

САМЕДИНОВА ДИЛНОЗА НУРИДДИН ҚИЗИ

**«ЦЕРУМАКС» ВА «ЦЕРУМАКС ФОРТЕ» ТАБЛЕТКАЛАРИНИНГ
ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШНИНГ
ФАРМАКОТЕХНОЛОГИК АСПЕКТЛАРИ**

15.00.01 – дори технологияси

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of the abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD)

Самединова Дилноза Нуриддин қизи

«Церумакс» ва «Церумакс Форте» таблеткаларининг технологиясини ишлаб чиқишнинг фармакотехнологик аспектлари.....3

Самединова Дилноза Нуриддин кизи

Фармакотехнологические аспекты разработки технологии таблеток «Церумакс» и «Церумакс Форте»21

Samedinova Dilnoza Nuriddin qizi

Pharmacotechnological aspects of the development of the technology of tablets «Cerumax» and «Cerumax Forte».....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....42

САМЕДИНОВА ДИЛНОЗА НУРИДДИН ҚИЗИ

**«ЦЕРУМАКС» ВА «ЦЕРУМАКС ФОРТЕ» ТАБЛЕТКАЛАРИНИНГ
ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШНИНГ
ФАРМАКОТЕХНОЛОГИК АСПЕКТЛАРИ**

15.00.01 – дори технологияси

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.4.PhD/Far78 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертацияси 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:

Юнусова Холида Маннаювна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Тўхтаев Хаким Раҳманович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Маматханова Мунираҳон Аҳматхон қизи
техника фанлари номзоди, катта илмий ходим

Етакчи ташкилот:

Тошкент кимё-технология институти

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «8» апр 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 (43 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2023 йил «23» январ куни тарқатилди.
(2023 йил «23» январ даги 43 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 маълумотларига кўра, сўнгги йилларда саратон касаллигида қўлланиладиган кимёвий терапиянинг асосий бўлган ножўя таъсирларидан бири – қусиш ва кўнгил айланиши ҳолатларини антиэметик препаратларни қўллаб, 60-70% ҳолларда камайтириш мумкин. Ушбу гуруҳ препаратлари нафақат кимёвий терапия, балки гастроэнтерит, турли оғриқларда, бош айланиши, ҳомиладорлик, овқатдан заҳарланиш, ҳиссий стресс ва бошқаларни даволаш учун ҳам кенг ишлатилади. Шунинг учун антиэметик препаратларнинг янги комбинацияларини яратиш, меъёрий ҳужжатлар талабларига мослигини ҳамда юқори биосамарадорлигини исботлаш, турфунлигини таъминлаш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳон миқёсида бугунги кунда турли этиологияга эга касалликларни даволашда кенг қўлланиладиган дори воситалари таркибий композициясини танлаш, уларнинг инновацион технологиясини ва стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш борасида илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада турли патологияларда кенг қўлланиладиган антиэметик таъсирга эга дори моддаларидан қўллашга қулай препаратлар яратиш, уларнинг фармакотехнологик аспектларини аниқлаш, ҳамда яроқлилик шароити ва муддатини белгилаш каби илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамызда фармацевтика соҳаси бўйича амалга оширилаётган тадбирлар, белгиланаётган вазифаларни бажариш натижасида фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳолини самарали, безарар ва арзон дори воситалари билан таъминлаш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг тўртинчи йўналишида «Мамлакатда ишлаб чиқариладиган дори-дармон ва тиббиёт воситарининг улушини 80 фоизга етказиш...»¹ каби долзарб вазифалар белгиланган. Бу борада, мавжуд дори препаратлари технологиясини такомиллаштириш, янги композициялар асосида оригинал дори воситаларини яратиш, уларни маҳаллий ишлаб чиқарувчи корхоналарга татбиқ этиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон «2022-2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019-2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2019 йил 30 декабрдаги ПҚ-4554-сон «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур фаолиятга

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

оид меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга 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 шакллари яратиш, мавжудларини технологиясини такомиллаштириш ва тиббиёт амалиётига жорий этиш борасидаги С.М.Маҳкамов, М.У.Усуббаев, У.М.Азизов, Х.К.Джалилов, З.А.Назарова, Х.М.Юнусова, Ё.С.Кариева каби ўзбек олимларининг илмий тадқиқотлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунё миқёсида антиэметик таъсирга эга генерик дори воситаларининг фармакотехнологик аспектларини ўрганиш ва технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда такомиллаштириш бўйича етакчи олимлар: О.В. Мичник, Р.С. Рамарра, А.Надер, И.Е.Смехова, Т.А.Ярушок, А.С.Гуленков ва бошқалар томонидан олиб борилган илмий тадқиқот ишлари алоҳида ўрин тутди.

Ушбу диссертация ишида антиэметик таъсирга эга доривор моддадан комбинирланган таблетка дори шаклидаги препаратни муайян таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш, мавжуд монофаол таблетка технологиясини такомиллаштириш ҳамда уларнинг фармакотехнологик аспектларини аниқлаш бўйича олиб борилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Амалиётга жорий этилган генерик дори воситаларини янги такомиллашган технологияларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқот мақсади антиэметик таъсирга эга таблетка технологиясини такомиллаштириш ва комбинирланган таблетка дори шаклини яратиш ҳамда уларнинг фармакотехнологик аспектларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

таъсир этувчи моддаларнинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш, улар асосида монофаол ва комбинирланган таблетка дори шаклини ишлаб чиқиш технологиясининг асосий мезонларини аниқлаш;

тавсия этилаётган монофаол ва комбинирланган таблеткаларнинг сифат ва миқдор кўрсаткичларини аниқлаш;

тавсия этилаётган таркиб ҳамда технологияда олинган монофаол ва комбинирланган таблеткаларнинг биофармацевтик хусусиятларини аниқлаш;

олинган монофаол ва комбинирланган таблеткаларнинг сақланиш шароити ва яроқлилик муддатини белгилаш;

тавсия этилаётган таблеткаларни ишлаб чиқаришга ва тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат олиш учун меъёрий ҳужжатларни тайёрлаш ҳамда ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК га тақдим этиш.

Тадқиқот объекти сифатида антиэметик - метоклопрамид гидрохлорид, оғрик қолдирувчи, яллиғланишга қарши, спазмолитик - занжабил илдизи қуруқ экстракти ва витамин - пиридоксин гидрохлорид субстанциялари ҳамда улар асосида олинган таблетка ва комбинирланган таблетка дори шакллари танланган.

Тадқиқот предмети — антиэметик таъсирга эга монофаол ва комбинирланган таблеткаларнинг таркиби, технологияси ва сифат меъёрларини ишлаб чиқиш, яроқлилик муддатини белгилашдан иборат.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотларда дастлабки хом ашёларнинг технологик хоссалари физик-кимёвий усуллардан фойдаланиб ўрганилди. Тавсия этилаётган таблеткаларнинг микдорий таҳлили физикавий (спектрофотометрик), физик-кимёвий (юқори самарали суюқлик хроматографияси) ва кимёвий (гравиметрик) усулда; парчаланувчанлиги, эришини аниқлаш биофармацевтик («айланма кажава» асбоби ва лаборатория идентификаторлари) таҳлил усулларидан фойдаланган ҳолда амалга оширилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор антиэметик таъсирга эга комбинирланган таблеткалар таркиби ҳамда технологиялари ишлаб чиқилган;

антиэметик таъсирга эга монофаол таблеткаларининг таркиби такомиллаштирилиб, технологияси ишлаб чиқилган;

тавсия қилинаётган «Церумакс» ва «Церумакс Форте» таблеткаларининг сифат меъёрлари белгиланган;

«Церумакс» ва «Церумакс Форте» таблеткаларининг юқори биосамарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тавсия этилаётган «Церумакс» ва «Церумакс Форте» таблеткаларининг сақланиш шароити ва яроқлилик муддатлари белгиланган;

«Церумакс» таблеткалари учун меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган;

«Церумакс» таблеткаси учун саноат регламенти ишлаб чиқилган ва тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиқ даражаси замонавий физик-кимёвий, технологик, биофармацевтик, фармакологик ва статистик усулларидан фойдаланилганлиги, шунингдек, уларни саноат шароитида синовдан ўтказилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти таркиби ва технологияси такомиллаштирилган антиэметик таъсирга эга «Церумакс» таблеткасининг биологик самарадорлиги солиштирма препаратдан кам эмаслиги ва илк бор комбинирланган «Церумакс Форте» таблеткасининг муайян таркиби ва технологияси ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти маҳаллий ишлаб чиқарувчи «SAMO» МЧЖ корхонасининг ишлаб чиқариш майдонида «Церумакс»

таблеткалари саноатда серияли ишлаб чиқарилиши ўзлаштирилганлиги, тиббий амалиётида қўллашга жорий этилганлиги, ҳамда «Церумакс Форте» комбинирланган таблеткаларининг саноат миқёсида синовдан ўтказилганлиги билан изоҳланиб, антиэметик таъсирга эга дори воситаларининг ассортименти кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. «Церумакс» ва «Церумакс Форте» таблеткаларининг технологиясини ишлаб чиқишнинг фармакотехнологик аспектларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Церумакс» таблеткаси учун корхона фармакопея мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (КФМ 42Уз-15745533-2713-2020) ва тиббийда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома №DV/M 00168/06/15). Мазкур корхона фармакопея мақоласининг тасдиқланиши антиэметик таъсирга эга дори препаратларини ишлаб чиқариш имконини берган;

ўтказилган клиник олди синовлари натижасида «Церумакс Форте» таблеткалари учун специфик фаоллиги исботланган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада ишончли антиэметик таъсирга эга безарар дори воситасини ишлаб чиқариш имконини берган;

«Церумакс» таблеткаси учун саноат регламенти «SAMO» МЧЖ билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (ПР РУз-42-03873/15745533-2915-2019). Мазкур ҳужжатнинг тасдиқланиши натижасида антиэметик дори препарати учун меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқиши ва рўйхатга олиниши таъминланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 9 та халқаро ва 2 та республика илмий - амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация Комиссияси томонидан фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижалари чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 3 таси республика ва 3 таси ҳорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 103 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотларнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, муаммонинг ўрганилганлик даражаси,

тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Антиэметик препаратлар яратиш истиқболлари**» деб номланган биринчи бобида антиэметик препаратлар яратиш муаммоларига илмий ёндашув, метоклопрамид асосидаги препаратларнинг тиббиётда қўлланилиши ва бугунги кундаги ҳолати, Комбинирланган препаратлар яратиш асослари ҳақидаги адабиётлар таҳлили келтирилган. Шунингдек, антиэметик дори препаратларининг қўлланилиши ва бу препаратлар яратишнинг мезонлари ўрганилган.

Диссертациянинг иккинчи боби «**Тадқиқотларда қўлланилган материаллар ва таҳлил усуллари**» деб номланиб, қўлланилган объектлар, таҳлил усуллари, асбоб ускуналар, «Церумакс» ва «Церумакс Форте» таблеткалари таркибидаги биофаол моддалар миқдорини аниқлаш, Ўзбекистон Республикасида антиэметик дори препаратларининг ўрни ва ишлаб чиқарилиши ҳолатини таҳлили келтирилган.

Диссертациянинг учинчи боби «**Метоклопрамид асосидаги дори препаратларини яратиш ва сифатини баҳолаш борасидаги тадқиқотлар**» деб номланиб, «Церумакс» таблеткаларини таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишнинг илмий асосланган мезонларини ўрганиш ҳамда тавсия этилаётган таблетканинг сифат кўрсаткичларини баҳолаш борасидаги тадқиқотлар натижалари келтирилган. Тадқиқотларда фракцион таркиб, сочилувчанлик, сочилма зичлик, табиий оғиш бурчаги, зичланиш ва прессланиш коэффициенти, прессланувчанлик ва қолдиқ намлик каби технологик хоссалар ўрганилди. Фракцион таркибни аниқлаш тадқиқот натижаларида қуйидагилар кузатилди: метоклопрамид кукунининг катта қисми -2000+1000 мкм фракцияга (27,09%) тўғри келди. Занжабил илдизи куруқ экстрактининг 32,14% и -250 мкм фракцияга тўғри келгани ҳамда пиридоксин гидрохлориди субстанциясининг энг катта фракцияси 30,94% бўлиб, -2000+1000 мкм фракцияга эга эканлиги тадқиқотларда кузатилди.

Дастлабки хом ашёларнинг бошқа технологик хоссаларини ўрганиш натижалари 1-жадвалда келтирилди.

1-жадвалда келтирилган кўрсаткичлардан кўриниб турибдики, метоклопрамид оқ кристалл модда, ҳидсиз, сувда, этанолда эрийди. Занжабил куруқ экстракти гигроскопик, аморф кукун, тўқ жигарранг ўзига хос ҳидли кукун. Пиридоксин гидрохлориди оқ майда кристалл модда, ҳидсиз, сувда осон, этанолда қийин эрийди. Ҳар уччала кукун сочилувчанлиги қониқарсиз кўрсаткичларни намоён қилгани кузатилди: метоклопрамид ($1,014 \cdot 10^{-3}$ кг/с), занжабил куруқ экстракти ($0,601 \cdot 10^{-3}$ кг/с) ҳамда пиридоксин гидрохлориди ($1,081 \cdot 10^{-3}$ кг/с). Ўрганилаётган дастлабки хом ашёларнинг унчалик катта бўлмаган сочилувчан зичликка метоклопрамид ($296,83$ кг/м³), занжабил куруқ экстракти ($245,76$ кг/м³) ҳамда пиридоксин гидрохлориди ($315,04$ кг/м³), шунингдек, занжабил куруқ экстракти юқори зичланиш коэффициентига 1,98 ҳамда метоклопрамид ва пиридоксин гидрохлориди

**Дастлабки хом ашёларнинг технологик хоссаларини
ўрганиш натижалари**

Кўрсаткичлар	Дастлабки хом ашёлар		
	Метоклопрамид	Занжабил илдизи куруқ экстракти	Пиридоксин гидрохлорид
Ташқи кўриниши	оқ кристалл модда, ҳидсиз, сувда, этанолда эрийди.	гигроскопик, аморф, тўқ жигар-ранг ўзига хос хидли кукун	оқ майда кристалл модда, ҳидсиз, сувда осон этанолда қийин эрийди
Сочилувчанлик, 10^{-3} кг/с	1,014	0,601	1,081
Сочилувчан зичлик, кг/м ³	296,83	245,76	315,04
Табиий оғиш бурчаги, градус	61,6	54	63,5
Прессланувчанлик, Н	92	84	90
Прессланиш коэффициенти	1,058	1,081	1,046
Зичланиш коэффициенти	1,68	1,98	1,61
Қолдиқ намлик, %	3,9	5,34	3,4

ўртача зичлик кўрсаткичига эгалиги кузатилди (1,68 ва 1,61 мос равишда). Табиий оғиш бурчаги занжабил куруқ экстракти энг кам кўрсаткични намоён қилгани тадқиқотларда аниқланди. Тадқиқот натижалари метоклопрамид, занжабил куруқ экстракти ҳамда пиридоксин гидрохлориди дастлабки хом ашёларидан таблетка дори тури технологиясини ишлаб чиқишда ёрдамчи моддалар ёки бир неча композициядаги комплексидан фойдаланиш кераклигини кўрсатди.

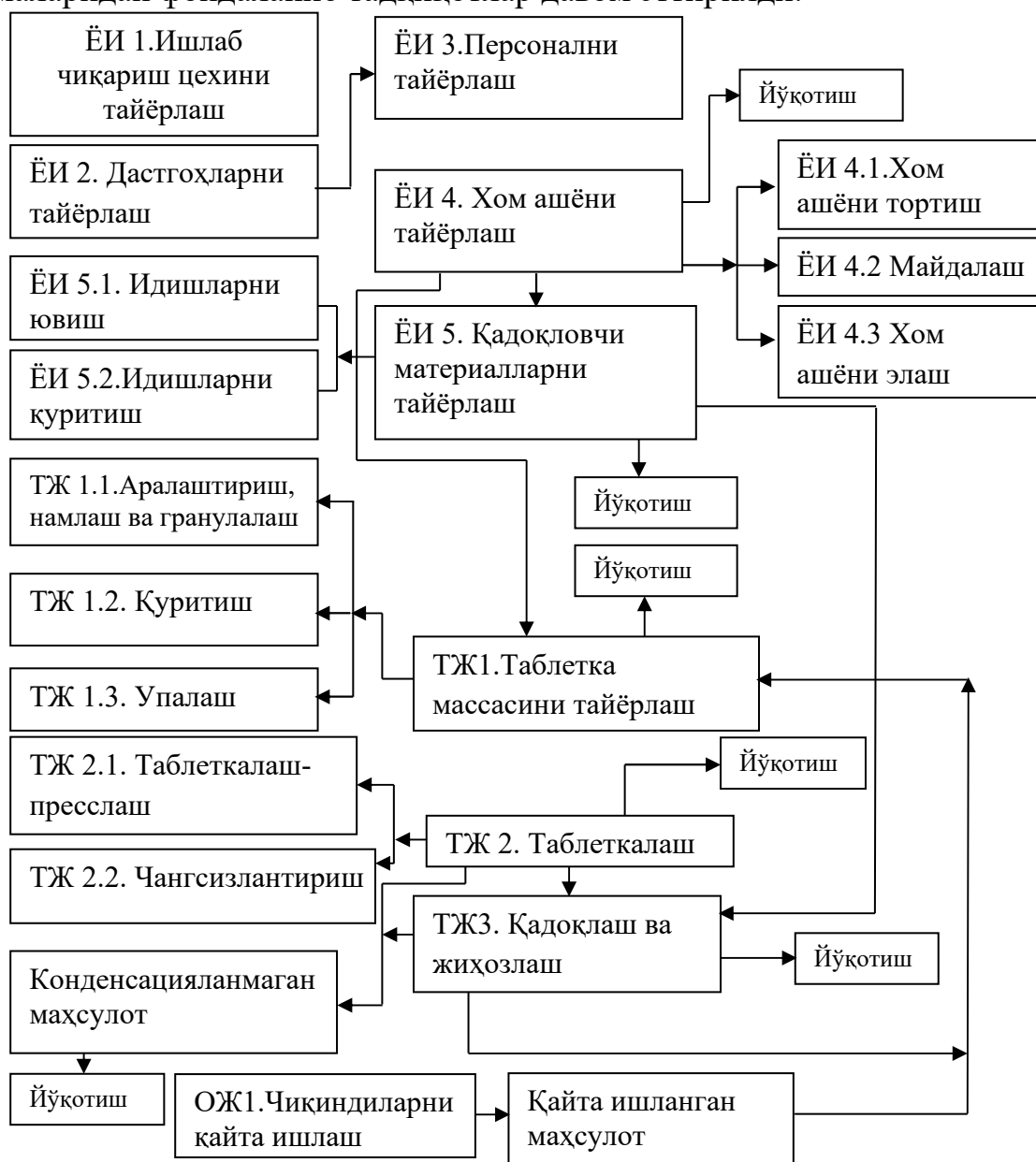
**Метоклопрамид, занжабил куруқ экстракти ва пиридоксин гидрохлорид
асосида таблетка олиш учун тавсия этилаётган таркиблар**

Ингредиентлар	Тавсия этилаётган таркиблар									
	«Церумакс» таблеткалари					«Церумакс Форте» таблеткалари				
	Ц-1	Ц-2	Ц-3	Ц-4	Ц-5	ЦФ-1	ЦФ-2	ЦФ-3	ЦФ-4	ЦФ-5
Метоклопрамид	0, 0100	0, 0100	0, 0100	0, 0100	0,0100	0, 0100	0, 0100	0, 0100	0, 0100	0, 0100
Занжабил куруқ экстракти						0,0670	0,0670	0,0670	0,0670	0,0670
Пиридоксин гидрохлорид						0, 0014	0, 0014	0, 0014	0, 0014	0, 0014
Сахароза								0,131	0,115	
Лактоза моногидрат						0,131			0,116	0,131
Глюкоза							0,131			
Картошка крахмали	0,0544		0,1088		0,0500		0, 0556	0,0392		0, 0756
Маккажўхори крахмали		0,0544		0,1088		0, 0756		0,0464	0, 0756	
ПВП	0,0544	0,0544			0,0588	0,0120		0,0020	-	0,0120
МКЦ									0,0120	
Кальций карбонат							0,0320			
Стеарин кислотаси	0,0012					0,003				
Магний стеарати				0,0012	0,0012		0,003			
Кальций стеарати		0,0012	0,0012					0,003	0,003	0,003
Ўртача оғирлик	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

Юқоридаги тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб «Церумакс» ва «Церумакс Форте» таблеткаларининг муайян таркиби ва технологиясини танлаш борасидаги тадқиқотларда, амалда фармацевтика саноатида кенг қўлланилиб келаётган ёрдамчи моддалар ва уларнинг комплексидан фойдаланиб ҳар иккала таблетка учун йигирмадан ортиқ таркибли массалар ўрганилди (2-жадвал).

Тўғридан-тўғри пресслаб олинган таблеткаларнинг сифат кўрсаткичлари талабга жавоб бермаганлигини кўрсатди.

Кейинги босқич тадқиқотлар тавсия этилаётган таркибларда нам дондорлаш усулида таблетка олишга қаратилди. Намловчи моддалар сифатида амалда кенг қўлланилиб келаётган тозаланган сув, этил спиртининг турли концентрациядаги (40%, 70% ва 90%) эритмалари, картошка крахмалининг 2-10% ли эритмалари, ПВП нинг турли концентрациядаги эритмаларидан фойдаланиб тадқиқотлар давом эттирилди.



1-расм. «Церумакс» таблеткаларини олишнинг технологик жараёни схемаси

«Церумакс» таблеткалари учун намловчи моддаларнинг танлаш борасидаги тадқиқотлар натижаларидан келиб чиқиб, намловчи модда сифатида 5% крахмал эритмаси танлаб олинди.

Тавсия этилаётган таблеткаларнинг технологик жараёни схемаси тасвири 1-расмда келтирилди.

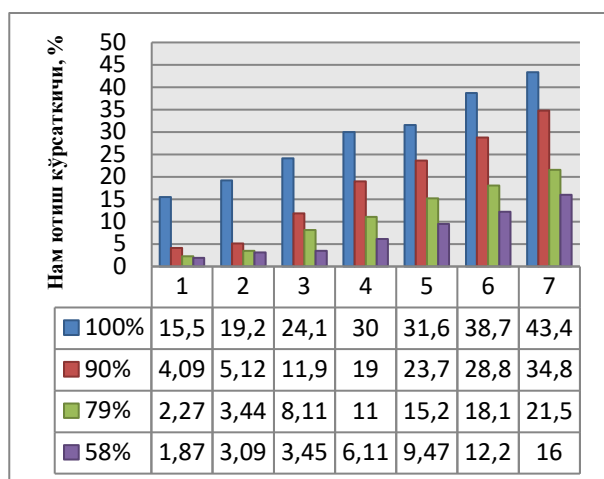
«Церумакс Форте» таблеткаларини олишда тўғридан-тўғри пресслаш технологик усулидан фойдаланилиб, сифат кўрсаткичлари ўрганилганда уларнинг парчаланиш кўрсаткичи, синишга ва ишқаланишга бўлган қаттиқлиги талаб даражасида бўлгани ва олинган таблеткалар сифатлилиги кузатилди.

Юқоридаги схема асосида олинган таблеткаларнинг сифатига таъсир этувчи омиллардан пресслаш босими ва нам ютиш кўрсаткичлари ўрганилди.

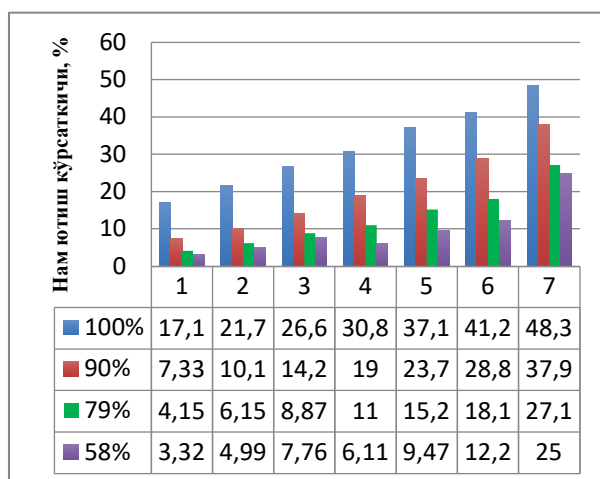
Тадқиқотларда 50-350 МПа оралиғидаги босимда тавсия этилаётган таблеткалар олинди ва ҳар бир пресслаш босимининг ҳар иккала таблетка сифатига, яъни синиш ва ишқаланишга бўлган қаттиқлигига таъсири ўрганилиб баҳоланди. Олиб борилган тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб, тавсия этилаётган таблеткаларни олишда 50-120 МПа қўлланиши муайян эканлиги ва бу кўрсаткичнинг ўзгариши тавсия этилаётган таблеткалар сифатига таъсир кўрсатиши аниқланди ва меъёрий техник хужжатлар мажмуасига ушбу кўрсаткичлар меъёрлари киргизилди.

Нам ютиш кинетикаси С.А. Носовицкая ва ҳаммуалифлар таклиф этган усулда турли намлик сақланган шароитларда ўрганилди.

Турли хил намлик шароитда прессланадиган массанинг нам ютиш кинетикасини ўрганиш натижалари 2-расмда келтирилди.



«Церумакс»



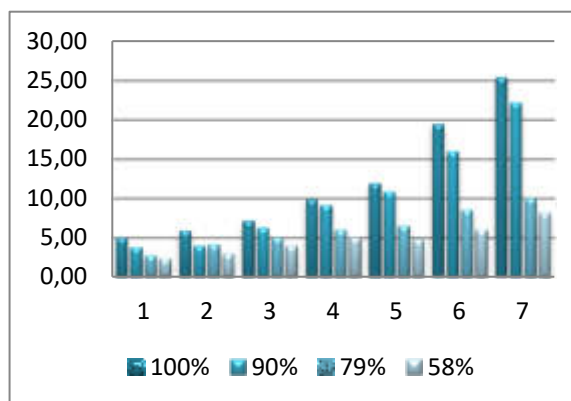
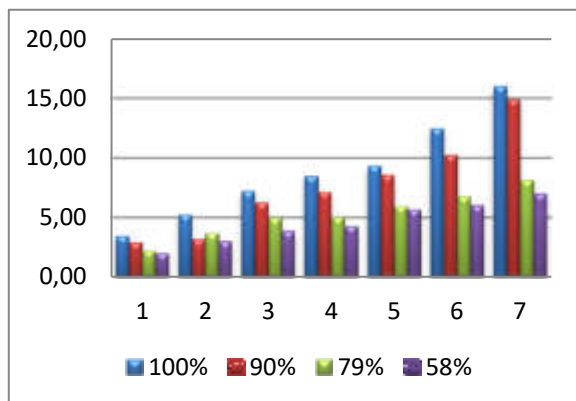
«Церумакс Форте»

2-расм. Турли хил намлик шароитда прессланадиган массанинг нам ютиш кинетикасини ўрганиш натижалари

Турли хил намлик шароитда тавсия этилаётган таблеткаларнинг нам ютиш кинетикасини ўрганиш натижалари 3-расмда келтирилди.

Ушбу тадқиқотларда юқоридаги таркиб ва технологияда олинган «Церумакс» ва «Церумакс Форте» таблеткаларининг қуйидаги сифат

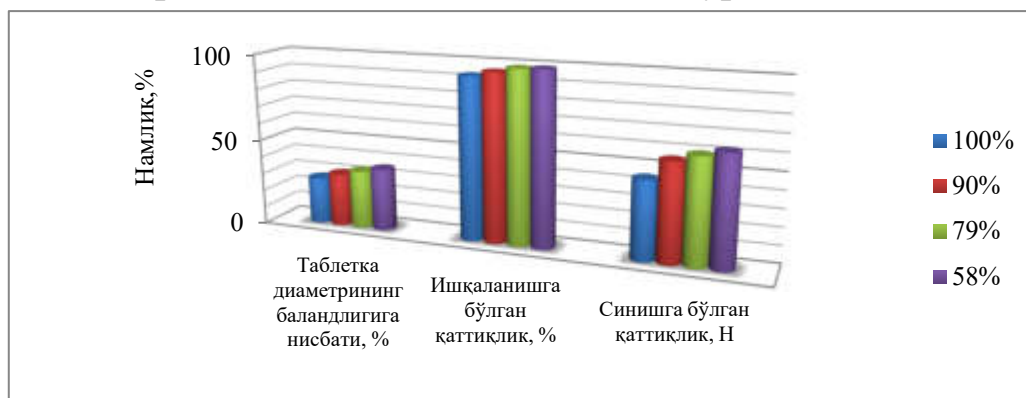
кўрсаткичларига намликнинг таъсири ўрганилди: таблетканинг синишга нисбатан қаттиқлик ҳамда таблеткаларнинг ишқаланишга нисбатан қаттиқликлари ўрганилди. Таблеткаларнинг ишқаланишга бўлган кўрсаткичлари худди юқоридагидек 100%, шунингдек, 90% намлик шароитида талаб даражасидан паст кўрсаткични намоён қилди. Таблеткаларнинг синишга бўлган қаттиқлиги эса талаб даражасида бўлиб 45-68Н кўрсаткични намоён қилгани аниқланди (4-расм).



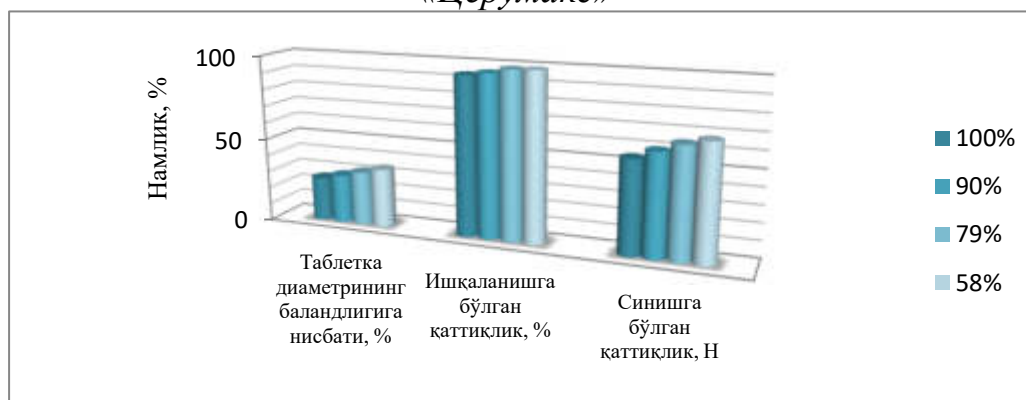
«Церумакс»

«Церумакс Форте»

3-расм. Турли хил намлик шароитда тавсия этилаётган таблеткаларнинг нам ютиш кинетикасини ўрганиш натижалари



«Церумакс»



«Церумакс Форте»

4-расм. «Церумакс» ва «Церумакс Форте» таблеткалари сифатига намликнинг таъсирини ўрганиш натижалари
 Диссертациянинг тўртинчи боби «Тавсия этилаётган таблеткаларнинг биофармацевтик самарадорлигини ўрганиш»

борасидаги тадқиқотлар» деб номланиб «Церумакс» ва «Церумакс Форте» таблеткаларининг биосамарадорлиги *in vitro* усулларида ўрганилгани натижалари келтирилди.

Тайёр таблеткалар таркибидаги биофаол моддаларнинг эритувчи муҳитига ажралиб чиқиш тезлигига эритувчи муҳитнинг pH шароити ҳамда айланма кажаванинг айланиш тезлиги таъсири ўрганилди.

«Церумакс» таблеткаларининг эриш тезлигига эритувчи муҳитнинг pH даражаси қандай таъсир қилишини ўрганиш натижалари 3-жадвалда келтирилди.

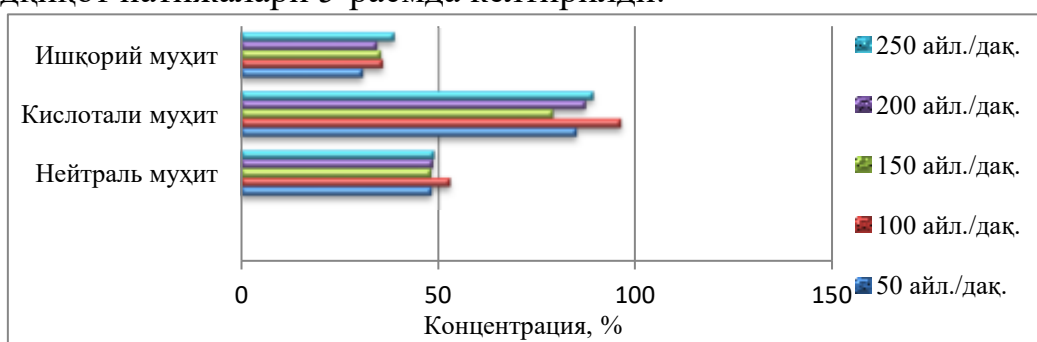
3-жадвал

«Церумакс» таблеткаларидан метоклопрамид гидрохлориднинг ажралиб чиқишига эритувчининг pH муҳитининг таъсирини ўрганиш натижалари (n=5)

Тажрибалар сони	Таркиблар				
	K-1	K-2	K-3	K-4	K-5
	pH муҳит				
Вакт, дақ.	<i>Нейтрал муҳит (тозаланган сув) даги миқдори, %</i>				
15	14,82	18,21	17,10	25,30	23,50
30	29,55	30,90	28,98	31,10	35,55
45	44,35	48,20	53,15	48,80	49,05
	<i>Кислотали муҳит (0,1 Н HCl эритмаси) даги миқдори, %</i>				
15	31,45	35,94	34,82	29,95	29,73
30	50,20	51,52	52,08	44,65	41,43
45	95,15	93,50	96,45	91,54	89,35
	<i>Ишқорий муҳит (0,1 Н NaOH эритмаси) даги миқдори, %</i>				
15	19,20	21,10	25,12	22,27	29,83
30	22,10	25,05	28,56	27,54	32,24
45	30,89	35,50	36,02	34,65	38,98

Тадқиқотларнинг кейинги босқичида кажава айланиш тезлигининг «Церумакс» таблеткалари таркибидан биофаол модда - метоклопрамиднинг эритувчи муҳитга ажралиб чиқишига таъсири ўрганилди. Тадқиқотларда кажаванинг айланиш тезлигини дақиқасига 50, 100, 150, 200 ҳамда 250 деб белгилаб олдик.

Тадқиқот натижалари 5-расмда келтирилди.



5-расм. Кажава айланиш тезлигининг турли эритувчи муҳитда «Церумакс» таблеткаларидан фаол моддани ажралишига таъсирини ўрганиш натижалари

Юқоридагилардан келиб чиқиб, «Церумакс» таблеткалари учун «эриш тести» шароити деб кислотали муҳит ҳамда кажаванинг айланиш тезлиги 100 айл./дақ. деб белгиланди ва меъёрий хужжатлар таркибига киритилди.

Уч хил муҳитда «Церумакс Форте» таблеткалари таркибидан биофаол моддаларнинг ажралиб чиқиши интенсивлигини ўрганиш натижалари 4-жадвалда келтирилди.

4-жадвал

«Церумакс Форте» таблеткалари таркибидан биофаол моддаларнинг ажралиб чиқиш интенсивлигини ўрганиш натижалари (n=5)

Тар-киб-лар	Био-фаол мод-далар	Ўрганилган муҳитлар										
		Нейтрал (тозаланган сув) даги миқдори, %				Кислотали (0,1 Н НСl эритмаси) даги миқдори, %				Ишқорий (0,1 Н NaOH эритмаси) даги миқдори, %		
		Вақт, дақиқа										
		15	30	45		15	30	45		15	30	45
ЦФ-1	МП	15,02	30,23	46,22		29,76	54,32	67,32		19,43	25,63	33,67
	ГГ	21,89	27,86	32,65		38,43	62,89	67,88		27,76	31,33	48,65
	ПГ	31,90	36,98	38,21		43,65	59,98	68,11		33,21	38,76	45,21
ЦФ-2	МП	16,98	32,89	52,44		37,11	57,21	64,98		23,94	29,67	39,97
	ГГ	24,65	25,11	29,98		41,23	67,87	69,22		35,32	41,76	46,32
	ПГ	32,92	38,21	41,36		45,85	58,73	67,95		32,99	37,84	43,65
ЦФ-3	МП	21,56	29,76	58,19		34,96	54,56	58,45		28,19	34,87	42,64
	ГГ	29,87	32,54	39,23		48,11	57,74	57,54		31,54	35,73	43,94
	ПГ	34,14	37,88	39,76		42,98	55,12	64,98		31,02	36,54	46,11
ЦФ-4	МП	25,52	31,78	54,32		31,19	49,43	74,67		21,84	38,51	49,89
	ГГ	33,56	36,21	37,98		47,54	55,21	59,76		37,21	39,93	45,87
	ПГ	39,22	45,65	59,21		46,44	59,05	69,52		41,54	47,43	56,98
ЦФ-5	МП	29,97	36,42	52,97		32,21	45,98	79,77		28,99	37,54	48,54
	ГГ	34,32	39,88	45,91		53,98	75,43	79,04		34,65	37,90	43,65
	ПГ	37,21	45,65	69,22		39,41	52,89	81,25		29,45	31,32	38,42

5-жадвал

Кажава айланиш тезлигининг «Церумакс Форте» таблеткаларидан фаол моддани чиқишига таъсирини ўрганиш натижалари

Тар киб- лар	Био- фаол мод- далар	Ўрганилган муҳитлар								
		Нейтрал (тозаланган сув) даги миқдори, %			Кислотали (0,1 Н НСl эритмаси) даги миқдори, %			Ишқорий (0,1 Н NaOH эритмаси) даги миқдори, %		
		Кажаванинг айланиш тезлиги, 50айл./дақ.								
		15	30	45	15	30	45	15	30	45
ЦФ- 5	МП	27,32	37,76	56,11	29,96	53,65	75,21	29,78	39,55	50,32
	ГГ	36,44	41,45	48,43	52,76	59,09	64,22	38,85	41,45	48,08
	ПГ	35,99	49,57	71,05	48,43	62,27	73,68	32,65	35,24	41,32
	Кажаванинг айланиш тезлиги, 100 айл./дақ.									
	МП	35,37	46,78	73,56	55,76	72,98	78,08	39,54	55,74	68,73
	ГГ	46, 76	48,95	54,22	58,11	75,54	78,94	52,54	56,76	69,11
	ПГ	39,53	55,27	69,53	53,57	69,92	77,83	41,77	58,83	74,43
	Кажаванинг айланиш тезлиги, 150 айл./дақ.									
	МП	29,54	39,53	61,54	33,67	59,22	66,87	34,98	45,25	57,56
	ГГ	46, 76	48,95	54,22	65,22	71,79	69,43	45,11	49,99	55,74
	ПГ	39,53	55,27	69,53	54,87	69,11	74,87	34,98	43,65	54,74
	Кажаванинг айланиш тезлиги, 200 айл./дақ.									
	МП	37,68	54,69	74,37	53,22	72,98	74,32	45,76	63,33	74,09
	ГГ	53, 65	56,22	59,54	63,78	75,11	68,21	54,87	64,07	72,65
	ПГ	43,65	58,11	73,43	56,24	72,57	67,57	45,87	64,78	74,98
	Кажаванинг айланиш тезлиги, 250 айл./дақ.									
	МП	38,11	53,98	74,47	58,98	74,67	74,89	49,45	69,94	74,93
	ГГ	55,26	56,98	61,09	64,87	75,97	68,94	55,93	66,11	74,27
	ПГ	47,21	61,78	74,32	58,65	73,11	67,98	46,92	65,83	74,99

4-жадвалда келтирилган кўрсаткичлар бўйича таҳлил натижалари «Церумакс Форте» таблеткаларининг ЦФ-5 таркибли композициясида олинган таблеткаларнинг кислотали муҳитда ижобий натижа берганлиги аниқланди.

Кейинги тадқиқотларда биофаол моддаларнинг эритувчи муҳитга ажралиб чиқишига бефарқ бўлмаган кўрсаткич, яъни кажава айланиш тезлигининг «Церумакс Форте» таблеткалари таркибидан биофаол моддаларнинг ажралиб чиқишига таъсири ўрганилди.

Тадқиқот натижалари 5- жадвалда келтирилди.

Шундай қилиб, олинган тадқиқот натижалари кўрсаткичларидан келиб чиқиб ҳар иккала таблетка учун эритувчи муҳит кислотали ҳамда кажаванинг айланиш тезлиги 100 айл./дақ. бўлгани танлаб олинди ва кейинги тадқиқотлар шу меъёрларда олиб борилди.

Диссертациянинг бешинчи боби «Тавсия этилаётган таблеткаларнинг сақлаш шароити ва турғунлигини ўрганиш борасидаги тадқиқотлар» деб номланиб «Церумакс» ҳамда «Церумакс Форте» таблеткаларининг сақлаш шароити ва турғунлигини ўрганиш натижалари келтирилди. Таблеткалар табиий ва «тезлаштирилган эскиртириш» усулларида турғунлиги ўрганилди. «Церумакс» таблеткаларининг сақланиш муддатини ўрганиш натижалари 6- ва 7- жадвалларда келтирилди.

6-жадвал

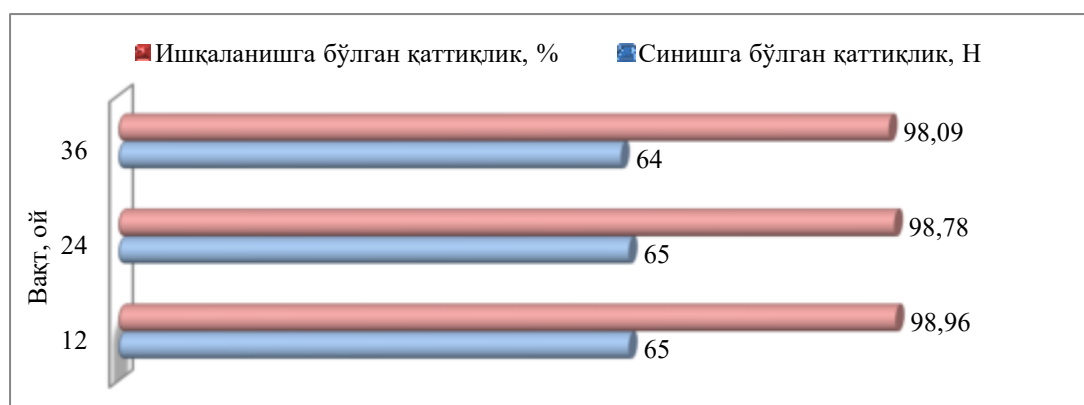
«Церумакс» таблеткасининг сақлаш шароити ва турғунлигини табиий усулда ўрганиш натижалари

Қадоқлар	Ўрганилган кўрсаткичлар					
	Ташқи кўриниши	Парчала-ниш, дақ.	Эрувчан-лиги,%	Қаттиқлиги		Биофаол модда микдори,%
				Синишга нисба-тан, Н	Ишқаланишга нисбатан,%	
6 ой						
№1	-//-	8	79,22	55	98,95	99,45
№2	-//-	8	79,98	58	98,98	99,32
№3	-//-	9	78,84	60	99,15	98,96
№4	-//-	9	79,27	55	99,23	99,41
12 ой						
№1	-//-	9	79,97	58	99,72	99,67
№2	-//-	8	78,97	58	98,91	99,14
№3	-//-	8	79,11	60	99,02	98,95
№4	-//-	9	78,43	55	99,21	98,97
24 ой						
№1	-//-	9	78,96	60	98,99	98,98
№2	-//-	9	78,79	58	99,03	99,78
№3	-//-	10	79,03	56	98,78	99,54
№4	-//-	9	78,67	60	99,04	98,79
36 ой						
№1	-//-	11	78,79	60	98,94	99,43
№2	-//-	10	79,54	57	99,43	98,79
№3	-//-	9	78,96	59	98,79	99,04
№4	-//-	11	78,74	60	99,22	98,32

**«Церумакс» таблеткасининг сақлаш шароити ва турғунлигини
«тезлаштирилган эскиртириш» усулида ўрганиш натижалари**

Ўрганилган кўрсаткичлар	Ташки кўриниши	Парчала- ниш, дак.	Эрувчан- лиги,%	Қаттиқлиги		Биофаол модда миқдори,%
				Синишга нисбатан, Н	Ишқаланишга нисбатан,%	
Қадоклар	11,5 кун					
№1	-//-	9	77,24	58	99,53	99,65
№2	-//-	10	79,56	59	98,78	99,44
№3	-//-	9	79,32	60	99,10	99,09
№4	-//-	9	79,67	55	98,89	99,38
23 кун						
№1	-//-	9	79,67	59	99,87	99,87
№2	-//-	10	79,15	59	99,43	99,47
№3	-//-	8	79,54	62	99,57	99,15
№4	-//-	9	79,28	59	99,76	99,23
46 кун						
№1	-//-	9	79,34	60	99,54	99,76
№2	-//-	9	79,54	61	99,27	99,38
№3	-//-	10	79,39	65	99,17	99,65
№4	-//-	9	79,73	62	99,15	99,11
69 кун						
№1	-//-	11	78,98	60	99,12	99,48
№2	-//-	10	79,63	61	99,65	99,08
№3	-//-	9	78,98	65	99,45	99,32
№4	-//-	11	79,05	62	99,09	99,55

«Церумакс Форте» таблеткасининг сақлаш шароити ва турғунлигини табиий усулда ўрганиш худди юқорида келтирилган шароитларда олиб борилди. «Церумакс Форте» таблеткаларининг мустаҳкамлигига вақтнинг таъсирини ўрганиш натижалари 6-расмда кўрсатилди.

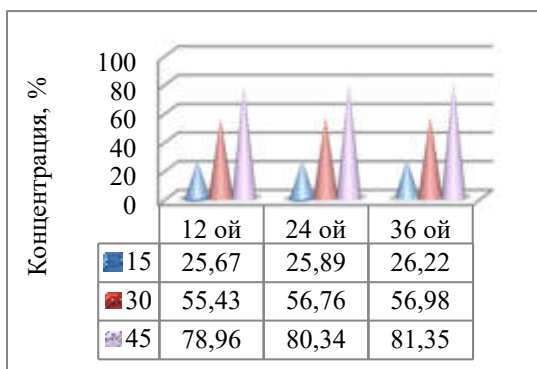


6-расм. Вақтнинг «Церумакс Форте» таблеткалари мустаҳкамлигига таъсирини ўрганиш натижалари

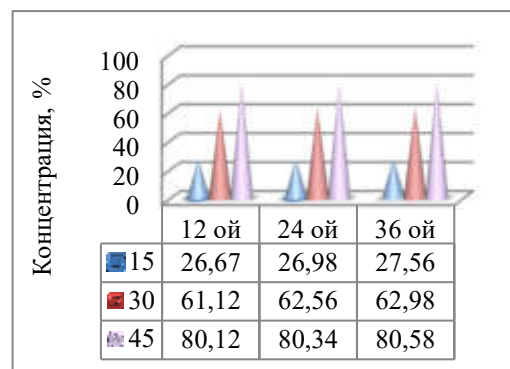
Олинган кўрсаткичлардан айтиш мумкинки, сақлаш давомида таблеткаларнинг синишга нисбатан 36 ой давомида талаб даражасида бўлгани кузатилди. Ишқаланишга нисбатан қаттиқлик эса ўтказилган тадқиқот даврида мос равишда 98,96%, 98,78% ҳамда 98,09% кўрсаткичларни намоён қилиб талаб даражасида қолган.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида биз сақлаш вақтининг «Церумакс

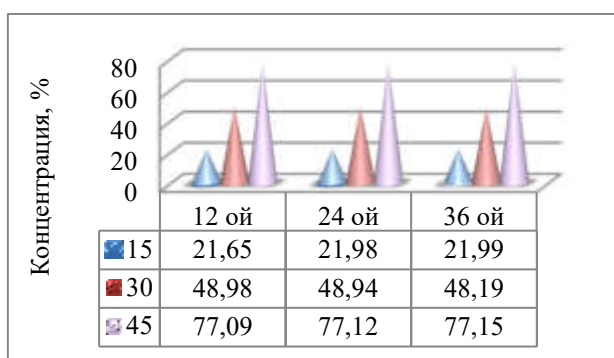
Форте» таблеткалари препаратидан фаол моддаларнинг ажралиб чиқиш тезлигига таъсирини ўргандик (7-расм).



Метоклопрамид гидрохлорид



Гингерол



Пиридоксин гидрохлорид

7-расм. «Церумакс Форте» таблеткаларидан биофаол моддаларнинг ажралиб чиқишига сақланиш вақтининг таъсирини ўрганиш натижалари

7-расмдан кўриниб турибдики, вақт ва сақлаш шароитлари фаол модданинг эрувчанлигига таъсир қилмади.

Қуйида 8-жадвалда ўрганилган бошқа сифат кўрсаткичлари натижалари келтирилди.

8-жадвал

«Церумакс Форте» таблеткасининг сақлаш шароити ва турғунлигини табиий усулда ўрганиш натижалари

Ўрганилган кўрсаткичлар		Ойлар		
		12	24	36
Парчаланиш, дақ.		10	11	11
Биофаол моддалар миқдори, %	Метоклопрамид гидрохлорид	99,87	99,88	99,35
	Гингерол	99,04	99,18	98,99
	Пиридоксин гидрохлорид	99,12	99,10	99,15

8-жадвалда келтирилган кўрсаткичлардан кўриниб турибдики, «Церумакс Форте» таблеткаларининг парчаланиш вақти ҳамда биофаол моддаларнинг микдорий кўрсаткичлари сақлаш вақти давомида ўзгармаган.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи «тезлаштирилган эскиртириш» шароитида сақланган таблеткаларни таҳлил қилишга бағишланди (9-жадвал).

9-жадвал

«Церумакс Форте» таблеткасининг сақлаш шароити ва турғунлигини «тезлаштирилган эскиртириш» усулида ўрганиш натижалари

Ўрганилаётган кўрсаткичлар		«Церумакс Форте» таблеткалари		
		Қадоқлар		
		№1, №2, №3, №4		
		Сақлаш давомийлиги, кун		
		23	46	69
		Ўртача кўрсаткичлар		
Парчаланиш, дақ.		10	11	11
Эрувчанлик, %	МГ	79,87	80,23	80,43
	Г	81,22	81,34	81,36
	ПГ	78,98	78,67	79,12
Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, %		98,56	99,45	98,23
Синишга бўлган қаттиқлик, %		64	66	65
Таъсир этувчи модда микдори, %	МГ	99,67	99,65	99,32
	Г	99,12	99,10	98,97
	ПГ	99,26	99,35	99,24

«Церумакс Форте» таблеткасининг «тезлаштирилган эскиртириш» шароитида сақланганда вақт мобайнида ўрганилган кўрсаткичлар бўйича талаб даражасида эканлиги тадқиқотларда кузатилди.

Шундай қилиб, «Церумакс» ҳамда «Церумакс Форте» таблеткаларининг танланган таркиби ва тавсия этилган технологияси, шунингдек, қўлланиладиган қадоқлаш турлари табиий (жавонларга жойланиб ҳар олти ойда таблеткаларнинг турғунлиги, ташқи кўриниши, чинлиги, эрувчанлик, қаттиқлик, парчаланиши ва дори моддасининг микдори каби сифат кўрсаткичлари аниқлаб борилди) ҳамда «тезлаштирилган эскиртириш» усулидан (термостатдан фойдаланиб) фойдаланган ҳолда ўтказилган тадқиқотларда 3 йил давомида барқарорлигини таъминлаши аниқланди.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, «Церумакс» ҳамда «Церумакс Форте» таблеткаларининг яроқлилиқ муддатлари тадқиқотларда қўлланилган барча қадоқларда 3 йил деб белгиланди.

ХУЛОСА

1. Антиэметик препаратлар ҳақидаги расмий манбалардан олинган маълумотлар асосида маҳаллий фармацевтика бозоридаги ҳолати таҳлил қилиниб, ушбу препаратлар асосан импорт эвазига бозорда мавжудлиги аниқланди. Шунингдек, ушбу препаратларга талабнинг юқорилиги ҳамда республика корхоналарида ишлаб чиқарилиши етарли эмаслигини эътиборга олиб, уларни ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш долзарб эканлиги белгиланди.

2. Дастлабки хом ашёларнинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари ўрганилиб улар асосида «Церумакс» ҳамда «Церумакс Форте» таблеткаларининг таркиби ва технологияси таклиф қилинди.

3. «Церумакс» ҳамда «Церумакс Форте» таблеткаларининг сифат ва миқдор кўрсаткичларини баҳолаш мезонлари ишлаб чиқилди ва уларни меъёрий ҳужжатларга киритиш таклиф этилди.

4. «Церумакс» ҳамда «Церумакс Форте» таблеткаларинининг специфик фаоллиги солиштирма препаратдан кам эмаслиги ва уларнинг безарарлиги клиник олди тадқиқотлар натижасида исботланган.

5. «Церумакс» ҳамда «Церумакс Форте» таблеткаларини турғунлиги табиий ва «тезлаштирилган эскиртириш» усулларида аниқланиб, сақланиш муддати 3 йил деб белгиланди.

6. «Церумакс» таблеткалари учун корхона фармакопея мақоласи Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Фармацевтика тармоғини ривожлантириш агентлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан тасдиқланди ва тиббиёт амалиётида фойдаланишга ва ишлаб чиқаришга рухсат этилди. «Церумакс» таблеткалари МЧЖ «SAMO» корхонасида серияли ишлаб чиқариш амалий масалалари хал қилинди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

САМЕДИНОВА ДИЛНОЗА НУРИДДИН КИЗИ

**ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ
ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК «ЦЕРУМАКС» И «ЦЕРУМАКС ФОРТЕ»**

15.00.01 – технология лекарств

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

Ташкент – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2021.4.PhD/Far78

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный руководитель:

Юнусова Халида Маннановна
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Тўхтаев Хаким Рахманович
доктор фармацевтических наук, профессор

Маматханова Мунирахон Ахматхон кизи
доктор технических наук, старший научный сотрудник

Ведущая организация:

Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится «8» 02 2023 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@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 43). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «23» январе 2023 года.
(Реестр протокола рассылки № 43 от «23» январе 2023 г.).



К.С.Ризаев

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

Ё.С.Кариева

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

Ф.Ф.Урманова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в последние годы один из основных побочных эффектов химиотерапии, применяемой у онкологических больных, — тошноту и рвоту — удается уменьшить в 60-70% случаев с помощью противорвотных препаратов. Лекарства этой группы широко применяются не только для химиотерапии, но и при беременности для лечения гастроэнтеритов, различных болей, головокружений, пищевых отравлений, эмоциональных стрессов и др. Поэтому важно создавать новые комбинации противорвотных препаратов, доказывать их соответствие требованиям нормативных документов и высокую биоэффективность, обеспечивать их стабильность.

В настоящее время во всём мире проводятся научные исследования по подбору структурного состава препаратов, широко применяемых при лечении заболеваний различной этиологии, разработке их инновационной технологии и методов стандартизации. В связи с этим особое внимание уделяется научным исследованиям, таким как создание удобных в применении препаратов из широко применяемых при различных патологиях препаратов с противорвотным действием, определение их фармакотехнологических аспектов, определение условий и сроков годности.

В результате проводимых мероприятий в области фармацевтики в нашей республике, выполнения поставленных задач позволили достигнуть определенных результатов в плане дальнейшего развития фармацевтической отрасли, обеспечения населения эффективными, безопасными и доступными лекарственными средствами. В четвертом направлении стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы определены такие неотложные задачи, как «Доведение доли лекарственных и медицинских средств отечественного производства до 80 процентов»¹. В связи с этим важно совершенствовать технологию существующих препаратов, создавать оригинальные препараты на основе новых составов и внедрять их на местных предприятиях-производителях.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указами Президента Республики Узбекистан № УП-55 от 21 января 2022 г. «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах», № УП-5707 от 10.04.2019 г. «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», Постановлениями Президента Республики Узбекистан № ПП-4310 от 6 мая 2019 г. «О мерах по дальнейшему развитию медицинского и фармацевтического образования и науки», № ПП-4554 от 30 декабря 2019 г. «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической

¹ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28.01.2022 г. «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 - 2026 годы».

отрасли Республики Узбекистан» и другими нормативно-правовыми актами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В создании таблетированных лекарственных форм, совершенствовании существующих технологий и внедрение их в медицинскую практику, важное значение имеют научные исследования таких узбекских ученых, как С.М.Махкамов, М.У.Усуббаев, У.М.Азизов, Х.К.Джалилов, З.А.Назарова, Х.М.Юнусова, Ё.С.Кариева.

Особое место в мире занимают научные исследования, проводимые ведущими учеными О.В. Мичником, P.G. Ramappa, А.Надером, И.Е.Смеховой, Т.А.Ярушком, А.С.Гуленковым и др. по изучению фармакотехнологических аспектов дженериков с противорвотным действием, разработке и совершенствованию их технологии.

В настоящей диссертационной работе проведены первые научные исследования по разработке конкретного состава и технологии лекарственного средства в виде таблеток в комбинации с лекарственным веществом с противорвотным действием, совершенствованию существующей технологии моноактивных таблеток и определению их фармакотехнологических аспектов.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института на тему «Разработка новых усовершенствованных технологий генерических лекарственных средств, внедренных в практику».

Целью исследования является усовершенствование технологии таблеток с противорвотным действием и создание комбинированной таблетированной лекарственной формы, а также определение их фармакотехнологических аспектов.

Задачи исследования:

изучение физико-химических и технологических свойств действующих веществ, на их основе определение основных критериев разработки моноактивных и комбинированных таблетированных лекарственных форм;

определение качественных и количественных показателей рекомендуемых моноактивных и комбинированных таблеток;

определение биофармацевтических свойств моноактивных и комбинированных таблеток, полученных по рекомендованному составу и технологии;

определение условий хранения и сроков годности полученных моноактивных и комбинированных таблеток;

подготовка нормативных документов и представление их в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных

средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз для получения разрешения на производство и применение рекомендуемых таблеток в медицинской практике.

Объектом исследования явились противорвотные - метоклопрамида гидрохлорид, болеутоляющие, противовоспалительные, спазмолитические – сухие экстракты корня имбиря и витаминные - пиридоксина гидрохлорид, а также таблетированные и комбинированные таблетированные лекарственные формы на их основе.

Предмет исследования заключается в разработке состава, технологии и стандартов качества моноактивных и комбинированных таблетированных лекарственных форм с противорвотным действием, определении сроков годности.

Методы исследования. В ходе исследований технологические свойства исходного сырья изучались с применением физико-химических методов. Количественное определение рекомендуемых таблеток проводили физическими (спектрофотометрическими), физико-химическими (высокоэффективная жидкостная хроматография) и химическими (гравиметрическими) методами; определение распадаемости и растворимости проводили биофармацевтическими (прибор «вращающаяся корзинка» и лабораторные идентификаторы) аналитическими методами.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработаны состав и технология комбинированных таблеток противорвотного действия;

усовершенствован состав моноактивных таблеток противорвотного действия, разработана технология;

определены стандарты качества рекомендуемых таблеток «Церумакс» и «Церумакс Форте»;

доказана высокая биодоступность таблеток «Церумакс» и «Церумакс Форте».

Практические результаты исследования заключается в следующем:

указаны условия хранения и сроки годности рекомендуемых таблеток «Церумакс» и «Церумакс Форте»;

разработаны и утверждены нормативные документы на таблетки «Церумакс»;

разработан и утвержден промышленный регламент на таблетки «Церумакс».

Достоверность результатов исследований. Уровень достоверности полученных результатов объясняется применением современных физико-химических, технологических, биофармацевтических, фармакологических и статистических методов, а также их апробацией в промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что биологическая эффективность таблеток «Церумакс» с улучшенным противорвотным действием не уступает сопоставимому препарату, а

конкретный состав и технология комбинированных таблеток «Церумакс Форте» разработаны впервые.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что освоено серийное производство таблеток «Церумакс» на производстве местного производителя ООО «SAMO», препарат внедрен в медицинскую практику, комбинированные таблетки «Церумакс Форте» прошли испытания в промышленных масштабах, что будет способствовать расширению ассортимента препаратов с противорвотным действием.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов определения фармакотехнологических аспектов технологии разработки таблеток «Церумакс» и «Церумакс Форте»:

фармакопейная статья предприятия на таблетки «Церумакс» утверждена ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз (ФСП 42Уз-15745533-2713-2020) и допущена к применению в медицине (свидетельство № DV/M 00168/06/15). Утверждение данной фармакопейной статьи предприятия дало возможность произвести препараты с противорвотным действием;

по итогам проведенных доклинических испытаний доказана специфическая активность таблеток «Церумакс Форте» (письмо МЗ РУз №8н-3/280 от 15.10.2018 г.). В результате удалось получить безвредный препарат с надежным противорвотным действием;

разработан и утвержден совместно с ООО «SAMO» промышленный регламент на таблетки «Церумакс» (ПР РУз-42-03873/15745533-2915-2019). В результате утверждения данного документа была обеспечена разработка и регистрация нормативных документов на противорвотный препарат.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 9 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 18 научных статей, из них 6 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 3 статьи опубликованы в республиканских и 3 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 103 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обоснована актуальность и востребованность темы, описываются цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии в республике, изложена степень изученности проблемы, научная

новизна и практические результаты исследования, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, приведена информация по внедрению результатов исследований в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, названной **«Перспективы создания противорвотных препаратов»** представлен анализ литературы по научному подходу к проблемам создания противорвотных препаратов, по применению препаратов на основе метоклопрамида в медицине, а также по основам создания комбинированных препаратов. Также изучено применение противорвотных препаратов и критерии создания данных препаратов.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы анализа, использованные в исследованиях»** приведен анализ используемых объектов, методов исследования, оборудования, определения количества биоактивных веществ в таблетках «Церумакс» и «Церумакс Форте», анализ роли и состояния производства противорвотных препаратов в Республике Узбекистан.

В третьей главе диссертации, названной **«Исследования по созданию и оценке качества лекарственных препаратов на основе метоклопрамида»**, приведены результаты исследований по изучению научно обоснованных критериев разработки состава и технологии таблеток «Церумакс», а также представлена оценка показателей качества рекомендуемых таблеток. В исследованиях изучались такие технологические свойства, как фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, угол естественного откоса, коэффициент уплотняемости и прессуемости, прессуемость и остаточная влажность. По результатам определения фракционного состава наблюдалось следующее: большая часть порошка метоклопрамида соответствовала фракции $-2000+1000$ мкм (27,09%). В исследованиях было замечено, что 32,14% сухого экстракта корня имбиря соответствует фракции -250 мкм, а наибольшая фракция субстанции пиридоксина гидрохлорида составляет 30,94%, что относится к фракции $-2000+1000$ мкм.

Результаты исследования других технологических свойств исходного сырья представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, метоклопрамид представляет собой белое кристаллическое вещество без запаха, растворимое в воде и этаноле. Сухой экстракт имбиря представляет собой гигроскопичный аморфный порошок темно-коричневого цвета со специфическим запахом. Пиридоксина гидрохлорид белое кристаллическое вещество без запаха, легко растворимое в воде, трудно растворимое в этаноле. Отмечена неудовлетворительная сыпучесть всех трех порошков: метоклопрамида ($1,014 \cdot 10^{-3}$ кг/с), сухого экстракта имбиря ($0,601 \cdot 10^{-3}$ кг/с) и пиридоксина гидрохлорида ($1,081 \cdot 10^{-3}$ кг/с). Наблюдалась низкая насыпная плотность исследуемого сырья метоклопрамида (296,83 кг/м³), сухого экстракта имбиря (245,76 кг/м³) и пиридоксина гидрохлорида (315,04 кг/м³), высокий коэффициент уплотняемости сухого экстракта имбиря 1,98 и средний коэффициент уплотняемости метоклопрамида и пиридоксина гидрохлорида (1,68 и 1,61

Таблица 1

**Результаты исследования технологических
свойств исходного сырья**

Показатели	Исходное сырье		
	Метоклопрамид	Сухой экстракт корня имбиря	Пиридоксина гидрохлорид
Внешний вид	белое кристаллическое вещество без запаха, растворимое в воде, этаноле	гигроскопичный, аморфный, темно-коричневый порошок со специфическим запахом	белое кристаллическое вещество без запаха, легко растворимое в воде и трудно растворимое в этаноле
Сыпучесть, 10 ⁻³ кг/с	1,014	0,601	1,081
Насыпная плотность, кг/м ³	296,83	245,76	315,04
Угол естественного откоса, градус	61,6	54	63,5
Прессуемость, Н	92	84	90
Коэффициент прессуемости	1,058	1,081	1,046
Коэффициент уплотняемости	1,68	1,98	1,61
Остаточная влажность, %	3,9	5,34	3,4

соответственно). В исследованиях установлено, что угол естественного откоса сухого экстракта имбиря показал наименьший показатель. Результаты исследования показали, что при разработке технологии таблетированных препаратов из сырья метоклопрамида, сухого экстракта имбиря и пиридоксина гидрохлорида необходимо использовать вспомогательные вещества или комплекс из нескольких композиций.

Таблица 2

**Рекомендуемый состав для таблеток на основе метоклопрамида,
сухого экстракта имбиря и пиридоксина гидрохлорида**

Ингредиенты	Рекомендуемые составы									
	таблетки "Церумакс"					таблетки «Церумакс Форте»				
	Ц-1	Ц-2	Ц-3	Ц-4	Ц-5	ЦФ-1	ЦФ-2	ЦФ-3	ЦФ-4	ЦФ-5
Метоклопрамид	0,0100	0,0100	0,0100	0,0100	0,0100	0,0100	0,0100	0,0100	0,0100	0,0100
Сухой экстракт имбиря						0,0670	0,0670	0,0670	0,0670	0,0670
Пиридоксина гидрохлорид						0,0014	0,0014	0,0014	0,0014	0,0014
Сахароза								0,131	0,115	
Лактоза моногидрат						0,131			0,116	0,131
Глюкоза							0,131			
Крахмал картофельный	0,0544		0,1088		0,0500		0,0556	0,0392		0,0756
Крахмал кукурузный		0,0544		0,1088		0,0756		0,0464	0,0756	
ПВП	0,0544	0,0544			0,0588	0,0120		0,0020	-	0,0120
МКЦ									0,0120	
Кальций карбонат							0,0320			
Стеариновая кислота	0,0012					0,003				
Стеарат магния				0,0012	0,0012		0,003			
Стеарат кальция		0,0012	0,0012					0,003	0,003	0,003
Средняя масса	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

Исходя из результатов вышеуказанных исследований при выборе определенного состава и технологии таблеток «Церумакс» и «Церумакс Форте» было изучено более двадцати композиционных масс для обоих препаратов с использованием вспомогательных веществ и их комплекса, которые широко используются на практике в фармацевтической промышленности (таблица 2).

Показано, что качественные показатели таблеток прямого прессования не соответствовали требованиям.

Следующий этап исследований был направлен на получение таблеток рекомендованных составов методом влажной грануляции. Исследования были продолжены с использованием в качестве увлажняющих средств широко применяемой воды очищенной, растворов этилового спирта различной концентрации (40%, 70% и 90%), 2-10% растворов картофельного крахмала, растворов ПВП различной концентрации.

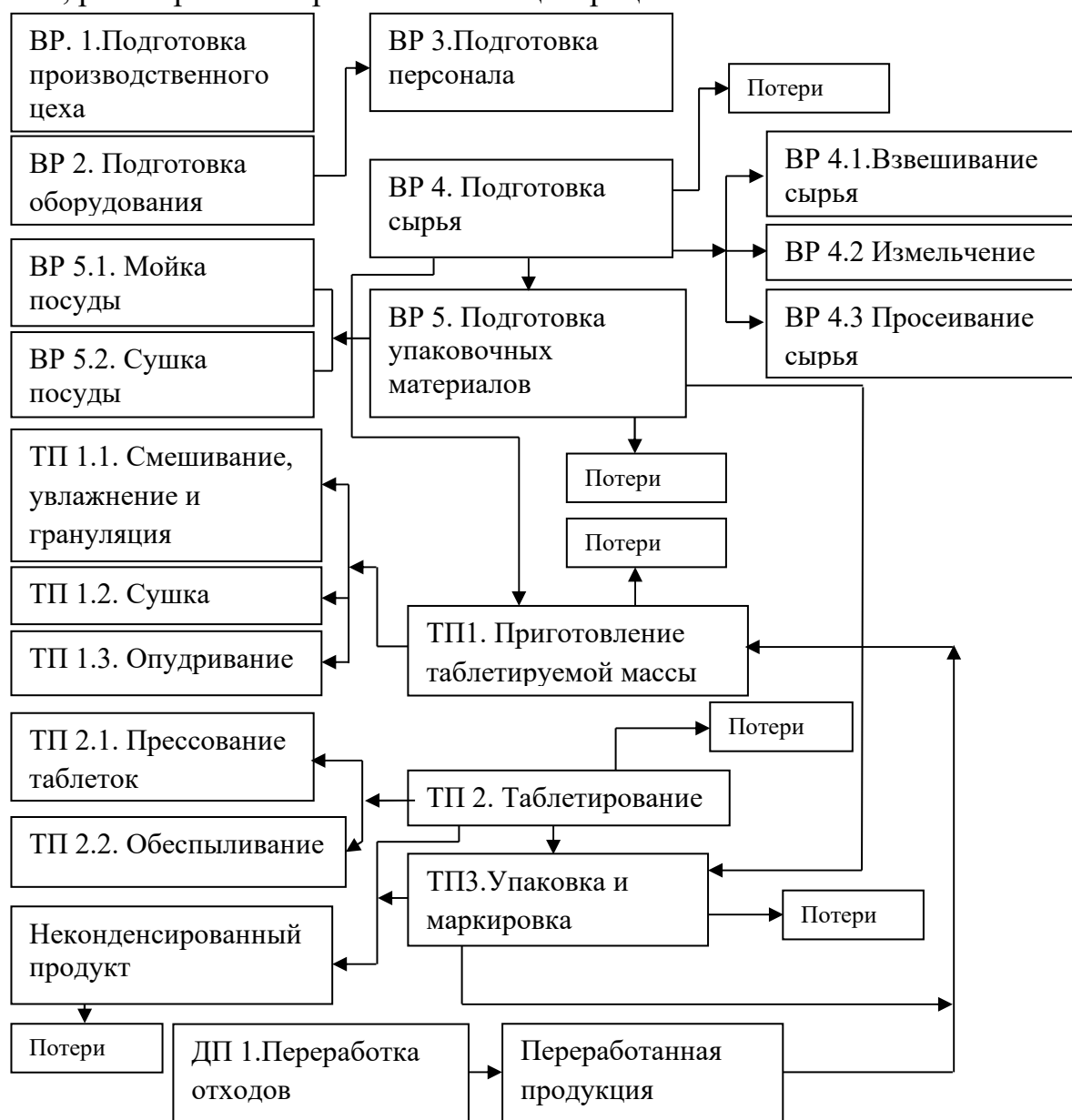


Рисунок 1. Схема технологического процесса получения таблеток «Церумакс»

По результатам исследований по подбору увлажняющих веществ для таблеток «Церумакс» в качестве увлажняющего вещества был выбран 5% раствор крахмала.

Схема технологического процесса рекомендуемых таблеток представлена на рисунке 1.

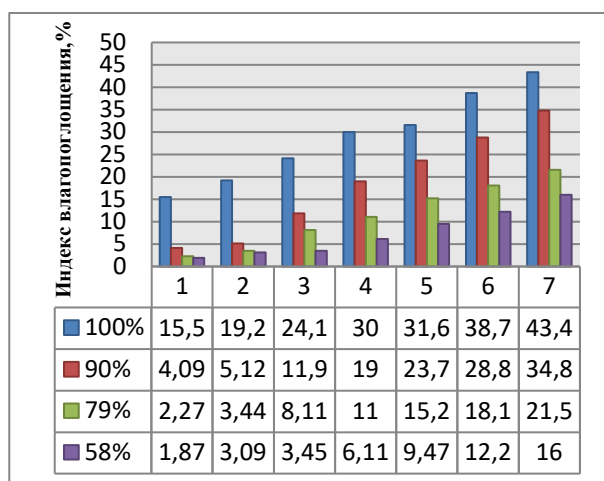
Таблетки «Церумакс Форте» были произведены технологическим методом прямого прессования, и при изучении показателей качества было отмечено, что показатели распадаемости, прочность на излом и истирание находились на требуемом уровне и было отмечено, что полученные таблетки были хорошего качества.

Среди факторов, влияющих на качество таблеток, полученных по приведенной схеме, изучали давление прессования и показатели влагопоглощения.

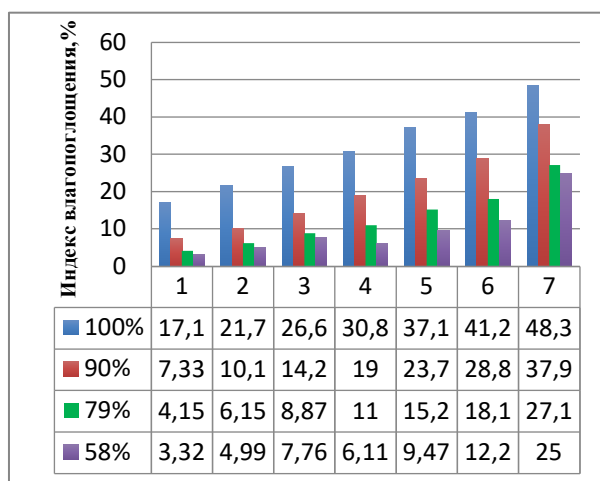
В исследованиях рекомендуемые таблетки прессовали в диапазоне 50-350 МПа и, изучая, оценивали влияние каждого уровня давления прессования на качество обеих таблеток, то есть прочность на излом и истирание. По результатам проведенных исследований установлено, что использование 50-120 МПа при производстве рекомендуемых таблеток является оптимальным, и изменение этого показателя влияет на качество рекомендуемых таблеток, а нормы этих показателей введены в нормативно-технические документы.

Кинетику влагопоглощения изучали в условиях различной влажности по методике, предложенной С.А. Носовицкой с соавторами.

Результаты исследования кинетики влагопоглощения прессованной массы при различных условиях влажности представлены на рисунке 2.



«Церумакс»



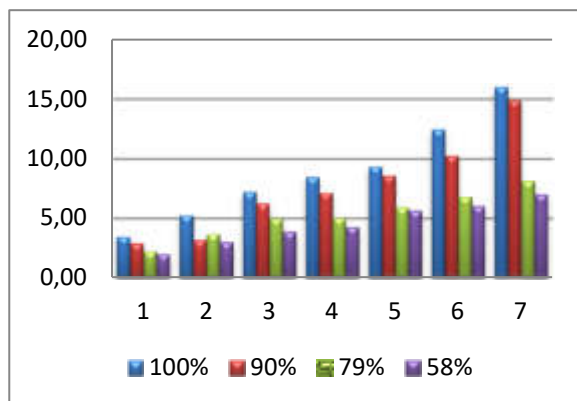
«Церумакс Форте»

Рисунок 2. Результаты исследования кинетики влагопоглощения прессованной массы в различных условиях влажности

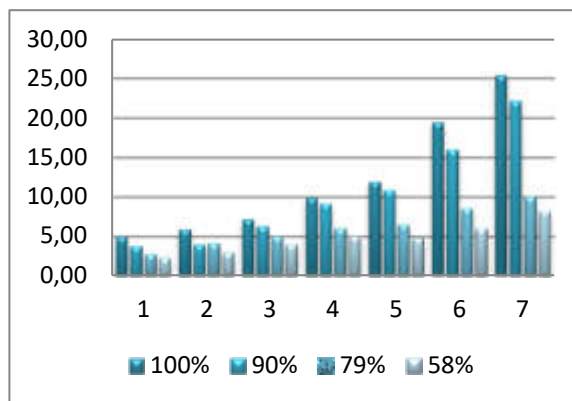
Результаты изучения кинетики влагопоглощения рекомендуемых таблеток при различных условиях влажности представлены на рисунке 3.

В этих исследованиях изучалось влияние влаги на следующие показатели качества таблеток «Церумакс» и «Церумакс Форте», полученных по вышеуказанному составу и технологии: изучали прочность таблеток на

излом и прочность таблеток на истирание. Показатели прочности таблеток на истирание были ниже желаемого уровня при 100 % и 90 % влажности, как указано выше. Установлено, что прочность таблеток на излом находится на требуемом уровне и имеет показатель 45-68 Н (рисунок 4).

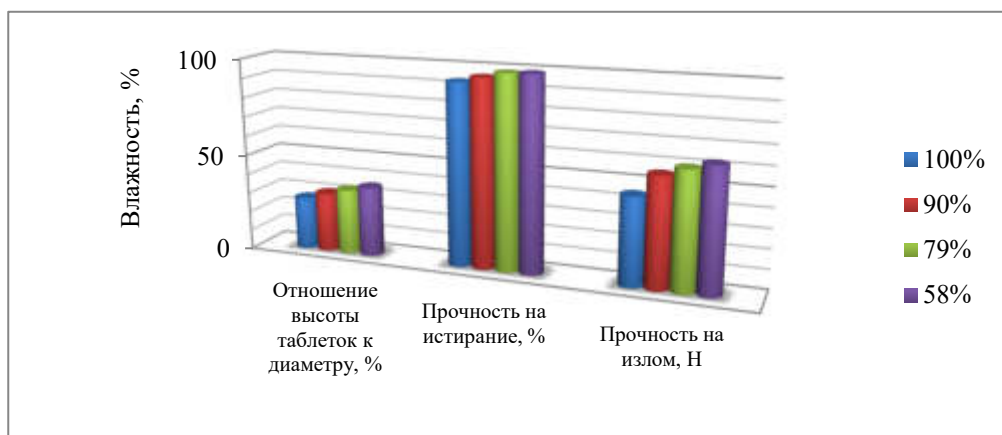


«Церумакс»

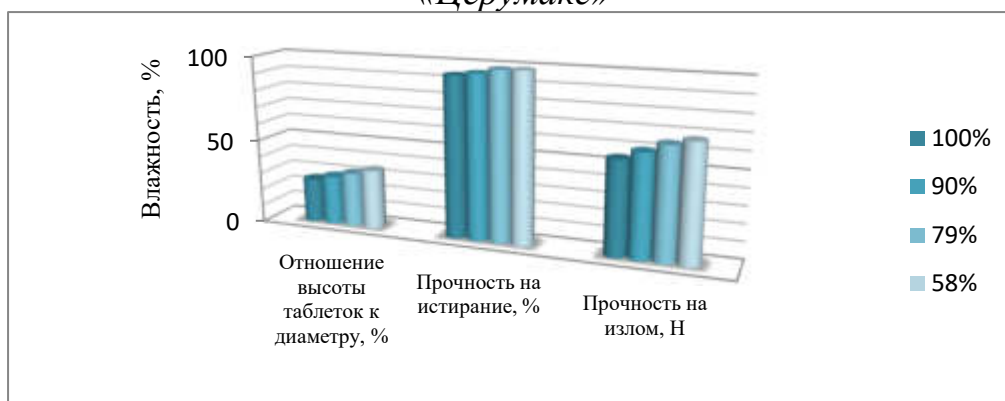


«Церумакс Форте»

Рисунок 3. Результаты исследования кинетики влагопоглощения рекомендуемых таблеток в условиях различной влажности



«Церумакс»



«Церумакс Форте»

Рисунок 4. Результаты изучения влияния влажности на качество таблеток «Церумакс» и «Церумакс Форте»

В четвертой главе диссертации, названной «Исследование биофармацевтической эффективности рекомендуемых таблеток»,

представлены результаты исследования биоэффективности in vitro таблеток «Церумакс» и «Церумакс Форте».

Изучено влияние pH среды растворения и скорости вращения вращающейся корзинки на скорость высвобождения биоактивных веществ, содержащихся в готовых таблетках, в среду растворителя.

В таблице 3 представлены результаты исследования влияния pH среды растворения на скорость растворения таблеток «Церумакс».

Таблица 3

Результаты исследования влияния pH среды растворителя на высвобождение метоклопрамида гидрохлорида из таблеток «Церумакс» (n=5)

Количество экспериментов	Составы				
	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5
pH среды					
Время, мин.	Количество в нейтральной среде (вода очищенная), %				
15	14,82	18,21	17,10	25,30	23,50
30	29,55	30,90	28,98	31,10	35,55
45	44,35	48,20	53,15	48,80	49,05
Количество в кислой среде (0,1 Н раствор HCl), %					
15	31,45	35,94	34,82	29,95	29,73
30	50,20	51,52	52,08	44,65	41,43
45	95,15	93,50	96,45	91,54	89,35
Количество в щелочной среде (0,1 Н раствор NaOH), %					
15	19,20	21,10	25,12	22,27	29,83
30	22,10	25,05	28,56	27,54	32,24
45	30,89	35,50	36,02	34,65	38,98

На следующем этапе исследований изучали влияние скорости вращения корзинки на высвобождение биоактивного вещества - метоклопрамида из состава таблеток «Церумакс» в среду растворителя. В ходе исследования мы определили скорость вращения корзинки как 50, 100, 150, 200 и 250 оборотов в минуту.

Результаты исследования представлены на рисунке 5.

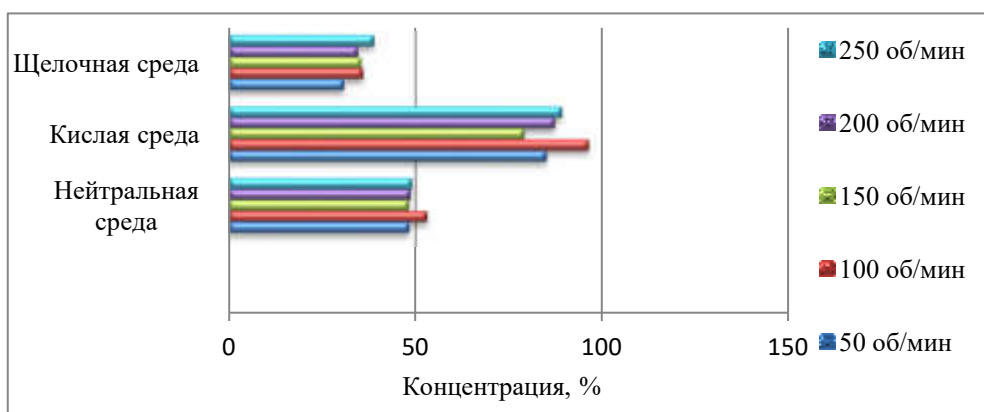


Рисунок 5. Результаты исследования влияния скорости вращения корзинки на высвобождение активного вещества из таблеток «Церумакс» в различных средах растворения

Исходя из вышеизложенного, условия теста «Растворение» для таблеток «Церумакс» были определены как кислая среда и скорость вращения корзинки 100 об/мин, и включены в нормативные документы.

Результаты изучения интенсивности высвобождения биоактивных веществ из состава таблеток «Церумакс Форте» в трех различных средах представлены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты исследования интенсивности выделения биоактивных веществ из состава таблеток «Церумакс Форте» (n=5)

Сос- тавы	Био- актив- ные ве- щества	Изучаемые среды										
		Количество в нейтральной среде (вода очищенная), %				Количество в кислой среде (0,1 н. раствора HCl), %				Количество в щелочной среде (0,1 н. раствора NaOH), %		
		Время, минут										
		15	30	45		15	30	45		15	30	45
ЦФ- 1	МП	15,02	30,23	46,22		29,76	54,32	67,32		19,43	25,63	33,67
	ГГ	21,89	27,86	32,65		38,43	62,89	67,88		27,76	31,33	48,65
	ПГ	31,90	36,98	38,21		43,65	59,98	68,11		33,21	38,76	45,21
ЦФ- 2	МП	16,98	32,89	52,44		37,11	57,21	64,98		23,94	29,67	39,97
	ГГ	24,65	25,11	29,98		41,23	67,87	69,22		35,32	41,76	46,32
	ПГ	32,92	38,21	41,36		45,85	58,73	67,95		32,99	37,84	43,65
ЦФ- 3	МП	21,56	29,76	58,19		34,96	54,56	58,45		28,19	34,87	42,64
	ГГ	29,87	32,54	39,23		48,11	57,74	57,54		31,54	35,73	43,94
	ПГ	34,14	37,88	39,76		42,98	55,12	64,98		31,02	36,54	46,11
ЦФ- 4	МП	25,52	31,78	54,32		31,19	49,43	74,67		21,84	38,51	49,89
	ГГ	33,56	36,21	37,98		47,54	55,21	59,76		37,21	39,93	45,87
	ПГ	39,22	45,65	59,21		46,44	59,05	69,52		41,54	47,43	56,98
ЦФ- 5	МП	29,97	36,42	52,97		32,21	45,98	79,77		28,99	37,54	48,54
	ГГ	34,32	39,88	45,91		53,98	75,43	79,04		34,65	37,90	43,65
	ПГ	37,21	45,65	69,22		39,41	52,89	81,25		29,45	31,32	38,42

Таблица 5

Результаты изучения влияния скорости вращения корзинки на высвобождение активного вещества из таблеток «Церумакс Форте»

Сос-тавы	Био-актив-ные ве-щества	Изучаемые среды								
		Количество в нейтральной среде (вода очищенная), %			Количество в кислой среде (0,1 н. раствора HCl), %			Количество в щелочной среде (0,1 н. раствора NaOH), %		
		Скорость вращения корзинки, 50 об/мин.								
		15	30	45	15	30	45	15	30	45
ЦФ-5	МП	27,32	37,76	56,11	29,96	53,65	75,21	29,78	39,55	50,32
	ГГ	36,44	41,45	48,43	52,76	59,09	64,22	38,85	41,45	48,08
	ПГ	35,99	49,57	71,05	48,43	62,27	73,68	32,65	35,24	41,32
	Скорость вращения корзинки, 100 об/мин.									
	МП	35,37	46,78	73,56	55,76	72,98	78,08	39,54	55,74	68,73
	ГГ	46,76	48,95	54,22	58,11	75,54	78,94	52,54	56,76	69,11
	ПГ	39,53	55,27	69,53	53,57	69,92	77,83	41,77	58,83	74,43
	Скорость вращения корзинки, 150 об/мин.									
	МП	29,54	39,53	61,54	33,67	59,22	66,87	34,98	45,25	57,56
	ГГ	46,76	48,95	54,22	65,22	71,79	69,43	45,11	49,99	55,74
	ПГ	39,53	55,27	69,53	54,87	69,11	74,87	34,98	43,65	54,74
	Скорость вращения корзинки, 200 об/мин.									
	МП	37,68	54,69	74,37	53,22	72,98	74,32	45,76	63,33	74,09
	ГГ	53,65	56,22	59,54	63,78	75,11	68,21	54,87	64,07	72,65
	ПГ	43,65	58,11	73,43	56,24	72,57	67,57	45,87	64,78	74,98
	Скорость вращения корзинки, 250 об/мин.									
	МП	38,11	53,98	74,47	58,98	74,67	74,89	49,45	69,94	74,93
	ГГ	55,26	56,98	61,09	64,87	75,97	68,94	55,93	66,11	74,27
	ПГ	47,21	61,78	74,32	58,65	73,11	67,98	46,92	65,83	74,99

Установлено, что результаты анализа показателей, представленных в таблице 4, показали, что таблетки, полученные в составе ЦФ-5 таблеток «Церумакс Форте», дали положительный результат в кислой среде.

В последующих исследованиях изучен показатель, влияющий на высвобождение биоактивных веществ в среду растворителя, а именно влияние скорости вращения корзинки на высвобождение биоактивных веществ из состава таблеток «Церумакс Форте».

Результаты исследования приведены в таблице 5.

Таким образом, по результатам исследований была выбрана кислая среда растворения для обоих видов таблеток, а скорость вращения корзинки – 100 об/мин, и дальнейшие исследования проводились согласно данным нормам.

В пятой главе диссертации «Исследования по изучению условий хранения и стабильности рекомендуемых таблеток» представлены результаты изучения условий хранения и стабильности таблеток «Церумакс» и «Церумакс Форте». Изучена стабильность таблеток методом естественного хранения и методом «ускоренного старения».

Результаты изучения сроков годности таблеток «Церумакс» приведены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6

Результаты изучения условий хранения и стабильности таблеток «Церумакс» методом естественного хранения

Упаковки	Изученные показатели					
	Внешний вид	Распада- емость, дак.	Растворе- ние, %	Прочность		Количество биоактивного вещества, %
				на излом, Н	на истирание, %	
6 месяцев						
№1	-//-	8	79,22	55	98,95	99,45
№2	-//-	8	79,98	58	98,98	99,32
№3	-//-	9	78,84	60	99,15	98,96
№4	-//-	9	79,27	55	99,23	99,41
12 месяцев						
№1	-//-	9	79,97	58	99,72	99,67
№2	-//-	8	78,97	58	98,91	99,14
№3	-//-	8	79,11	60	99,02	98,95
№4	-//-	9	78,43	55	99,21	98,97
24 месяцев						
№1	-//-	9	78,96	60	98,99	98,98
№2	-//-	9	78,79	58	99,03	99,78
№3	-//-	10	79,03	56	98,78	99,54
№4	-//-	9	78,67	60	99,04	98,79
36 месяцев						
№1	-//-	11	78,79	60	98,94	99,43
№2	-//-	10	79,54	57	99,43	98,79
№3	-//-	9	78,96	59	98,79	99,04
№4	-//-	11	78,74	60	99,22	98,32

Таблица 7

**Результаты исследования условий хранения и стабильности таблетки
«Церумакс» методом «ускоренного старения»**

Изученные показатели	Внешний вид	Распада- емость, дак.	Растворе- ние, %	Прочность		Количество биоактивного вещества, %
				на излом, Н	на истирание, %	
Упаковки	11,5 дней					
№1	-//-	9	77,24	58	99,53	99,65
№2	-//-	10	79,56	59	98,78	99,44
№3	-//-	9	79,32	60	99,10	99,09
№4	-//-	9	79,67	55	98,89	99,38
23 дня						
№1	-//-	9	79,67	59	99,87	99,87
№2	-//-	10	79,15	59	99,43	99,47
№3	-//-	8	79,54	62	99,57	99,15
№4	-//-	9	79,28	59	99,76	99,23
46 дней						
№1	-//-	9	79,34	60	99,54	99,76
№2	-//-	9	79,54	61	99,27	99,38
№3	-//-	10	79,39	65	99,17	99,65
№4	-//-	9	79,73	62	99,15	99,11
69 дней						
№1	-//-	11	78,98	60	99,12	99,48
№2	-//-	10	79,63	61	99,65	99,08
№3	-//-	9	78,98	65	99,45	99,32
№4	-//-	11	79,05	62	99,09	99,55

Изучение условий хранения и стабильности таблеток «Церумакс Форте» методом естественного хранения проводили в тех же условиях, указанных выше. Результаты изучения влияния времени на прочность таблеток «Церумакс Форте» представлены на рисунке 6.

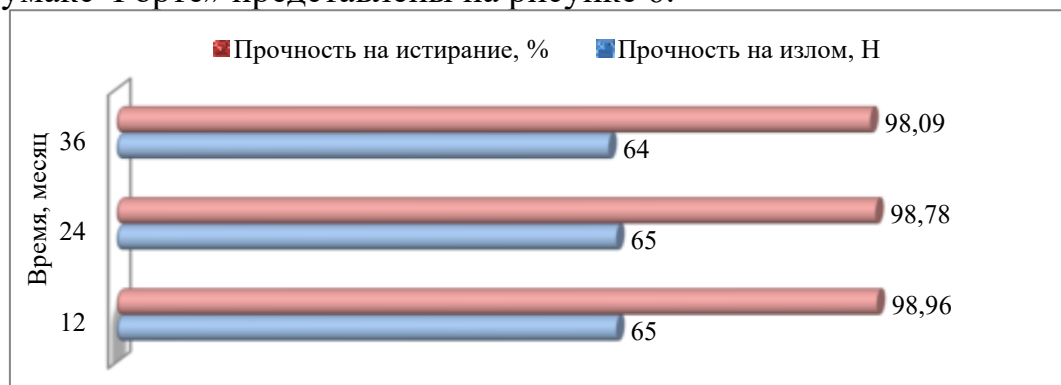
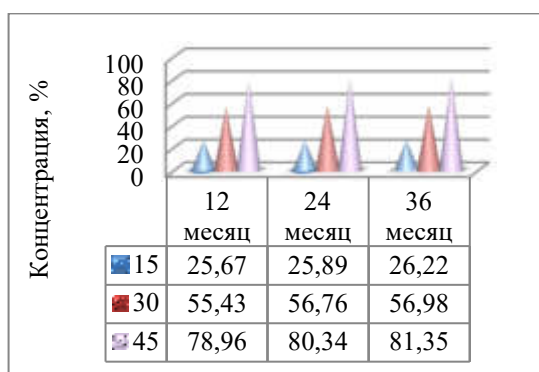


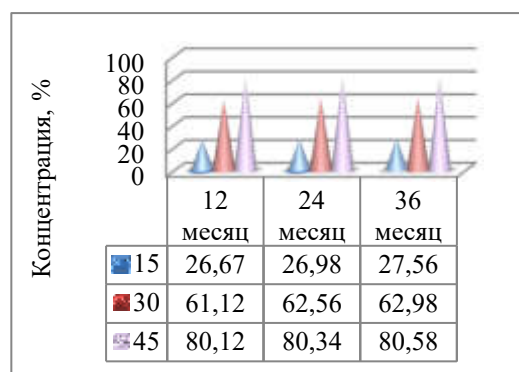
Рисунок 6. Результаты изучения влияния времени на прочность таблеток «Церумакс Форте»

Из полученных показателей можно сделать вывод, что при хранении прочность таблеток на излом сохранялась на требуемом уровне в течение 36 месяцев. Прочность на истирание осталась на необходимом уровне, показав за период исследований 98,96%, 98,78% и 98,09% соответственно.

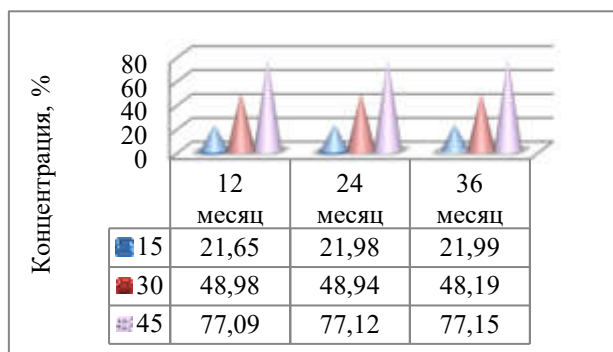
На следующем этапе исследований изучали влияние времени хранения на скорость высвобождения активных веществ из таблеток «Церумакс Форте» (рисунок 7).



Метоклопрамид гидрохлорид



Гингерол



Пиридоксина гидрохлорид

Рисунок 7. Результаты изучения влияния сроков хранения на высвобождение биоактивных веществ из таблеток «Церумакс Форте»

На рисунке 7 видно, что время и условия хранения не повлияли на растворимость действующего вещества.

Ниже в таблице 8 представлены результаты изучения других показателей качества.

Таблица 8

Результаты изучения условий хранения и стабильности таблетки «Церумакс Форте» методом естественного хранения

Изученные показатели		Месяцы		
		12	24	36
Распадаемость, мин.		10	11	11
Количество биоактивных веществ, %	Метоклопрамида гидрохлорид	99,87	99,88	99,35
	Гингерол	99,04	99,18	98,99
	Пиридоксина гидрохлорид	99,12	99,10	99,15

Как видно из показателей, представленных в таблице 8, время распадаемости таблеток «Церумакс Форте» и количественные показатели биоактивных веществ не изменились за время хранения.

Следующий этап нашего исследования посвящен анализу таблеток, хранившихся в условиях «ускоренного старения» (таблица 9).

Таблица 9

Результаты изучения условий хранения и стабильности таблетки «Церумакс Форте» методом «ускоренного старения»

Изучаемые показатели		Таблетки «Церумакс Форте»		
		Упаковки		
		№1, №2, №3, №4		
		Продолжительность хранения, сутки		
		23	46	69
		Средние показатели		
Распадаемость, мин.		10	11	11
Растворение, %	МГ	79,87	80,23	80,43
	Г	81,22	81,34	81,36
	ПГ	78,98	78,67	79,12
Прочность на истирание, %		98,56	99,45	98,23
Прочность на излом, Н		64	66	65
Количество действующего вещества, %	МГ	99,67	99,65	99,32
	Г	99,12	99,10	98,97
	ПГ	99,26	99,35	99,24

В исследованиях отмечалось соответствие требованиям таблеток «Церумакс Форте» по изучаемым показателям во времени при хранении в условиях «ускоренного старения».

Таким образом, установлено, что выбранный состав и рекомендованная технология таблеток «Церумакс» и «Церумакс Форте», а также используемые виды упаковки обеспечивают стабильность в течение 3 лет при исследованиях методом естественного (каждые шесть месяцев после размещения на полках определяли такие показатели качества, как стабильность, внешний вид, подлинность, растворимость, твердость, распадаемость и количество лекарственного вещества) и «ускоренного старения» (с использованием термостата).

Исходя из вышеизложенного, срок годности таблеток «Церумакс» и «Церумакс Форте» во всех упаковках, использованных в исследовании, был установлен 3 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основе информации, полученной из официальных источников о противорвотных препаратах, была проанализирована ситуация на местном фармацевтическом рынке и установлено, что данные препараты в основном являются импортными. Также с учетом высокого спроса на данные препараты и недостаточного производства на предприятиях республики определена актуальность локализации их производства.

2. Изучены физико-химические и технологические свойства исходного сырья и на их основе предложены состав и технология таблеток «Церумакс» и «Церумакс Форте».

3. Разработаны критерии оценки качественных и количественных показателей таблеток «Церумакс» и «Церумакс Форте» и предложено включить их в нормативные документы.

4. Неуступающая сопоставимому препарату специфическая активность и безопасность таблеток «Церумакс» и «Церумакс Форте» и их безопасность доказаны в результате доклинических исследований.

5. Определена стабильность таблеток «Церумакс» и «Церумакс Форте» методами естественного и «ускоренного старения», срок годности определен как 3 года.

6. Фармакопейная статья предприятия на таблетки «Церумакс» утверждена ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз и допущена к применению в медицинской практике и производству. Решены практические вопросы серийного производства таблеток «Церумакс» на предприятии ООО «SAMO».

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

SAMEDINOVA DILNOZA NURIDDIN QIZI

**PHARMACOTECHNOLOGICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT
OF THE TECHNOLOGY OF TABLETS «CERUMAX» AND
«CERUMAX FORTE»**

15.00.01 – technology of drugs

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

Tashkent – 2023

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2021.4.PhD/Far78

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is placed on web page Scientific council to address (www.pharmi.uz) and information-educational portal «ZiyoNet» at address (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor:

Yunusova Khalida Mannanovna

Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

Official opponents:

Tukhtayev Khakim Rakhmonovich

Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

Mamatkhanova Munirakhon Akhmatkhon kizi

Candidate of Technical Sciences, senior researcher

Leading organization:

Tashkent Institute of Chemical Technology

Thesis will be defended on « 8 » 02 2023 at 15⁰⁰ hours at a meeting of the Scientific Council number DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent Pharmaceutical Institute (address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek St., 45. Phone.: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number 43) at the address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek St., 45. Phone: (+99871) 256-37-38.

The thesis of dissertation is sent « 23 » January 2023.

(Registry of the distribution protocol № 43 dated « 23 » January 2023)



K.S. Rizaev

Chairman of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

E.S. Karieva

Scientific secretary of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

F.F. Urmanova

Chairman of scientific seminar under scientific council on conferment of scientific degrees, Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the Doctor of philosophy (PhD))

The aim of the research is to improve the technology of tablets with antiemetic action and create a combined tableted dosage form, as well as to determine their pharmacotechnological aspects.

The object of the research were antiemetics - metoclopramide hydrochloride, analgesic, anti-inflammatory, antispasmodic - dry extracts of ginger root and vitamin - pyridoxine hydrochloride, as well as tableted and combined tableted dosage forms based on them.

The scientific novelty of the research is as follows:

the composition and technology of combined antiemetic tablets were developed for the first time;

by improving the composition of monoactive tablets of antiemetic action, a technology has been developed;

the quality standards of the recommended tablets «Cerumax» and «Cerumax Forte» were determined;

the high bioavailability of «Cerumax» and «Cerumax Forte» tablets has been proven.

Implementation of the research results. Based on the scientific results of determining the pharmacotechnological aspects of the technology for the development of tablets «Cerumax» and «Cerumax Forte»:

the pharmacopoeial article of the enterprise for Cerumax tablets was approved by the State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (PAE 42Uz-15745533-2713-2020) and approved for use in medicine (certificate No. DV / M 00168/06/15). The approval of this pharmacopoeial article of the enterprise made it possible to produce drugs with antiemetic action;

based on the results of preclinical tests, the specific activity of «Cerumax Forte» tablets was proven (letter of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-3/280 of 10/15/2018). As a result, it was possible to obtain a harmless drug with a reliable antiemetic effect;

the industrial regulation for «Cerumax» tablets (IR RUz-42-03873/15745533-2915-2019) was developed and approved jointly with LLC «SAMO». As a result of the approval of this document, the development and registration of regulatory documents for the antiemetic drug was ensured.

The structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, five chapters, conclusions, bibliography and applications. The volume of the thesis is 103 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Самединова Д.Н., Юнусова Х.М. Изучения качественных показателей таблеток метоклопрамида, приготовленных методом влажного гранулирования // Фармация.- Москва.- 2020.-С.211-213 (15.00.00., №8).

2. Yunusova Kh.M., Samedinova D.N. Analysis of the volume and cost of import of metoclopramide tablets in the Republic of Uzbekistan // EPRA International Journal of Multidisciplinary Research.-2021.- Vol. 7, Iss. 1.- P. 97–102 (ISSN: 2455-3662, SJIF=8.047).

3. Турсунова М.Х., Юнусова Х.М., Самединова Д.Н. Доклинические изучения острой токсичности и противорвотной активности препарата метоклопрамид // Инфекция, иммунитет и фармакология. -2021.- № 6.- С.177-182 (15.00.00., №6).

4. Самединова Д.Н., Юнусова Х.М. Маркетинговый анализ противорвотных препаратов на фармацевтическом рынке Узбекистана // Фармацевтический журнала. -2022.- № 2. - С.6-14 (15.00.00., №2).

5. Юнусова Х.М., Самединова Д.Н. «Церумакс» ва «Церумакс Форте» таблеткалари ҳамда прессланадиган массаларининг нам ютиш кинетикасини ўрганиш // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси.-2022.- № 2.-С.24-28 (15.00.00., №4).

6. Yunusova Kh.M., Samedinova D.N. Investigation on the Study of the Biopharmaceutical Efficiency of the Recommended Tablets «Cerumax Forte» // International Journal of Development and Public Policy. -2022.-Vol.2.- Iss.9.-P. 6–9 (ISSN: 2792-3991, SJIF=5,379).

II бўлим (II часть; II part)

7. Самединова Д.Н., Юнусова Х.М. Метод прямого прессования при производстве таблеток метоклопрамида // ЮКМА Вестник, Казахстан. - 2020 г. - №4(91). Т.III. - С.173-175.

8. Самединова Д.Н., Юнусова Х.М. К вопросу разработки технологии противорвотного препарата в форме таблеток // Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів», Харків.-2020 г.- Т.2.- С.491-493.

9. Самединова Д.Н., Юнусова Х.М. Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции метоклопрамида //Материалы международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы», Ташкент.- 2020 г.- С.82-84.

10. Самединова Д.Н., Юнусова Х.М. Исследование в области подбора оптимального состава таблеток на основе метоклопрамида // Материалы международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы», Ташкент.- 2020 г.- С.84-85.

11. Самединова Д.Н., Юнусова Х.М. Исследование противорвотной активности таблеток метоклопрамида // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации». Опубликовано в научно-практическом журнале «Известия ГГТУ».- Орехово-Зуево.-2020 г.- №4.- С.268.

12. Самединова Д.Н., Юнусова Х.М. Изучение факторов влияющие на стабильность таблеток на основе метоклопрамида // Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів», Харків.- 2021г.-С.692-693.

13. Самединова Д.Н., Юнусова Х.М. Влияния давления прессования на фармако-технологические свойства таблеток на основе метоклопрамида // V міжнародна науково-практична конференція «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів», Харків.-2021г.- С.694-695.

14. Самединова Д.Н., Юнусова Х.М. Исследование в области разработки теста «Растворение» таблеток «Церумакс» // Материалы XI Международные Авиценновские чтения научно-практической конференции Абу Али Ибн Сино (Авиценна) и Covid-2019, Бухара.-2021 г.-С.108-109.

15. Самединова Д.Н., Юнусова Х.М. «Церумакс» таблеткаси таркибидаги метоклопрамид гидрохлориди микдорини аниқлаш // Ўзбекистонда миллий тадқиқотлар: даврий анжуманлар материаллари, Тошкент. - 2022.-№39. -16-17 б.

16. Самединова Д.Н., Юнусова Х.М. Исследование специфической активности таблеток «Церумакс» // Материалы серии конференций «Национальные исследования Узбекистана», Ташкент.- 2022.- №39.-С.18.

17. Самединова Д.Н., Юнусова Х.М. «Церумакс Форте» таблеткаларини тўғридан - тўғри пресслаш усулида олиш // «Абу Али ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар» мавзусида V халқаро илмий-амалий анжуман материаллари, Тошкент. -2022 й.- 44 б.

18. Самединова Д.Н., Юнусова Х.М. К вопросу усовершенствование технологии антиэметических таблеток // Сборник материалов XII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург.- 2022 г.-С.835-839.

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

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 1/23.

Гувоҳнома № 851684.

«Tipograff» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

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