосида ишлаб чиқилган капсула дори шакллари олинган.

Тадқиқотнинг предмети антиретровирус таъсирга эга эфавиренз ва невирапин субстанцияларининг структура-механик ва технологик хоссаларини аниқлаш, улар асосида капсула дори шакллариининг технологиясини ишлаб чиқиш, стандартлаш, «Эрувчанлик» синовини

ўтказиш шароитларини ва яроқлилик муддатларини аниқлаш ҳамда тегишли меъёрий ҳужжатларни тайёрлашдан иборат.

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

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор тажрибани математик режалаштириш усулида антиретровирус терапиясида қўллаш учун мўлжалланган эфавиренз капсулалари учун ёрдамчи моддалар мажмуаси танланган ва технологияси ишлаб чиқилган;

турли ёрдамчи моддаларни сақлаган капсуланадиган массаларнинг технологик хоссаларини қиёсий ўрганиш натижасида, неврапин капсулалари учун таркиб таклиф этилган ва нам донаторлаш усулида олиш технологияси ишлаб чиқилган;

антиретровирус таъсирга эга эфавиренз ва неврапин капсулаларининг стандартлаш ишлари амалга оширилган ва улар учун спецификация ишлаб чиқилган;

технологияси ишлаб чиқилган эфавиренз ва неврапин капсулаларини биофармацевтик нуқтаи назардан баҳолаш учун «Эрувчанлик» синовини ўтказиш шароитлари илмий асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

антиретровирус таъсирга эга эфавиренз ва неврапин капсулаларининг сақланиш шароитлари аниқланган ҳамда «табiiй сақлаш» ва «тезлаштирилган эскириш» усулларида яроқлилик муддатлари асосланган;

эфавиренз ва неврапин капсулаларини олиш технологияси саноат миқёсида синовдан ўтказилган ва олинган натижалар асосида эфавиренз капсулалари учун тажриба-саноат регламенти ишлаб чиқилиб, тасдиқланган;

илмий тадқиқот натижасида антиретровирус терапиясида қўлланиладиган эфавиренз ва неврапин капсулалари учун меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти антиретровирус терапиясида қўлланиладиган эфавиренз ва неврапин капсулаларининг оптимал таркиби ва мўътадил технологияси ишлаб чиқилганлиги, стандартлаш ишлари амалга оширилганлиги, турғунлигини таъминлаш масалалари ҳал қилинганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган эфавиренз капсулалари учун тажриба саноат регламенти тасдиқланганлиги, шунингдек «Samarkand-England Eco-Medical» МЧЖ ҚК билан ҳамкорликда меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилганлиги ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш

мақсадида «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасига тақдим этилганлиги билан изоҳланади. Бу эса ОИВ инфекциясида қўлланиладиган импорт ўрнини босувчи дори воситалар ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Вирусга қарши дори воситаларини ишлаб чиқишнинг фармакотехнологик аспекти бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Эфавиренз» капсуласи учун корхона фармакопоя мақоласи лойиҳаси ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасига рўйхатдан ўтказиш учун топширилган («Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасининг 2024 йил 11 декабрдаги 41/11-16180-сон хати, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Ушбу меъёрий ҳужжатнинг тасдиқланиши маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчи корхонага самарали антиретровирус дори воситаси технологиясини жорий қилиш имконини беради;

«Невирапин» капсуласи учун корхона фармакопоя мақоласи лойиҳаси ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасига рўйхатдан ўтказиш учун топширилган («Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасасининг 2024 йил 11 декабрдаги 41/11-16181-сон хати, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Ушбу меъёрий ҳужжатнинг тасдиқланиши юқори самарадорликга эга антиретровирус дори воситалар ассортиментини кенгайтириш имконини беради;

«Эфавиренз» капсуласи учун тажриба саноат регламенти «Samarkand-England Eco-Medical» МЧЖ ҚК билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (ОПР 7697-0211-2024). Мазкур ҳужжатнинг тасдиқланиши натижасида ОИВ-инфекциясига қарши қўлланиладиган дори воситаси учун меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқилиши ва рўйхатга олиниши таъминланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 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, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 120 бетни ташкил этган.

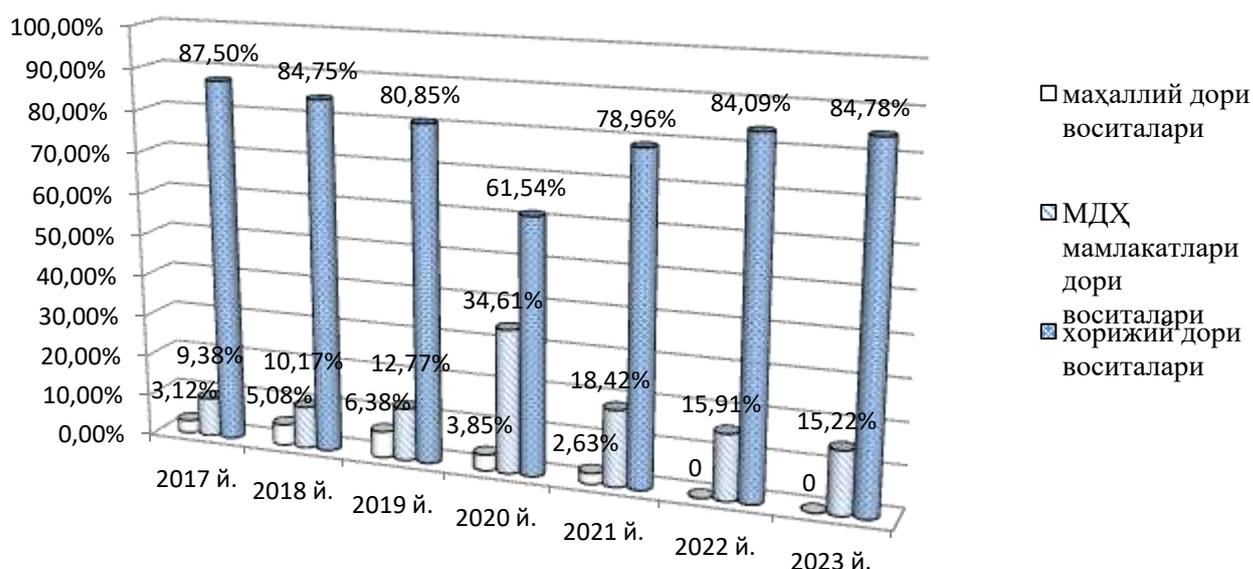
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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 «**ОИВ-инфекциясини даволашда антиретровирус препаратлари эгаллаган ўрни, капсула дори шаклининг ривожланиш истиқболлари**» номли биринчи бобда антиретровирус терапиясида қўлланиладиган препаратлар тарихи, таснифи ва замонавий ассортименти, уларнинг ножўя таъсирлари, сифатини назорат қилиш усуллари ҳақида маълумотлар келтирилган. Шунингдек, ушбу бобда капсула дори шаклининг афзалликлари, уни ишлаб чиқаришда қўлланиладиган ёрдамчи моддалар тавсифи, таснифи ёритилган.

Шу билан бирга биринчи бобда ЎзРнинг 2017–2023 йиллардаги дори воситалари ва тиббиёт буюмлари Давлат Реестрида қайд этилган антиретровирус таъсирга эга дори воситаларнинг (ДВ) таҳлил натижалари келтирилган. Бунда МДХ ва хорижий давлатлардан олиб келинаётган, шунингдек республикада ишлаб чиқарилаётган ДВлар кўриб чиқилган. Тадқиқотлар давомида ушбу фармакотерапевтик гуруҳни рўйхатга олинган ДВларининг умумий сони ҳисоблаб чиқилди, ишлаб чиқарувчи мамлакатлар, дори шакли ва фаол модданинг табиати бўйича улушлар аниқланган.

1-расмда маҳаллий, хорижий дори воситалари ва МДХ давлатларидан олиб келинган ДВлари нисбати 100% ҳисобида кўрсатилган.

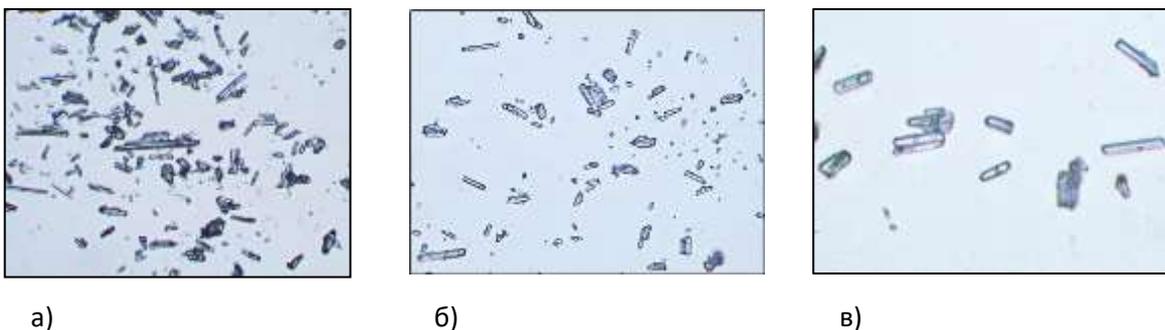


1-расм. Ҳудудий ишлаб чиқариш кесимида антиретровирус ДВларининг Ўзбекистон фармацевтика бозоридаги улуши

Таҳлил натижалари маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан антиретровирус ДВлари етарли даражада ишлаб чиқарилмаганини кўрсатмоқда (2022 ва 2023 йй. умуман ишлаб чиқарилмаган), ДВларининг асосий улуши хорижий ва МДХ давлатларидан импорт қилинмоқда. Рўйхатга олинган ДВларининг 80% дан ортиғи таблетка шаклида, қолганлари капсулалар, перорал қўллаш учун эритма ва инфузиялар каби бошқа дори шаклларида тақдим этилган. Шундай қилиб, қўллашга қулай, юқори самарадорликка эга антиретровирус ДВларини ишлаб чиқиш, кейинчалик маҳаллий корхоналарда жорий этиш Ўзбекистон замонавий фармацевтика соҳасининг долзарб вазифаларидан бирилиги белгиланди.

Диссертациянинг «**Эфавиренз капсуласи технологиясини ишлаб чиқиш борасидаги тадқиқотлар**» деб номланган иккинчи бобида эфавиренз субстанциясининг структура-механик ва технологик хоссаларини ўрганиш, тажрибаларни математик режалаштириш усули ёрдамида капсула дори шакли учун ёрдамчи моддалар мажмуасини илмий асослаш, технологиясини яратиш, шунингдек, ишлаб чиқилган эфавиренз капсулаларини стандартлаш бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари келтирилган.

Эфавиренз субстанцияси структура-механик хоссаларини аниқлаш мақсадида заррачаларининг микрофотографияси қилинди ва улар 2-расмда келтирилди.



2-расм. Эфавиренз субстанцияси намуналарининг микрофотографияси:
катталаштириш: а) 140 марта; б) 280 марта; в) 400 марта

Микрофотография натижалари эфавиренз субстанциясининг заррачалари кристаллик тузилишга эгаллигини исботлади. Бунда заррачалар узун тўрт бурчак тайёқчалар шаклидаги кристаллар бўлиб, узунлиги - 3,49 мкмдан 33,72 мкмгача, эни - 1,16 мкмдан 4,65 мкмгача бўлди. Заррачаларнинг ўртача узунлигининг ўртача энига бўлган нисбати 6,4 га тенг бўлди, яъни заррачалар чўзилган шаклга эга. Демак ушбу субстанциясининг заррачалари анизодиаметрик бўлиб, бундай порошоклар умумий ҳажмда майда фракцияларнинг улуши кўплиги билан таърифланади.

Эфавиренз субстанциясининг фракцион таркибини ўрганиш натижаларига асосан уни фракциялар бўйича қуйидагича тақсимланганлигини кўрсатди: -1000 мкм +500 мкм =17,46 %; -500 мкм + 355 мкм = 34,42 %; -355 мкм +250 мкм = 28,15 %; -250 мкм + 180 мкм = 14,70 %; -180 мкм + 63 мкм =3,46%; -63 мкм =1,81%.

Бунда фракцион таркибни аниқлаш натижасида заррачаларнинг ўртача ўлчамлари 399,6 мкм га тенг бўлди. Олинган натижалар микроскопик таҳлил натижасида заррачаларнинг аниқланган ўртача катталиги 18,56 баробар кичиклигини кўрсатди, бу эса эфавиренз субстанцияси заррачаларининг конгломератлар ҳосил қилишини исботлайди.

Эфавиренз субстанциясининг аниқланган бошқа технологик параметрлари ижобий бўлмади ва субстанцияни тўғридан-тўғри капсулаларга жойлаш имкони йўқлиги маълум бўлди.

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда эфавирензнинг капсула массасини тайёрлаш учун ёрдамчи моддаларни танлаш математик моделлаштиришнинг такрорий кузатишлар билан 5x5 икки омилли дисперсия таҳлил қилиш усули ёрдамида амалга оширилди. Бунда икки турдаги ёрдамчи моддаларни танлашга қарор қилинди: тўлдирувчи (А омил) ва дезинтегратор (В омил). Тўлдирувчи сифатида: a_1 - лактоза моногидрати (Ph. Eur.), a_2 - мальтодекстрин (Ph. Eur.), a_3 - микрокристаллик целлюлоза (МКЦ) (ЎзР ДФ I нашри, Ph. Eur.), a_4 –МКЦ (ЎзР ДФ I нашри, Ph. Eur.) ва лактоза моногидрати (Ph. Eur.) аралашмаси, a_5 - МКЦ (ЎзР ДФ I нашри, Ph. Eur.) ва мальтодекстрин (Ph. Eur.) аралашмасидан фойдаланилди. Қуйидагилар дезинтегратор сифатида ишлатилди: b_1 –дезинтегратор йўқлиги, b_2 - картошка крахмали (ЎзР ДФ I нашри, Ph. Eur.), b_3 – натрий кроскармеллозаси (Ph. Eur.), b_4 – альгин кислотаси (USP), b_5 – кросповидон (USP). Жавоб сифатида *in vitro* биофармацевтик тажрибаларда фаол фармацевтик субстанциянинг ажралиб чиқиш (%) кўрсаткичидан фойдаланилди.

5x5 эксперимент режаси ва модел капсулалардан 45 дақиқада эфавирензнинг ажралиб чиқиши бўйича тажрибалар натижалари 1-жадвалда келтирилган.

Таҳлил қилинган ёрдамчи моддаларнинг модел капсулаларидан эфавирензнинг ажралиб чиқишига таъсирини аниқлаш учун биз Дунканнинг кўп даражали мезонини қўлладик. Бунда тўлдирувчиларнинг маъқул қатори қуйидаги кўринишга эга бўлди: $a_4 > a_3 = a_2 = a_5 > a_1$. Дезинтеграторларнинг маъқул қатори эса қуйидаги кўринишга эга бўлди: $b_3 > b_1 = b_4 = b_2 = b_5$. Яъни тўлдирувчи сифатида МКЦ ва лактоза аралашмасидан, дезинтегратор сифатида - натрий кроскармеллозасидан фойдаланиш фармацевтик субстанцияни ажралиб чиқишининг энг юқори фоизини таъминлайди.

Капсуланадиган масса таркибига қўшиладиган антифрикцион модда унинг сочилувчанлик ва табиий оғиш бурчагига таъсири асосида аниқланди ва магний стеаратни қўллаш мақсадга мувофиқлиги исботланди.

Эфавиренз капсулаларига қуйидаги таркиб таклиф этилди:

Эфавиренз субстанцияси	200 мг
МКЦ (ЎзР ДФ I нашр., Ph. Eur.)	45 мг
Лактоза (Ph. Eur.)	28 мг
Натрий кроскармеллозаси (Ph. Eur.)	24 мг
Магний стеарати (USP, Ph. Eur.)	3 мг

Учта такрорий тажриба билан 5x5 икки омилли режасида модел капсулалардан эфавирензнинг ажралиб чиқиши, %

А омили	В омили					А омил даражалари бўйича йиғиндилари
	b ₁	b ₂	b ₃	b ₄	b ₅	
a ₁	65,40	68,03	74,66	65,27	77,13	1061,76
	68,16	69,54	78,38	65,39	72,08	
	68,34	71,39	75,98	69,43	72,58	
	201,90	208,96	229,02	200,09	221,79	
a ₂	72,48	87,27	86,44	82,27	75,18	1206,01
	77,12	80,60	81,39	78,09	78,49	
	74,49	83,97	82,58	85,34	80,30	
	224,09	251,84	250,41	245,70	233,97	
a ₃	70,31	69,69	90,67	70,11	78,59	1152,75
	75,06	75,13	84,83	73,39	75,72	
	71,08	76,62	87,91	74,49	79,15	
	216,45	221,44	263,41	217,99	233,46	
a ₄	72,58	82,43	93,32	83,60	90,24	1291,91
	74,16	86,20	91,15	88,76	92,13	
	71,49	88,91	95,67	87,54	93,73	
	218,23	257,54	280,14	259,90	276,10	
a ₅	76,37	81,11	89,15	72,53	79,16	1218,94
	80,06	86,17	88,44	75,19	84,63	
	74,78	82,24	90,31	73,04	85,76	
	231,21	249,52	267,90	220,76	249,55	
В омил даражалари бўйича йиғиндилари	1091,88	1189,30	1290,88	1144,44	1214,87	5931,37

Эфавиренз капсулаларини ишлаб чиқариш технологик чизмаси 3-расмда келтирилди.

Эфавиренз капсулаларининг таркиби илмий асосланганлигини яна бир бор исботлаш учун субстанция ҳамда капсуланадиган массанинг технологик хоссаларини қиёсий ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб борилди. Олинган натижалар 2-жадвалда келтирилди.

Олинган натижаларга асосан капсуланадиган массанинг заррачалар ўлчамларининг катталари кузатилди, бу эса массанинг сочилувчанлигига ўз таъсирини кўрсатди ва бу кўрсаткич вибротебранишсиз 5,72 баробар, вибротебраниш билан эса 6,47 баробар ошиб, мос равишда $5,72 \pm 0,61 \cdot 10^{-3}$ кг/с ва $6,28 \pm 0,94 \cdot 10^{-3}$ кг/с тенг бўлди. Массанинг сочилувчанлигини табиий оғиш бурчаги ҳам белгилайди: ушбу технологик кўрсаткич субстанцияни кига нисбатан 36 градусга камайиб, 32 ± 3 градусни ташкил қилди. Қолган технологик кўрсаткичлар ҳам ижобий томонга силжигани аниқланди ва бу

**Эфавиренз субстанцияси ва капсуладиган массанинг технологик
кўрсаткичларини қиёсий ўрганиш натижалари**

Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлч. бирлиги	Олинган натижалар	
		субстанция	капсул. масса
Фракцион таркиб: -1000 мкм + 500 мкм - 500 мкм +355 мкм - 355 мкм – 250 мкм - 250 мкм + 180 мкм -180 мкм + 63 мкм - 63 мкм	%	17,46 34,42 28,15 14,70 3,46 1,81	8,31 24,14 31,09 28,72 5,40 1,53
Вибротекранишсиз сочилувчанлик	10 ⁻³ кг/с	0	5,72±0,61
Вибротекраниш билан сочилувчанлик	10 ⁻³ кг/с	0,971±0,023	6,28±0,94
Сочилувчан зичлик	кг/м ³	247,11±14,6	466,08±32,30
Табиий оғиш бурчаги	градус	68±4	32±3
Зичланиш коэффициенти		2,70±0,21	1,91±0,16
Қолдиқ намлик	%	3,26±0,19	2,80±0,22

Эфавиренз капсулаларининг спецификацияси

Кўрсаткичлар	МҲ талаби	Таърифи	МҲ мослиги
Ташқи кўриниши	оқ рангли инкапсулаланган масса билан тўлдирилган «0» размерли оқ рангли қаттиқ желатина капсулалар	оқ рангли инкапсулаланган масса билан тўлдирилган «0» размерли оқ рангли қаттиқ желатина капсулалар	Мос
Чинлиги	<u>ЮССХ усулида:</u> Эфавирензни микдорини аниқлаш учун тайёрланган эритма хромат-да асосий чўққини ушланиш вақти солиштирма эритма хромат-даги эфавирензнинг ушланиш вақти чўққисига мос бўлиши керак	Эфавирензни микдорини аниқлаш учун тайёрланган эритма хромат-да асосий чўққини ушланиш вақти солиштирма эритма хромат-даги эфавирензнинг ушланиш вақти чўққисига мос	Мос
Капс. ўрт.оғир. г ± ва ундан четланиш, %	0,365-0,425 г ±7,5%	0,403 г ±2,03%	Мос
Инкапс. массанинг ўрт. оғир. г ± ва ундан четланиш, %	0,278 – 0,323 г ±7,5%	0,309 г ±3,0%	Мос
Парчаланиши, дақ Эрувчанлиги, %	30 дақ. ичида парчаланиши к-к “Айланадиган кажава”нинг айланиш тезлиги 50 айл/дақ тенг бўлганда 45 дақ ичида 75% кам бўлмаган микдорда эфавирез ажралиб чиқиши к-к.	8 дақ 35 сония 83,6%	Мос
Микробиологик тозаллиги (1 г инкапсулаланган масса)	Аэроб бактериялар 10 ³ КОЕ дан кам бўлиши керак	140	Мос
	Ачитқи ҳамда моғор замбуруғлар 10 ² КОЕ дан кам бўлиши керак	10	Мос
	Escherichia coli бўлмаслиги к-к	Мавжуд эмас	Мос
Эфавиренз микдори	Битта капсулада 0,190-0,210 г (±5%)	0,2032 г (101,6%)	Мос

Таклиф қилинган таркиб ва технология бўйича олинган эфавиренз капсулалари стандартланди ҳамда сифат ва миқдор кўрсаткичлари меъёрий ҳужжатлар талабларига мослиги исботланди.

Диссертациянинг «Невирапин капсуласи технологиясини ишлаб чиқиш» деб номланган учинчи боби невирапин субстанциясининг структура-механик ва технологик хоссаларини ўрганиш, капсула дори шакли учун ёрдамчи моддалар мажмуасини илмий асослаш, технологиясини яратиш, шунингдек, ишлаб чиқилган дори шаклини стандартлаш бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари келтирилган.

Дастлабки тадқиқотлар натижасида невирапин субстанциясининг заррачалари эфавиренз субстанциясининг заррачалари каби конгломератлар ҳосил қилиш хусусиятига эгаллиги ҳамда ижобий бўлмаган барча технологик кўрсаткичлар субстанцияни тўғридан –тўғри капсулаларга жойлаш имконини бермаслиги аниқланди.

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, 5 хил тўлдирувчи ва 5 хил дезинтеграторларнинг турли комбинациялари ёрдамида капсулаланган массаларнинг 25 та таркиби ишлаб чиқилди. Ушбу массаларнинг қуйидаги параметрларга эътибор қаратилди, яъни технологик жараёни осон кечиши, массанинг сочилувчанлиги ($6,0 \cdot 10^{-3}$ кг/с дан юқори) ва табиий оғиш бурчаги кўрсаткичлари (25-45 градус оралиғида).

Бунда тўлдирувчи сифатида лактоза моногидрати ёки мальтодекстриндан фойдаланилганда ҳосил бўлган гранулалар синувчан бўлиб, майда фракциялар улуши ошиб кетти. МКЦ қўлланилганда эса – масса ёпишқоқ бўлиб, уни гранулалаш анча қийинчилик туғдирди. Аммо МКЦ лактоза ёки мальтодекстрин билан бирга қўлланилганда, технологик жараён, яъни аралаштириш, намлаш, гранулалаш каби босқичлар осон кечди ва сифатли гранулалар олинди. Ушбу массаларнинг табиий оғиш бурчаги ЎЗР ДФ меъёрлари асосида “яхши сочилувчанлик” кўрсаткичига мос келди. Аммо массаларнинг сочилувчанлиги сон кўрсаткичлари билан ифодаланганда, мальтодекстрин ва МКЦ аралашмасини сақлаган таркибларнинг сочилувчанлик кўрсаткичи қўлланилган дезинтеграторлардан қатъий назар $7,0 \cdot 10^{-3}$ кг/с дан юқори бўлмади. Энг юқори сочилувчанлик кўрсаткичлари тўлдирувчи сифатида лактоза ва МКЦ қўлланилган таркибларда кузатилди. Шу сабабли, ушбу таркиблар (№№16,17,18,19,20) кейинги тадқиқотлар учун танлаб олинди.

Ушбу таркиблар бўйича тайёрланган массаларнинг фракцион таркиби, сочилувчанлиги, табиий оғиш бурчаги, сочилувчан зичлиги, гранулаларнинг парчаланиши, қолдиқ намлик миқдори аниқланди (4- жадвал).

Олиб борилган қиёсий таҳлил натижаларига асосан невирапин капсулалари учун энг оптимал таркиб этиб №19 таркиб эканлиги белгиланди. Бунда тўлдирувчи сифатида лактоза ва МКЦ аралашмаси, дезинтегратор – кросповидон ва аэросил аралашмаси ҳамда намлантирувчи агент – тозаланган сувдан фойдаланилган.

**Тўлдирувчи сифатида лактоза ва МКЦ аралашмасидан фойдаланиб
тайёрланган капсулаланган массаларнинг технологик кўрсаткичларини аниқлаш**

Кўрсаткич	Ўлчов бирл.	Намуналар				
		№16	№17	№18	№19	№20
Фракцион таркиб	%					
-1000 мкм + 500 мкм		16,42	29,08	13,44	31,69	18,22
-500 мкм + 355 мкм		18,93	25,41	20,63	24,38	21,64
-355 мкм + 250 мкм		32,14	19,52	26,37	23,40	25,18
-250 мкм + 180 мкм		22,80	21,81	20,60	17,69	20,09
-180 мкм + 90 мкм		8,62	3,31	14,87	2,38	8,73
-90 мкм		1,09	0,87	4,09	0,46	6,14
Сочилувчанлик	10 ⁻³ кг/с	8,35 ±0,83	8,92 ±1,14	7,39 ±0,51	9,27 ±1,06	8,02 ±0,64
Сочилма зичлик	кг/м ³	628,08± 36,89	706,12± 44,61	570,27± 21,94	749,40± 32,18	684,61± 29,53
Табиий оғиш бурчаги	градус	39,0±3,0	32,0±4,0	44,0±2,0	30,0±3,0	41,0±1,0
Гранулаларнинг парчаланиши	дақ	9,10±0,45	8,25±0,35	8,05±0,45	7,30±0,20	8,55±1,05
Қолдиқ намлик	%	1,94±0,49	2,09±0,24	2,33±0,52	2,16±0,21	2,39±0,31

Ушбу изланишларнинг сўнги босқичида антифрикцион моддани танлаб олиш мақсад қилинди. №19 таркиб бўйича тайёрланган масса 4 та қисмга бўлинди ва ҳар бири алоҳида антифрикцион модда билан упаланди. № 1, №2 ва №3 таркибларга – умумий массага нисбатан 1% миқдорида мос равишда стеарин кислотаси, кальций стеарати ва магний стеарати, №4 таркибга эса - умумий массага нисбатан 2% миқдорида тальк қўшилди.

Ушбу массаларнинг сочилувчанлиги ва табиий оғиш бурчаги аниқланди ва натижалар 5-жадвалда келтирилди.

**Невирапинни инкапсулаланган массасига антифрикцион моддани танлаш
бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари**

Кўрсаткич	Ўлчов бирлиги	Модел аралашмалари			
		№1	№2	№3	№4
Сочилувчанлик	10 ⁻³ кг/с	9,59 ±0,72	10,23 ±0,96	10,84 ±1,06	9,38 ±0,84
Табиий оғиш бурчаги	градус	30,0±1,0	27,0±1,0	29,0±2,0	32,0±3,0

5-жадвалда келтирилган натижаларга асосан, сочилувчанлик бўйича энг яхши кўрсаткич магний стеарат қўлланилганда кузатилди: ушбу массанинг сочилувчанлиги 16,9% ошди ва $10,84 \pm 1,06 \cdot 10^{-3}$ кг/с тенг бўлди.

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда невирапин капсулалари учун қуйидаги таркиб танлаб олинди:

Невирапин субстанцияси	-	200 мг
МКЦ (ЎЗР ДФ I нашр., Ph. Eur.)	-	25 мг
Лактоза (Ph. Eur.)	-	40 мг
Кросповидон (USP)	-	8 мг
Аэросил (CAS:9005-84-9)	-	24 мг
Магний стеарати (USP, Ph. Eur.)	-	3 мг
Тозаланган сув (ФС 42 Уз 0511-2022)	-	q.s.

Битта капсула ичидаги массанинг ўртача оғирлиги - 300 мг

Танлаб олинган таркиб бўйича капсулаларни ишлаб чиқиш технологияси куйидагича бўлди: тешиклари диаметри 150 мкм бўлган элак орқали невирапин, лактоза, МКЦ, кросповидон, аэросил ва магний стеаратининг керакли миқдори эланади ва тортилади. Ингредиентлар (магний стеаратидан ташқари) бир хил масса ҳосил бўлгунга қадар кукунларни тайёрлашнинг умумий қоидаларига мувофиқ аралаштирилади. Сўнгра доимий аралаштириб турган ҳолда танланган намлантирувчи восита (тозаланган сув) билан намланади ва тайёрланган масса қуритиш шкафида 40-50°C ҳароратда қолдиқ намлик 10-15% га етгунча қуритилади. Қуритилган масса ишқалаб гранулалаш усули билан донадорланади ва қуритиш шкафида оптимал намлик даражаси (2-3%) га етгунча қуритиш давом эттирилади. Олинган гранулаланган масса магний стеарати билан упаланади ва 00-рақамли капсулаларга 0,3 гр қадоқланади.

Эфавиренз ва невирапин капсулалари учун ишлаб чиқилган технология маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчи корхонада «Samarkand-England Eco-Medical» МЧЖ ҚК саноат шароитида синовдан ўтказилди.

Невирапин капсулаларини стандартлаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида меъёрлар белгиланди ва барча аниқланган сифат ва миқдор кўрсаткичлари меъёрий ҳужжатлар талабларига мослиги исботланди.

Диссертациянинг «**Антиретровирус таъсирга эга капсулаларнинг биофармацевтик тадқиқотларини олиб бориш ва яроқлилиқ муддатини белгилаш**» деб номланган тўртинчи бобида ишлаб чиқилган эфавиренз ва невирапин капсулалари учун *in vitro* тадқиқотларини олиб бориш шароитларини белгилаш ҳамда ушбу ДВларнинг сақлаш шароитлари ва яроқлилиқ муддатларини аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Эфавиренз ва невирапин капсулалари учун “Эрувчанлик” синовини ишлаб чиқиш учун биринчи навбатда оптимал шароитларни (эриш муҳити, унинг ҳажми, ускунанинг аралаштириш тезлиги ва б.) танлаш бўйича тадқиқотлар амалга оширилди.

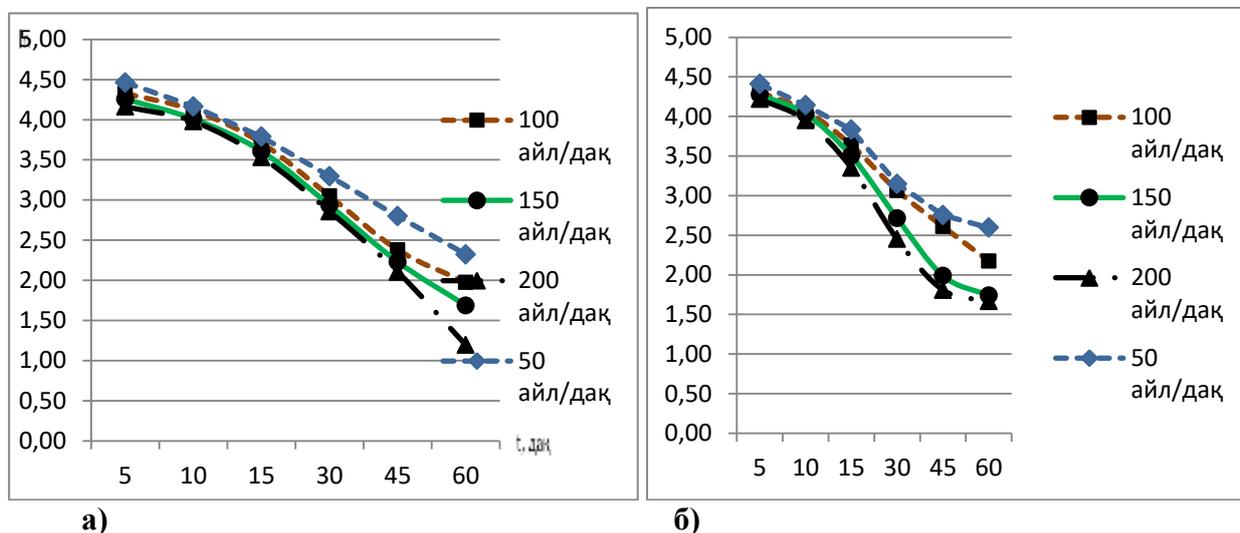
Тадқиқотлар ЎзР ДФ I наشري 2.9.3. “Қаттиқ дори шакллари учун “Эрувчанлик” синови” мақоласи талаблари асосида олиб борилди. Бунда 6 дона капсула ҳамда “Айланадиган кажава” қурилмаси қўлланилди.

Эриш муҳити сифатида 1% натрий лаурилсульфат эритмаси (эфавиренз капсулалари) ва рН кўрсаткичи 2,0 га тенг бўлган 0,1 М фосфат буфер эритмаси (невирапин капсулалари) олинди. Уларнинг ҳажми миқдорий таҳлил усуллариининг сезувчанлигидан келиб чиқиб, мос равишда 600 мл ва 900 мл деб белгиланди. Ҳарорат 37±1 °С ташкил қилди. “Эрувчанлик” синови кажаванинг 4 хил айланиш тезлигида олиб борилди: 50, 100, 150, 200 айл/дақ.

Кажаванинг ҳар бир айланиш тезлигида 45 дақиқа ичида эриш муҳитига 75% кўп фаол фармацевтик субстанциялари ажралиб чиқди. Айланиш тезликлардан бирини танлашни илмий асослаш мақсадида

эфавиренз ва неврапиннинг ажралиб чиқган миқдорини антилогарифм кўрсаткичлари ҳисобланди ва диаграмма кўринишида келтирилди (расм 4).

Логарифмик координаталар тизимида келтирилган натижалардан кўриниб турибтики, эфавиренз капсуллари учун биринчи тартибли тенгламага кажаванинг 50 айл/дақ, неврапин капсуллари учун эса – 100 айл/дақ тенг бўлган айланиш тезликлари тўғри келмоқда.



4-расм. Ишлаб чиқилган капсуллари эришининг антилогарифм эгри чизиқлари:
а) эфавиренз капсуласи; б) неврапин капсуласи

Эфавиренз ва неврапин капсуллари яроқлилик муддатини ўрганиш 21 ± 1 °C да “табiiй сақлаш” ва 60 °C “тезлаштирилган эскириш” усулларида олиб борилди. Олинган натижаларга асосан ишлаб чиқилган капсуллари яроқлилик муддати 2 йил деб белгиланди.

Олинган натижалар асосида маҳаллий ишлаб чиқарувчи корхона «Samarkand-England Eco-Medical» МЧЖ ҚК билан ҳамкорликда ушбу антиретровирус ДВлари учун корхона фармакопея мақолаларининг лойиҳалари ишлаб чиқилди ва тасдиқлаш учун ЎзР ССВ «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» Давлат муассасасига топширилди.

ХУЛОСАЛАР

1. ЎзР фармацевтика бозорининг 2017-2023 йй. бўйича олиб борилган маркетинг тадқиқотлар натижалари антиретровирус терапиясида қўлланиладиган ДВларнинг 80%дан ортиғи хорижий ва МДХ давлатларидан импорт қилинишини кўрсатди. Бу эса ушбу фармакотерапевтик гуруҳга оид ДВларни қўллаш учун қулай дори шаклида ишлаб чиқишни ва уларни маҳаллий корхоналарга жорий қилишни мақсадга мувофиқлигини исботлайди.

2. Эфавиренз ва неврапин субстанцияларининг заррачалари анизодиаметрик заррачалар гуруҳига мансублиги ҳамда конгломератлар ҳосил қилиш хусусияти исботланди. Ижобий бўлмаган технологик хоссалари

(эфавиренз субстанциясининг вибротепраниш билан сочилувчанлиги - $0,971 \pm 0,023 * 10^{-3}$ кг/с, табиий оғиш бурчаги - $68,1 \pm 4$ градус; невирапин субстанцияси учун эса мос равишда - $1,242 \pm 0,035 * 10^{-3}$ кг/с ва 62 ± 3 градус) тўғридан-тўғри субстанцияларни капсулаларга жойлаш имкони йўқлигини, сифатли дори шаклини ишлаб чиқиш учун эса ёрдамчи моддалардан фойдаланиб, донадорлаш усулини қўллаш кераклиги белгилади.

3. Эфавиренз капсулалари учун ёрдамчи моддаларни танлаш (тўлдирувчи ва дезинтегратор) такрорий кузатувлар ($n=3$) билар 5×5 икки омилли тажриба таҳлили ёрдамида илмий асосланди. Антифрикцион моддани танлаш сочилувчанлик ва табиий оғиш бурчаги каби фармакотехнологик кўрсаткичларни ўрганиш натижалари асосида амалга оширилди.

4. Невирапин капсулаларида тўлдирувчи модда сифатида лактоза ва МКЦ аралашмаси, дезинтеграторлардан - кросповидон ва аэросил аралашмаси, намлантирувчи агент - тозаланган сув ҳамда антифрикцион модда - магний стеаратни қўллаш технологик кўрсаткичларнинг қониқарли қийматларига эга бўлган капсулаланадиган масса олиш имконини бериши исботланди. Эфавиренз ва невирапин капсулаларини олиш технологиялари ишлаб чиқилди ва маҳаллий ишлаб чиқарувчи – «Samarkand-England Eco-Medical» МЧЖ ҚК базасида саноат шароитида синовдан ўтказилди.

5. Эфавиренз ва невирапин капсулаларини стандартлаш ишлари амалга оширилди ва барча кўрсаткичлар амалдаги МХ талабларига мослиги исботланди. «Табиий сақлаш» ва $60 \text{ }^\circ\text{C}$ «тезлаштирилган эскириш» усулларида 2 хил кадоқда ушбу капсулаларнинг сақланиш шароитлари ва турғунлиги аниқланиб, яроқлилик муддати 2 йил деб белгиланди.

6. Эфавиренз ва невирапин капсулалари учун «Эрувчанлик» синовини ўтказиш шароитлари илмий асосланди. Иккита капсула учун «Айланадиган кажава» қурилмасидан фойдаланиш, тажрибаларни олиб бориш ҳарорати - $37 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$, тажрибаларни ўтказиш вақти – 45 дақ. деб белгиланди, шунингдек, эфавиренз капсулалари учун: эриш муҳити - 1% натрий лаурилсульфат эритмаси, унинг ҳажми - 600 мл, қурилманинг айланиш тезлиги – 50 айл/дақ, невирапин капсулалари учун: эриш муҳити - рН кўрсаткичи 2,0 га тенг бўлган 0,1 М фосфат буфер эритмаси, унинг ҳажми - 900 мл, қурилманинг айланиш тезлиги – 100 айл/дақ шароитлари тақлиф этилди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

КОМИЛОВА МАХФУЗА МИРЗАСУЛТОН КИЗИ

**ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ
ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

15.00.01- технология лекарств

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

Ташкент -2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером В2021.1.PhD/Far77

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.pharml.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net.uz).

Научный руководитель:

Кариева Ёкут Саидкаримовна
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Тухтаев Хаким Рахманович
доктор фармацевтических наук, профессор

Маматханова Мунирахон Ахматхоновна
доктор технических наук, старший научный сотрудник

Ведущая организация:

Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан

Защита диссертации состоится «21» апреля 2025 года в 15⁰⁰ 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@pharml.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 72). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «4» апреля 2025 года.
(Реестр протокола рассылки № 72 от «4» апреля 2025 года).



К.С. Ризаев

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

Ф.Х. Максудова

И.о. ученого секретаря Научного совета по присуждению ученых степеней, д.фарм.н., доцент

Ф.Ф. Урманова

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

Handwritten signature in blue ink.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) остается одной из основных глобальных проблем здравоохранения, и на сегодняшний день число инфицированных составляет 37,9 миллиона человек, а число умерших превысило 32 миллиона. Однако за последние двадцать лет в результате приема антиретровирусных препаратов количество новых случаев ВИЧ-инфекции снизилось на 37%, а количество смертей от причин, связанных с этим вирусом, - на 45%. Поэтому для предотвращения передачи этого заболевания другим людям, а также увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов важное значение имеет синтез субстанций с антиретровирусным действием, создание на их основе безопасных и удобных для применения лекарственных средств, проведение фармакотерапевтических исследований, доказывающих их эффективность.

Во всем мире проводятся научные исследования по улучшению качества жизни пациентов с вирусом иммунодефицита, расширению ассортимента антиретровирусных препаратов с различными механизмами действия, применяемых пациентами, и обеспечению безопасности режима терапии. В связи с этим особое внимание уделяется исследованиям, направленным на разработку технологии оригинальных лекарственных средств на основе новых синтезированных активных фармацевтических субстанций, совершенствование существующих технологий, создание генерических препаратов, их стандартизацию в соответствии с требованиями действующих нормативных документов и обеспечение их стабильности.

В результате реформ, проводимых в фармацевтической отрасли нашей республики с целью обеспечения здоровья населения достигаются определенные результаты по разработке различных форм конкурентоспособных лекарственных средств, обеспечению их биологической эффективности с биофармацевтической точки зрения и внедрению в практику отечественных фармацевтических предприятий. 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»¹. В связи с этим важное значение имеет расширение ассортимента импортозамещающих, экономически выгодных лекарственных средств на основе субстанций с антиретровирусным действием, применяемых при лечении ВИЧ-инфекции, доказание их

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

биоэквивалентности и безопасности, а также локализация разработанных технологии.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4554 от 30 декабря 2019 г. «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан», № ПП-411 от 26 октября 2022 г. «О дополнительных мерах по обеспечению населения качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», № ПП-14 от 10 января 2024 г. «О дополнительных мерах по дальнейшему развитию фармацевтической отрасли и ускорению реализации инвестиционных проектов», а также в указе Президента Республики Узбекистан № УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах» и в других нормативно-правовых документах, относящихся к данной области.

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. Большое значение имеют научные исследования ведущих ученых нашей республики Х.К. Джалилова, М.У. Усуббаева, Х.М. Юнусовой, Ё.С. Кариевой, Ф.Х. Максудовой, направленные на разработку технологии генерических лекарственных средств в различных лекарственных формах, доказательство их биоэквивалентности в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, обеспечение стабильности и внедрение в производственный процесс отечественных предприятий.

В мировом масштабе необходимо отметить научные исследования L.Aranzabal, J.D. Lundgren, A.G. Babiker, F. Gordin, S. Emery, B. Grund, S. Sharma, A. Avihingsanon, D.A. Cooper, G. Fätkenheuer, J.M. Llibre, J.M. Molina, P. Munderi, M. Schechter, R. Wood, K.L. Klingman, S. Collins, H.C. Lane, A.N. Phillips, J.D. Neaton, L. Martin-Carbonero, M. Nunez, J. Gonzalez-Lahoz, V. Soriano, D. Zucman, S. Camara, J. Gravisse, S. Dimi, Г.В. Раменской, С.Г. Андреевой, В.Б. Мусатова, Ю.И. Буланькова, А.Ш. Сергалиевой, В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян, Н.Н. Еременко, А.И. Губенко, А.И. Зебрева, И.В. Лысиковой, М.В. Журавлевой, А.Б. Прокофьева, А.С. Подымовой, Н.Г. Бердниковой, С.Ю. Серебровой, Е.Ю. Демченковой, В.Я. Розенберга, Н.Б. Ростовской, Н.А. Гудилиной, А.В. Старыгина, О.А. Козырева, Б.Е. Толкачева, М.В. Шалдиной, И.А. Пироговой, Н.Е. Уваровой, Н.Н. Еременко, Д.В. Горячева в области классификации лекарственных средств, применяемых в антиретровирусной терапии, побочных действий, возникающих в результате их применения, различия в ценах при лечении оригинальными препаратами и генериками, обладающими данным фармакотерапевтическим эффектом, современных подходов к лечению ВИЧ-

инфицированных, применения инновационных технологий при разработке новых лекарственных средств.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по разработке генерических лекарственных средств в форме капсул на основе субстанций эфавиренза и невирапина, обладающих антиретровирусным действием, проведению работ по их стандартизации, осуществлению биофармацевтических исследований и обеспечению стабильности препаратов.

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 совершенствованных технологий генерических лекарственных средств».

Цель исследования является разработка научно обоснованных составов и технологий капсул эфавиренза и невирапина, применяемых в антиретровирусной терапии, проведение работ по их стандартизации.

Задачи исследования:

на основе результатов маркетинговых исследований и анализа литературы научно обосновать актуальность вопроса расширения ассортимента лекарственных средств, применяемых при лечении ВИЧ-инфекции, и внедрения их в производство отечественных фармацевтических предприятий;

определить структурно-механические и технологические показатели субстанций эфавиренза и невирапина;

провести исследования по выбору состава и разработке технологии лекарственных средств в форме капсул на основе субстанций, обладающих антиретровирусным действием;

провести сравнительное изучение технологических свойств субстанций эфавиренза и невирапина, а также их капсулируемых масс;

провести исследования по стандартизации капсул эфавиренза и невирапина, установить нормы качественных и количественных показателей;

определить условия хранения и установить сроки годности капсул с антиретровирусным действием в различных упаковочных материалах;

разработать условия проведения испытания «Растворение» для капсул эфавиренза и невирапина;

разработать нормативные документы для разработанных лекарственных средств и представление ее в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз с целью регистрации и получения разрешения на применение в медицинской практике.

Объектом исследования выбраны субстанции эфавиренза и невирапина, а также разработанные на их основе капсулированные лекарственные формы.

Предметом исследования является определение структурно-

механических и технологических свойств субстанций эфавиренза и невирапина, обладающих антиретровирусным действием, разработка технологий и стандартизации капсулированных лекарственных форм на их основе, определение условий проведения испытания «Растворение» и установление сроков годности, а также подготовка соответствующей нормативной документации.

Методы исследования. В ходе исследований использовались современные технологические, физические, физико-химические, биофармацевтические, фармакологические методы и современные компьютерные программы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые методом математического планирования эксперимента был выбран комплекс вспомогательных веществ и разработана технология для капсул эфавиренза, предназначенных для использования в антиретровирусной терапии;

в результате сравнительного изучения технологических свойств капсулируемых масс, содержащих различные вспомогательные вещества, предложен состав для капсул невирапина и разработана технология их получения методом влажного гранулирования;

проведена стандартизация капсул эфавиренза и невирапина с антиретровирусным действием и разработана их спецификация;

научно обоснованы условия проведения испытания «Растворение» для биофармацевтической оценки разработанных капсул эфавиренза и невирапина.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены условия хранения капсул эфавиренза и невирапина антиретровирусного действия и обоснованы сроки годности методами естественного хранения и «ускоренного старения»;

технология получения капсул эфавиренза и невирапина апробирована в промышленных условиях и на основе полученных результатов разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на капсулы эфавиренза;

в результате научных исследований были разработаны нормативные документы для капсул эфавиренза и невирапина, используемых в антиретровирусной терапии.

Достоверность результатов исследования. Полученные в ходе исследования результаты подтверждены современными физико-химическими (высокоэффективная жидкостная хроматография), технологическими, биофармацевтическими и фармакологическими методами анализа. Проведенные исследования прошли апробацию в процессе опытно-промышленного производства.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в разработке оптимального состава и рациональной технологии капсул эфавиренза и

невирапина, применяемых в антиретровирусной терапии, проведении работ по стандартизации и решении вопросов обеспечения стабильности.

Практическая значимость результатов исследования обусловлена утверждением опытно-промышленного регламента для разработанных капсул эфавиренза, а также разработкой совместно с СП ООО «Samarkand-England Eco-Medical» нормативных документов и их представлением в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» с целью внедрения в медицинскую практику. Это послужит расширению ассортимента импортозамещающих лекарственных средств, применяемых при ВИЧ-инфекции.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по фармакотехнологическим аспектам разработки противовирусных лекарственных средств:

в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» МЗ РУз представлен проект фармакопейной статьи предприятия на капсулы «Эфавиренз» (письмо ГУ «Центр безопасности фармацевтической продукции» №41/11-16180 от 11 декабря 2024 года, письмо Министерства здравоохранения №8н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате утверждения данного нормативного документа появится возможность внедрения технологии эффективного антиретровирусного лекарственного средства на отечественном фармацевтическом производстве;

в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» МЗ РУз представлен проект фармакопейной статьи предприятия на капсулы «Невирапин» (письмо ГУ «Центр безопасности фармацевтической продукции» №41/11-16181 от 11 декабря 2024 года, письмо Министерства здравоохранения №8н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате утверждения данного нормативного документа появится возможность расширения ассортимента высокоэффективных антиретровирусных лекарственных средств;

совместно с ООО СП «Samarkand-England Eco-Medical» разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на капсулы «Эфавиренз» (ОПР 7697-0211-2024). В результате утверждения данного документа будет предоставлена возможность разработки и регистрации в установленном порядке нормативных документов на лекарственное средство, применяемого при ВИЧ-инфекции.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждались на 4х международных и 2х республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 6 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 5 научных статей

опубликованы в республиканских журналах и 1 статья в зарубежном журнале.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проводимых исследований, описаны цели и задачи, объект и предметы исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, описаны научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, внедрены результаты исследования в практику, приведены сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, названной **«Роль антиретровирусных препаратов в лечении ВИЧ-инфекции, перспективы развития капсулированной лекарственной формы»**, представлены сведения об истории, классификации и современном ассортименте препаратов, применяемых в антиретровирусной терапии, их побочных эффектах и методах контроля качества. Также в данной главе освещены преимущества капсулированных лекарственных форм, приведены описание и классификация вспомогательных веществ, используемых при их производстве.

Наряду с этим, в первой главе представлены результаты анализа антиретровирусных лекарственных средств (ЛС), зарегистрированных в Государственном Реестре лекарственных средств и изделий медицинского назначения Республики Узбекистан за 2017-2023 годы. При этом были рассмотрены ЛС, ввозимые из стран СНГ и зарубежных стран, а также производимые в нашей республике. В ходе исследований было подсчитано общее количество зарегистрированных ЛС данной фармакотерапевтической группы, определены доли по странам-производителям, лекарственным формам и природе активного вещества.

На рисунке 1 показано соотношение отечественных, зарубежных ЛС и ЛС, ввозимых из стран СНГ, исходя из 100%.

Результаты анализа показывают недостаточное производство антиретровирусных ЛС отечественными производителями (в 2022 и 2023 гг. их производство вообще отсутствовало), основная доля ЛС импортируется из зарубежных стран и стран СНГ. Более 80% зарегистрированных ЛС представлены в виде таблеток, остальные - в других лекарственных формах, таких как капсулы, растворы для перорального применения и инфузии. Таким образом, разработка удобных в применении, высокоэффективных антиретровирусных лекарственных средств с последующим внедрением их на отечественных предприятиях определена как одна из актуальных задач современной фармацевтической отрасли Узбекистана.

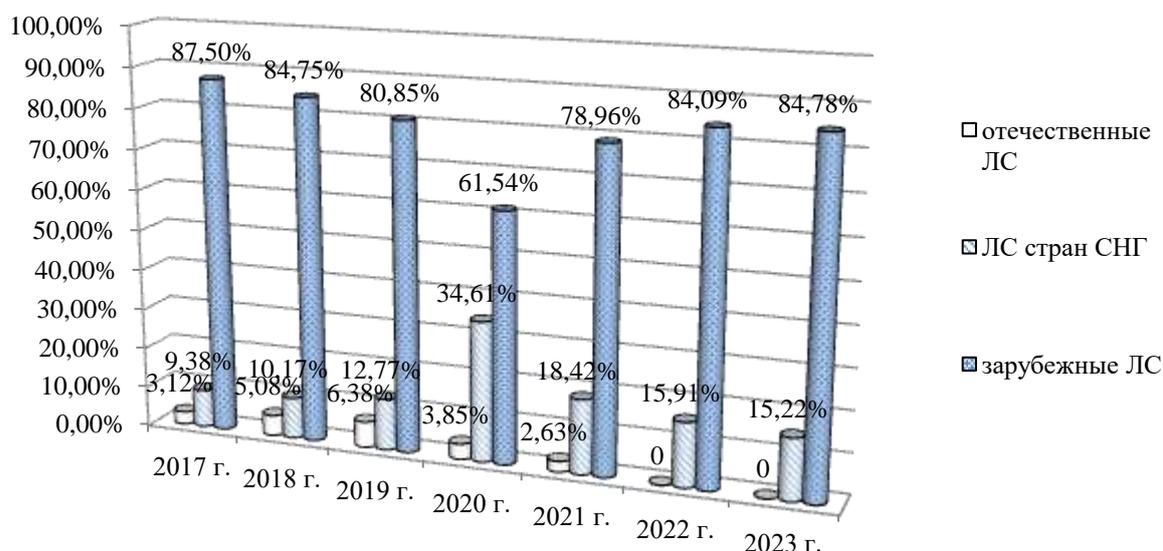


Рис. 1. Доля антиретровирусных ЛС на фармацевтическом рынке Узбекистана в разрезе регионального производства

Во второй главе диссертации, названной «Исследования по разработке технологии капсул эфавиренза», представлены результаты изучения структурно-механических и технологических свойств субстанции эфавиренза, научного обоснования комплекса вспомогательных веществ для капсулированной лекарственной формы методом математического планирования экспериментов, создания технологии, а также стандартизации разработанных капсул эфавиренза.

С целью определения структурно-механических свойств субстанции эфавиренза были сделаны микрофотографии частиц, которые приведены на рисунке 2.

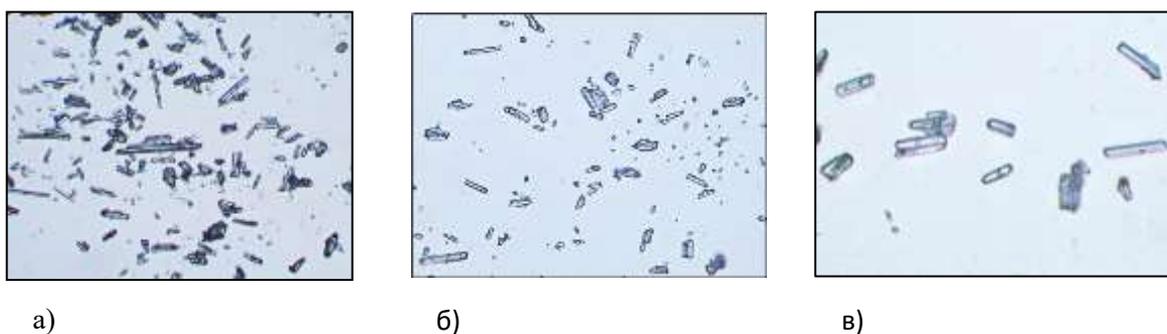


Рис.2. Микрофотография образцов субстанции эфавиренза: увеличение в: а) 140 раз; б) 280 раз; в) 400 раз

Результаты микрофотографии подтвердили, что частицы субстанции эфавиренза имеет кристаллическую структуру. При этом частицы представляют собой длинные прямоугольные палочки длиной от 3,49 мкм до 33,72 мкм и шириной от 1,16 мкм до 4,65 мкм. Отношение средней длины частиц к их средней ширине составило 6,4, что свидетельствует об удлиненной форме частиц. Таким образом, частицы данной субстанции являются

анизодиаметрическими, и подобные порошки характеризуются большой долей мелких фракций в общем объеме.

Изучение фракционного состава субстанции эфавиренза показало следующее распределение частиц по фракциям: $-1000 \text{ мкм} + 500 \text{ мкм} = 17,46\%$; $-500 \text{ мкм} + 355 \text{ мкм} = 34,42\%$; $-355 \text{ мкм} + 250 \text{ мкм} = 28,15\%$; $-250 \text{ мкм} + 180 \text{ мкм} = 14,70\%$; $-180 \text{ мкм} + 63 \text{ мкм} = 3,46\%$; $-63 \text{ мкм} = 1,81\%$.

При этом в результате определения фракционного состава установлено, что средний размер частиц составил 399,6 мкм. Полученные результаты показали, что средний размер частиц, определенный при микроскопическом анализе, в 18,56 раза меньше, что доказывает образование конгломератов частицами субстанции эфавиренза.

Определение других технологических параметров субстанции эфавиренза дало неположительные результаты, что подтвердило невозможность непосредственного заполнения капсул субстанцией.

Учитывая вышеизложенное, подбор вспомогательных веществ для приготовления капсулируемой массы эфавиренза осуществлялся при помощи математического моделирования методом двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. При этом было решено выбрать два вида вспомогательных веществ: наполнитель (фактор А) и дезинтегратор (фактор В). В качестве наполнителя использовались: a_1 - моногидрат лактозы (Ph. Eur.), a_2 - мальтодекстрин (Ph. Eur.), a_3 - микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) (ГФ РУЗ I издание, Ph. Eur.), a_4 - смесь МКЦ (ГФ РУЗ I издание, Ph. Eur.) и моногидрата лактозы (Ph. Eur.), a_5 - смесь МКЦ (ГФ РУЗ I издание, Ph. Eur.) и мальтодекстрина (Ph. Eur.). В качестве дезинтеграторов использовались: b_1 - отсутствие дезинтегратора, b_2 - картофельный крахмал (ГФ РУЗ I издание, Ph. Eur.), b_3 - натрия кроскармеллоза (Ph. Eur.), b_4 - альгиновая кислота (USP), b_5 - кросповидон (USP). Выходным параметром служил % высвобождения активной фармацевтической субстанции при проведении биофармацевтических исследований в экспериментах *in vitro*.

Результаты исследований по плану эксперимента 5×5 и высвобождению эфавиренза из модельных капсул за 45 минут представлены в таблице 1.

Для определения влияния анализируемых вспомогательных веществ на высвобождение эфавиренза из модельных капсул нами был применен многоуровневый критерий Дункана. Оптимальный ряд наполнителей имеет следующий вид: $a_4 > a_3 = a_2 = a_5 > a_1$. Оптимальный ряд дезинтеграторов выглядит следующим образом: $b_3 > b_1 = b_4 = b_2 = b_5$. То есть использование в качестве наполнителя смеси МКЦ и лактозы, а в качестве дезинтегратора - натрия кроскармеллозы обеспечивает наибольший процент высвобождения фармацевтической субстанции из капсул.

Антифрикционное вещество, добавляемое в состав капсулируемой массы, было определено на основе его влияния на сыпучесть и угол естественного откоса массы: доказана целесообразность применения магния стеарата.

Таблица 1

Высвобождение эфавиренза из модельных капсул в двухфакторном плане 5x5 с тремя повторными экспериментами, %

Фактор А	Фактор В					Суммы по уровням фактора А
	b ₁	b ₂	b ₃	b ₄	b ₅	
a ₁	65,40	68,03	74,66	65,27	77,13	1061,76
	68,16	69,54	78,38	65,39	72,08	
	68,34	71,39	75,98	69,43	72,58	
	201,90	208,96	229,02	200,09	221,79	
a ₂	72,48	87,27	86,44	82,27	75,18	1206,01
	77,12	80,60	81,39	78,09	78,49	
	74,49	83,97	82,58	85,34	80,30	
	224,09	251,84	250,41	245,70	233,97	
a ₃	70,31	69,69	90,67	70,11	78,59	1152,75
	75,06	75,13	84,83	73,39	75,72	
	71,08	76,62	87,91	74,49	79,15	
	216,45	221,44	263,41	217,99	233,46	
a ₄	72,58	82,43	93,32	83,60	90,24	1291,91
	74,16	86,20	91,15	88,76	92,13	
	71,49	88,91	95,67	87,54	93,73	
	218,23	257,54	280,14	259,90	276,10	
a ₅	76,37	81,11	89,15	72,53	79,16	1218,94
	80,06	86,17	88,44	75,19	84,63	
	74,78	82,24	90,31	73,04	85,76	
	231,21	249,52	267,90	220,76	249,55	
Суммы по уровням фактора В	1091,88	1189,30	1290,88	1144,44	1214,87	5931,37

Таким образом, был предложен следующий состав для капсул эфавиренза:

Субстанция эфавиренза	200 мг
МКЦ (ГФ РУз I изд., Ph. Eur.)	45 мг
Лактоза (Ph. Eur.)	28 мг
Кроскармеллоза натрия (Ph. Eur.)	24 мг
Стеарат магния (USP, Ph. Eur.)	3 мг
Очищенная вода (ФС 42 Уз 0511-2022)	q.s.

Средняя масса содержимого одной капсулы - 300 мг

Технологическая схема производства капсул эфавиренза представлена на рисунке 3.

Для того, чтобы еще раз доказать научную обоснованность состава капсул эфавиренза, были проведены исследования по сравнительному изучению технологических свойств субстанции и капсулируемой массы. Полученные результаты представлены в таблице 2.

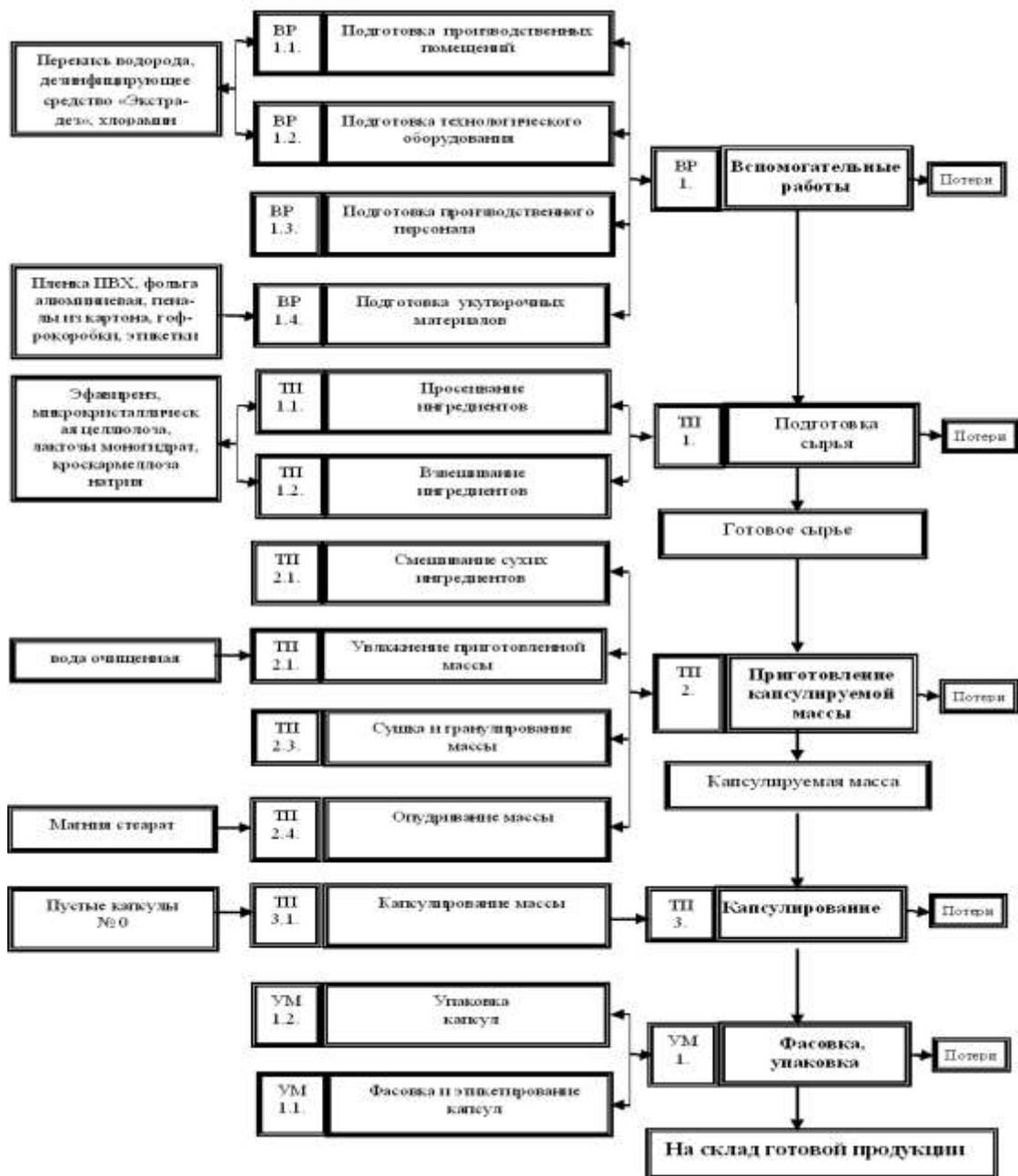


Рис. 3. Схема технологического процесса производства капсул эфавиренза

На основании полученных результатов наблюдалось увеличение размера частиц капсулируемой массы, что повлияло на сыпучесть массы, и этот показатель без вибровстряхивания увеличился в 5,72 раза, а с вибровстряхиванием в 6,47 раза и составил $5,72 \pm 0,61 \cdot 10^{-3}$ кг/с и $6,28 \pm 0,94 \cdot 10^{-3}$ кг/с, соответственно. Угол естественного откоса также определяет сыпучесть массы: этот технологический показатель уменьшился на 36 градусов по сравнению с аналогичным показателем субстанции и составил 32 ± 3 градусов. Было установлено, что значения остальных технологических показателей также сдвинулись в положительную сторону, что доказывает правильный выбор

состава капсулируемой массы эфавиренза и позволяет получить качественный продукт.

Таблица 2

Результаты сравнительного изучения технологических показателей субстанции эфавиренза и капсулируемой массы

Изучаемые показатели	Ед. Изм.	Полученные результаты	
		субстанция	капсул. масса
Фракционный состав:	%		
-1000 мкм + 500 мкм		17,46	8,31
- 500 мкм +355 мкм		34,42	24,14
- 355 мкм – 250 мкм		28,15	31,09
- 250 мкм + 180 мкм		14,70	28,72
-180 мкм + 63 мкм		3,46	5,40
- 63 мкм		1,81	1,53
Сыпучесть без вибровстряхивания	10 ⁻³ кг/с	0	5,72±0,61
Сыпучесть с вибровстряхиванием	10 ⁻³ кг/с	0,971±0,023	6,28±0,94
Насыпная плотность	кг/м ³	247,11±14,6	466,08±32,30
Угол естественного откоса	градус	68±4	32±3
Коэффициент прессуемости		2,70±0,21	1,91±0,16
Остаточная влажность	%	3,26±0,19	2,80±0,22

Стандартизация капсул эфавиренза, полученных по вышеприведенному составу и технологии, проводили соответственно требованиям ГФ Руз I изд. («Капсулы»), ГФ РФ XIV изд. (ОФС.1.4.1.0005.18).

Спецификация подлинности, качественных и количественных показателей капсул эфавиренза приведена в табл.3.

Полученные по предложенному составу и технологии капсулы эфавиренза стандартизированы: доказано соответствие качественных и количественных показателей требованиям нормативных документов.

В третьей главе диссертации, названной **«Разработка технологии капсул невирапина»**, приведены результаты исследований по изучению структурно-механических и технологических свойств субстанции невирапина, научному обоснованию комплекса вспомогательных веществ для капсулируемой лекарственной формы, созданию технологии, а также стандартизации разработанной лекарственной формы.

В результате предварительных исследований установлено, что частицы субстанции невирапина, как и частицы субстанции эфавиренза, обладают способностью образовывать конгломераты, и неудовлетворительные значения технологических показателей не позволяют помещать субстанцию непосредственно в капсулы.

Учитывая вышеизложенное, было разработано 25 составов капсулированных масс с использованием различных комбинаций 5 видов наполнителей и 5 видов дезинтеграторов. Особое внимание было уделено следующим показателям этих масс: легкость протекания технологического процесса, значения сыпучести массы (выше 6,0*10⁻³ кг/с) и угла естественного откоса (в пределах 25-45 градусов).

Таблица 3

Спецификация капсул эфавиренза

Показатели	Требования НД	Характеристика	Соответствие НД
1	2	3	4
Внешний вид	твердые жел. капсулы белого цв. размера "0" наполненные инкап-ой массой белого цвета	твердые жел. капсулы белого цв. размера "0" наполненные инкап-ой массой белого цвета	Соот-ет
Подлинность	<u>Методом ВЭЖХ:</u> Время удерживания основного пика на хроматограмме р-ра, приготовленного для определения колич. сод-я эфавиренза, должно соответствовать времени удерживания эфавиренза на хром-ме р-ра сравнения	Время удерживания основного пика на хроматограмме р-ра, приготовленного для определения колич. сод-я эфавиренза, соответствует времени удерживания эфавиренза на хром-ме р-ра сравнения	Соот-ет
Сред. масса капсулы, г± и отклонения от неё, %	0,365-0,425 г ±7,5%	0,403 г ±2,03%	Соот-ет
Сред. масса содержимого капсулы, г± и отклонения от неё, %	0,278 – 0,323 г ±7,5%	0,309 г ±3,0%	Соот-ет
Распадаемость, мин	Должны распадаться в течение не более 30 мин	8 мин 35 сек	Соот-ет
Растворение, %	При скорости вращения "Вращающейся корзины" 50 об/мин за 45 мин должно выделяться не менее 75% эфавиренза	83,6%	Соот-ет
Микробиологическая чистота (1 г инкапсулируемой массы)	общее число аэробных бактерий должно быть не более 10 ³ КОЕ	140	Соот-ет
	дрожжевых и плесневых грибов должно быть не более 10 ² КОЕ	10	Соот-ет
	Должны отсутствовать Escherichia coli	отсутствуют	Соот-ет
Количественное сод-е эфавиренза	В одной капсуле 0,190-0,210 г (±5%)	0,2032 г (101,6%)	Соот-ет

Гранулы, полученные при использовании моногидрата лактозы или мальтодекстрина в качестве наполнителя, были ломкими, а также превышала доля мелких фракций. При применении МКЦ масса становилась вязкой, что затрудняло процесс гранулирования. Однако при использовании МКЦ в сочетании с лактозой или мальтодекстрином технологический процесс, включая такие стадии, как смешивание, увлажнение и грануляция, проходил легко, и были получены качественные гранулы. Угол естественного откоса этих масс соответствовал показателю "хорошей сыпучести" согласно нормам ГФ РУз.

Однако когда сыпучесть масс выражалась в числовых показателях, показатель сыпучести составов, содержащих смесь мальтодекстрина и МКЦ, не превышал $7,0 \cdot 10^{-3}$ кг/с независимо от применяемых дезинтегрантов. Наиболее высокие показатели сыпучести наблюдались в составах, где в качестве наполнителя использовали лактозу и МКЦ. Поэтому эти составы (№№16,17,18,19,20) были выбраны для дальнейших исследований.

Для масс, приготовленных по этим составам, были определены фракционный состав, сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная плотность, распадаемость гранул и содержание остаточной влаги (табл. 4).

Таблица 4

Определение технологических показателей капсулированных масс, приготовленных с использованием смеси лактозы и МКЦ в качестве наполнителя

Показатели	Ед. изм.	Образцы				
		№16	№17	№18	№19	№20
Фракционный состав:	%					
-1000 мкм + 500 мкм		16,42	29,08	13,44	31,69	18,22
-500 мкм + 355 мкм		18,93	25,41	20,63	24,38	21,64
-355 мкм + 250 мкм		32,14	19,52	26,37	23,40	25,18
-250 мкм + 180 мкм		22,80	21,81	20,60	17,69	20,09
-180 мкм + 90 мкм		8,62	3,31	14,87	2,38	8,73
-90 мкм	1,09	0,87	4,09	0,46	6,14	
Сыпучесть	10^{-3} кг/с	8,35 ±0,83	8,92 ±1,14	7,39 ±0,51	9,27 ±1,06	8,02 ±0,64
Насыпная плотность	кг/м ³	628,08± 36,89	706,12± 44,61	570,27± 21,94	749,40± 32,18	684,61± 29,53
Угол естест. откоса	градус	39,0±3,0	32,0±4,0	44,0±2,0	30,0±3,0	41,0±1,0
Распадаемость гранул	мин.	9,10±0,45	8,25±0,35	8,05±0,45	7,30±0,20	8,55±1,05
Остаточная влажность	%	1,94±0,49	2,09±0,24	2,33±0,52	2,16±0,21	2,39±0,31

На основании результатов проведенного сравнительного анализа установлено, что наиболее оптимальным составом для капсул невирапина является состав №19. В нем в качестве наполнителя использовалась смесь лактозы и МКЦ, в качестве дезинтегранта - смесь кросповидона и аэросила, а увлажняющим агентом выбрана вода очищенная.

На заключительном этапе данных исследований было необходимо выбрать антифрикционное вещество. Для этого массу, приготовленную по составу №19, разделили на 4 части, и каждую отдельно опудривали антифрикционными веществами. В составы № 1, №2 и №3 добавляли стеариновую кислоту, стеарат кальция и стеарат магния, соответственно, в количестве 1% от общей массы, а в состав № 4 - тальк в количестве 2% от общей массы.

Были определены сыпучесть и угол естественного откоса этих масс, результаты приведены в таблице 5.

Таблица 5

Результаты исследования по выбору антифрикционного вещества для инкапсулируемой массы невирапина

Показатель	Ед.изм.	Модельные смеси			
		№1	№2	№3	№4
Сыпучесть	10^{-3} кг/с	9,59 ±0,72	10,23 ±0,96	10,84 ±1,06	9,38 ±0,84
Угол естеств.откоса	градус	30,0±1,0	27,0±1,0	29,0±2,0	32,0±3,0

На основании результатов, приведенных в табл. 5, наилучший показатель сыручности наблюдался при применении стеарата магния: сыручность этой массы увеличилась на 16,9% и составила $10,84 \pm 1,06 * 10^{-3}$ кг/с.

Учитывая вышеизложенное, для капсул невирапина был выбран следующий состав:

Субстанция невирапина	-	200 мг
МКЦ (ГФ РУз I изд., Ph. Eur.)	-	25 мг
Лактоза (Ph. Eur.)	-	40 мг
Кросповидон (USP)	-	8 мг
Аэросил (CAS:9005-84-9)	-	24 мг
Магния стеарат (USP, Ph. Eur.)	-	3 мг
Вода очищенная (ФС 42 Уз 0511-2022)	-	q.s.
Средняя масса содержимого одной капсулы - 300 мг		

Технология получения капсул по выбранному составу заключалась в следующем: через сито с диаметром отверстий 150 мкм просеивают и взвешивают необходимое количество невирапина, лактозы, МКЦ, кросповидона, аэросила и магния стеарата. Ингредиенты (кроме магния стеарата) перемешивают в соответствии с общими правилами приготовления порошков до получения однородной массы. Затем массу увлажняют выбранным увлажняющим средством (водой очищенной) при постоянном перемешивании и сушат в сушильном шкафу при температуре 40-50°C до достижения остаточной влажности 10-15%. Высушенную массу гранулируют методом влажного гранулирования и продолжают сушку в сушильном шкафу до достижения оптимального значения влажности (2-3%). Полученную гранулированную массу опудривают магния стеаратом и фасуют в капсулы №00 по 0,3 г.

Разработанная технология для капсул эфавиренза и невирапина была апробирована в промышленных условиях на отечественном фармацевтическом предприятии СП ООО «Samarkand-England Eco-Medical».

В результате проведенных исследований по стандартизации капсул невирапина были установлены нормы и доказано соответствие всех выявленных качественных и количественных показателей требованиям нормативных документов.

В четвертой главе диссертации, названной **«Проведение биофармацевтических исследований капсул антиретровирусного действия и определение срока годности»**, представлены результаты исследований по установлению условий проведения экспериментов *in vitro* для разработанных капсул эфавиренза и невирапина, а также определению условий хранения и сроков годности этих лекарственных средств.

Для разработки испытания «Растворение» для капсул эфавиренза и невирапина в первую очередь были проведены исследования по выбору оптимальных условий (среда растворения, ее объем, скорость вращения прибора и др.).

Исследования проводились на основе требований статьи 2.9.3. «Испытание «Растворение» для твердых лекарственных форм» ГФ РУз I изд. При этом были использованы 6 единиц капсул и прибор «Вращающаяся корзинка».

В качестве среды растворения использовали 1% раствор лаурилсульфата натрия (для капсул эфавиренза) и 0,1 М фосфатный буферный раствор с рН 2,0 (для капсул невирапина). Их объем был установлен равным 600 мл и 900 мл, соответственно, исходя из чувствительности методов количественного анализа. Температура составила 37 ± 1 °С. Испытание «Растворение» проводили при 4 различных скоростях вращения корзинки: 50, 100, 150, 200 об/мин.

При каждой скорости вращения корзинки за 45 минут в среду растворения высвободилось более 75% активных фармацевтических субстанций. С целью научного обоснования выбора одной из скоростей вращения были рассчитаны антилогарифмические показатели высвобожденных количеств эфавиренза и невирапина и представлены в виде диаграммы (рис. 4).

Из результатов, приведенных в логарифмической системе координат, видно, что уравнению первого порядка для капсул эфавиренза соответствует скорость вращения корзинки, равная 50 об/мин, а для капсул невирапина - 100 об/мин.

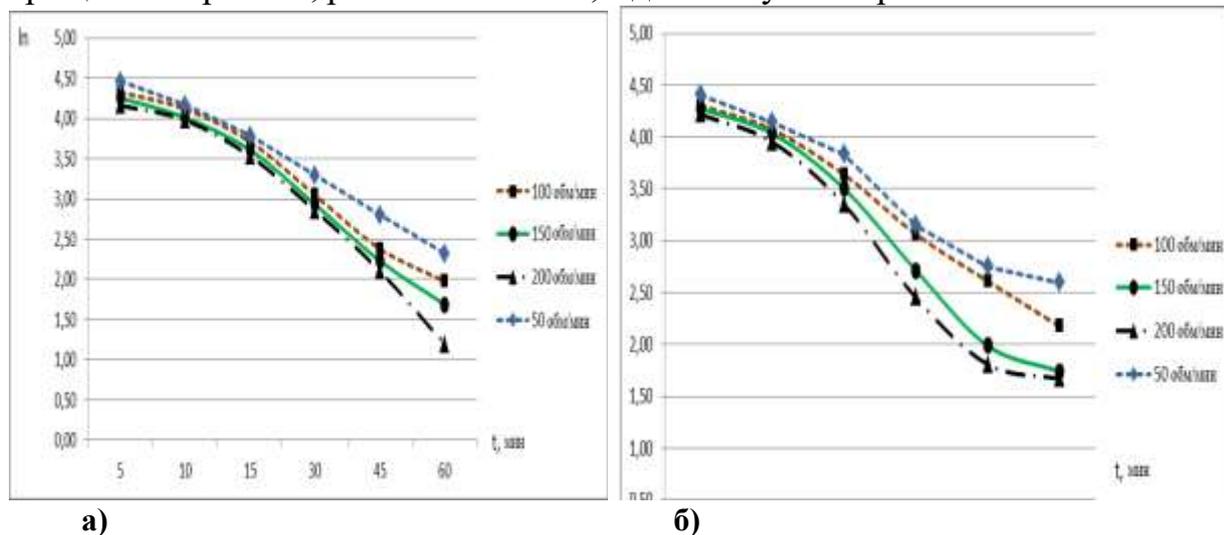


Рис. 4. Кривые антилогарифма растворения для разработанных капсул: а) капсул эфавиренза; б) капсул невирапина

Изучение срока годности капсул эфавиренза и невирапина проводили методами «естественного хранения» при температуре 21 ± 1 °С и «ускоренного старения» при 60 °С. На основании полученных результатов срок годности разработанных капсул установлен, равным 2 годам.

На основе полученных результатов совместно с отечественным производственным предприятием СП ООО «Samarkand-England Eco-Medical» были разработаны проекты ФСП для этих ЛС и переданы на утверждение в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Результаты маркетинговых исследований фармацевтического рынка РУз за 2017-2023 гг. показали, что более 80% ЛС, используемых в антиретровирусной терапии, импортируются из зарубежных стран и стран СНГ. Это доказывает целесообразность разработки и внедрения на отечественных предприятиях ЛС данной фармакотерапевтической группы в удобной для применения лекарственной форме.

2. Доказано, что частицы субстанций эфавиренза и невирапина относятся к группе анизодиаметрических частиц и обладают способностью образовывать конгломераты. Неудовлетворительные технологические показатели (сыпучесть с вибровстряхиванием субстанции эфавиренза - $0,971 \pm 0,023 \cdot 10^{-3}$ кг/с, угол естественного откоса - $68,1 \pm 4$ градусов; а для субстанции невирапина - $1,242 \pm 0,035 \cdot 10^{-3}$ кг/с и 62 ± 3 градусов, соответственно) предопределили невозможность непосредственного помещения субстанций в капсулы, а также необходимость применения вспомогательных веществ и метода влажного гранулирования для получения качественной лекарственной формы.

3. Выбор вспомогательных веществ (наполнителей и дезинтеграторов) для капсул эфавиренза научно обоснован с помощью двухфакторного плана эксперимента 5×5 ($n=3$). Выбор антифрикционного вещества проведен на основе результатов изучения таких фармакотехнологических показателей, как сыпучесть и угол естественного откоса.

4. Доказано, что добавление в капсулы невирапина в качестве наполнителя смеси лактозы и МКЦ, дезинтегрирующих веществ - смеси кросповидона и аэросила, увлажняющего агента - очищенной воды и антифрикционного вещества - стеарата магния позволяет получить капсулируемую массу с удовлетворительными значениями технологических показателей. Разработаны технологии получения капсул эфавиренза и невирапина, которые апробированы в промышленных условиях на базе местного производителя - СП ООО «Samarkand-England Eco-Medical».

5. Проведена работа по стандартизации капсул эфавиренза и невирапина и доказано, что все показатели соответствуют требованиям действующих нормативных документов. Методами «естественного хранения» и «ускоренного старения» при 60 °С были определены условия хранения и стабильность этих капсул в 2 различных упаковках, а срок годности был установлен, равным 2 годам.

6. Научно обоснованы условия проведения испытания «Растворение» для капсул эфавиренза и невирапина. Для обоих типов капсул предложено применение прибора «Вращающаяся корзинка», температура проведения экспериментов - 37 ± 1 °С, время проведения испытаний - 45 мин. Также для капсул эфавиренза обоснованы следующие условия: среда растворения - 1% раствор лаурилсульфата натрия, его объем - 600 мл, скорость вращения прибора - 50 об/мин; для капсул невирапина: среда растворения - 0,1 М раствор фосфатного буфера с показателем рН 2,0, его объем - 900 мл, скорость вращения прибора - 100 об/мин.

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

KOMILOVA MAKHFUZA MIRZASULTON KIZI

**PHARMACOTECHNOLOGICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT
OF ANTIVIRAL DRUGS**

15.00.01 – drugs technology

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

Tashkent – 2025

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

The aim of the study. Development of scientifically validated compositions and technologies of efavirenz and nevirapine capsules used in antiretroviral therapy is to carry out standardisation work.

The object of the study as efavirenz and nevirapine substances and capsule dosage forms developed from them become available.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, a complex of excipients for efavirenz capsules intended for use in antiretroviral therapy was selected and the technology was developed using the mathematical method of experiment planning;

as a result of a comparative study of the technological properties of capsulated masses in which different excipients were stored, a composition for nevirapine capsules was proposed and the technology of production by wet granulation was developed;

the standardisation of efavirenz and nevirapine capsules with antiretroviral action was carried out and a specification was developed for them;

the conditions for conducting a «Solubility» test to evaluate efavirenz and nevirapine capsules from a biopharmaceutical point of view, the technology for which has been developed, are scientifically sound.

Implementation of research results. Based on scientific results obtained on pharmacotechnological aspects of antiviral drug development:

the draft enterprise pharmacopoeial article for Efavirenz capsules was submitted for registration to the State Institution «Centre for Pharmaceutical Product Safety» at the OSCE (letter No. 41/11-16180 of the State Institution «Centre for Pharmaceutical Product Safety» dated 11 December 2024, letter No. 8n-3/280 of the Ministry of Health dated 15 October 2018). The approval of this regulatory document allows the local pharmaceutical manufacturer korkhana to implement efficient technology for the production of antiretroviral drugs;

the draft enterprise pharmacopoeial article for Nevirapine capsule was submitted for registration to the State Institution «Centre for Pharmaceutical Product Safety» under the OSCE letter No. 41/11-16181 of the State Institution «Centre for Pharmaceutical Product Safety» dated 11 December 2024, letter No. 8n-3/280 of the Ministry of Health dated 15 October 2018). The approval of this regulatory document allows for the expansion of the range of antiretroviral drugs with high efficacy;

the experimental-industrial regulation for Efavirenz capsules was developed and approved in co-operation with «Samarkand-England Eco-Medical» LLC (OPR 7697-0211-2024). As a result of the approval of this document, the development and registration of regulatory documents for the medicinal product used against HIV infection in accordance with the established procedure is ensured.

The structure and the volume of dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, a list of references and applications. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Мухамадиева М.М. (Комилова М.М.), Кариева Ё.С. Антитретровирусные препараты в лечении ВИЧ-инфекции // Фармацевтический вестник Узбекистана.- 2020.-№2-3.-С.17-24 (15.00.00., №4).
2. Мухамадиева М.М. (Комилова М.М.), Кариева Ё.С., Баратова М.Б. Антитретровирус таъсирга эга субстанциянинг физик, структура-механик ва технологик хоссаларини ўрганиш борасидаги тадқиқотлар // Фармацевтика журнали.- 2021. -№2.-Б.92-97 (15.00.00., №2)
3. Комилова М.М., Кариева Ё.С., Хамроева С.А. Эфавиренз фармацевтик субстанциясининг структура-механик ва технологик кўрсаткичларини аниқлаш // Фармацевтика журнали.-2023.-№5.-Б.32-36 (15.00.00., №2).
4. Комилова М.М., Кариева Ё.С., Ташмухамедова М.А. Эфавиренз капсулаларини стандартлаш // Фармацевтика журнали.-2024.-№4.-Б.43-48 (15.00.00., №2)
5. Комилова М.М., Кариева Ё.С., Мирзакамалова Д.С. Эфавиренз капсулалари учун «Эрувчанлик» синовини ўтказиш шароитларини белгилаш // Farmatsiya.-2024.-№4.-Б.37-41 (15.00.00; 31.03.2023 й.; 335).
6. Komilova M.M., Karimov O.U., Karieva E.S. Research on the development of compositions and technology for nevirapin capsules // Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences.-2024.-Vol. 4.-Issue 11.- P.93–100 (ISSN: 2181-287X; ResearchBib=9,1).

II бўлим (II часть, II part)

7. Мухамадиева М.М. (Комилова М.М.), Кариева Ё.С. Ассортимент антитретровирусных лекарственных средств на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан // Сборник статей по материалам CLXVI международной научно-практической конференции «Молодой исследователь: вызовы и перспективы».- Москва, 2020.-С.196-201.
8. Mukhamadieva M.M. (Komilova M.M.), Maksudova F.Kh., Karieva E.S. Analysis of the antiretroviral drugs market in the pharmaceutical market of Uzbekistan // Abstracts of XII International scientific and practical conference «Perspectives of world science and education».- Osaka (Japan), 2020.- P.72-77.
9. Мухамадиева М.М., Кариева Ё.С. Антитретровирус дори воситалар технологиясини ишлаб чиқишга оид // “Абу Али ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар” мавзусидаги IV ҳалқаро илмий-амалий конференция тўплами.-Тошкент, 2021.-С.81-82.

10. Komilova M.M., Karieva E.S., Karimov O.U., Baratova M.B. Application of the method of mathematical experimental planning in the selection of a complex of excipients for efavirenz capsulated mass // African Journal of biological sciences.-2024.-Vol.6.-P.3465-3472.
11. Комилова М.М., Кариева Ё.С. Антиретровирус таъсирга эга капсулаларнинг турғунлигини ўрганиш //«Янги Ўзбекистон - илмий тадқиқотлар» мавзусидаги республика кўп тармоқли илмий конференция материаллари тўплами.- 2024.-71-72 б.
12. Комилова М.М., Кариева Ё.С. Невирапин капсулаларини ишлаб чиқишга оид тадқиқотлар // «Янги Ўзбекистон - илмий тадқиқотлар» мавзусидаги республика кўп тармоқли илмий конференция материаллари тўплами.- 2024.-67-68 б.
13. Komilova M.M., Karieva E.S. Comparative study of the technological properties of efavirenz substance and capsulated mass //Collection of scientific works of XI international scientific-practical conference «Modern achievements of pharmaceutical technology».-2024.-Kharkiv.-P.17-18.

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

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоғи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 20/25.

Гувоҳнома № 851684.

«Тирографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

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