

ШЕРОВА АДИБА БОТИР ҚИЗИ

ЗАМБУРУҒГА ҚАРШИ ТАБЛЕТКАЛАР 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)

Шерова Адига Ботир қизи

Замбуруғга қарши таблеткалар технологиясини ишлаб чиқишнинг
фармакотехнологик аспекти..... 3

Шерова Адига Ботир қизи

Фармакотехнологические аспекты разработки технологии
противогрибковых таблеток..... 21

Sherov Adiba Botir qizi

Pharmacotechnological aspects of the development of technology for
antifungal tablets..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 42

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ШЕРОВА АДИБА БОТИР ҚИЗИ

ЗАМБУРУҒГА ҚАРШИ ТАБЛЕТКАЛАР ТЕХНОЛОГИЯСИНИ
ИШЛАБ ЧИҚИШНИНГ ФАРМАКОТЕХНОЛОГИК
АСПЕКТЛАРИ

15.00.01 – дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирларлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.1.PhD/Far89 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.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Юнусова Холида Маннановна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Олимов Неъмат Қайумович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Миракилова Дилфуза Ботирали кизи
фармацевтика фанлари доктори, етакчи илмий ходим

Етакчи ташкилот:

Тошкент кимё-технология институти

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «6» март соат 13⁰⁰ 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 (52 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2024 йил «19» февраль куни тарқатилди.

(2024 йил «19» февраль даги 52 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 ер юзининг ҳар бешинчи кишиси, яъни 20% аҳоли тери касалликлари қаторига кирадиган замбуруғ касалликлари билан оғриган. Лекин ушбу маълумотлар ҳосил бўлган ҳолатни тўлиқ ифодадай олмайди, яъни кўп одамлар ўз касалликлари микоз эканлигини билмайди, уларда косметик деффектлар деб қарайди. Шу муносабат билан, антимикотик дориларнинг биофармацевтик нуқтаи назардан қайта кўриб чиқиш, уларнинг янги комбинирланган дори турларини технологиясини ишлаб чиқиш, сифатини баҳоловчи меъёрий ҳужжатлар яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Ҳозирги кунда дунё миқёсида янги оригинал ва генерик дори воситаларни ишлаб чиқиш, уларнинг терапевтик фаоллигини белгилаш, безарарлигини исботлаш, стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш ва турғунлигини таъминлаш борасида илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада комбинирланган антимикотик препаратларнинг саноат миқёсида ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш, лаборатория илмий ишланмаларини саноат миқёсига ўтказиш, ушбу инновацион ишланмаларни ишлаб чиқарилишини маҳаллийлаштиришга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда фармацевтика соҳаси бўйича амалга оширилаётган ислохотлар, улар асосида белгиланган тадбир ва вазифаларда рақобатбардош биофаол, зарарсиз, турғун дори препаратлари яратиш бўйича илмий натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясининг иккинчи иловаси, 85-бандида «Фармацевтика саноати маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баравар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80%га етказиш...»¹ каби муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, республикамизда маҳаллий фармацевтик саноатни янада ривожлантириш, оригинал препаратлар ишлаб чиқаришни йўлга қўйишни маҳаллийлаштириш ва аҳоли эҳтиёжини қондириш бўйича илмий тадқиқотлар олиб бориш 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 фармони, 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт в 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 оид меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Таблетка дори шакллари технологиясини ишлаб чиқиш, технологияларини мукамаллаштириш ҳамда тиббиёт амалиётига жорий қилиш 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 замбуруғ касалликларини даволашда генерик дори воситаларининг фармакотехнологик хоссаларини ўрганиш ва технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда мукамаллаштириш борасида етакчи олимлардан: Н.Г.Могильный, А.А.Савина, М.К.Булусева, Т.В.Автина, М.А.Джавахан, А.В.Давыдова, И.А.Копылова, J.Houst ва бошқалар томонидан олиб борилган илмий тадқиқот ишлари алоҳида ўрин тутди.

Ушбу диссертация иши антифунгал таъсирга эга доривор моддадан комбинирланган таблетка дори шаклидаги препаратни муайян таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш, мавжуд монофаол таблетка технологиясини такомиллаштириш ҳамда тавсия этилаётган препаратларнинг фармакотехнологик хоссаларини ўрганиш 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 «Генерик дори воситаларини такомиллашган технологияларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқот мақсади замбуруғ касалликларига қарши комбинирланган таблетка дори шаклини яратиш ва монофаол таблетка технологиясини такомиллаштириш ҳамда уларнинг фармакотехнологик хоссаларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

дастлабки хомашёларнинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш, улар асосида монофаол ва комбинирланган таблетка таркиб ва технологиясини танлаш;

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

тавсия этилаётган таркиб ҳамда технологияда олинган монофаол ва комбинирланган таблеткаларнинг биофармацевтик хоссаларини ўрганиш;

олинган таблетка ва комбинирланган таблеткаларнинг сақланиш шароити ва яроқлилик муддатини аниқлаш;

тавсия этилаётган таблеткаларни ишлаб чиқаришга ва тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат олиш учун меъёрий ҳужжатларни тайёрлаш ҳамда ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасаси (аввал «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва

тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК)га тақдим этиш.

Тадқиқот объекти сифатида замбуруғларга қарши - флуконазол, оғрик қолдирувчи, яллиғланишга қарши - ибупрофен, антибактериал таъсирга эга - фуразолидон субстанциялари ҳамда улар асосида таркиб ва технологияси ишлаб чиқариладиган монофаол ва комбинирланган таблетка дори шакллари олинган.

Тадқиқот предмети замбуруғларга қарши таъсирга эга монофаол ва комбинирланган таблеткаларнинг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишнинг асосий мезонларини аниқлаш, сифат меъёрларини ишлаб чиқиш ҳамда яроқлилиқ муддати ва сақлаш шароитини белгилашдан иборат.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотларда дастлабки хомашёларнинг технологик хоссалари физик-кимёвий усуллардан фойдаланиб ўрганилди. Тавсия этилаётган таблеткаларнинг миқдорий таҳлили физикавий (спектрофотометрик), физик-кимёвий (юқори самарали суюқлик хроматографияси) усулларда; парчаланувчанлиги, эришини аниқлаш биофармацевтик («айланма кажава» асбоби ва лаборатория идентификаторлари) таҳлил усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор антифунгал таъсирга эга, таркибида флуконазол, ибупрофен ва фуразолидон сақлаган комбинирланган таблетка таркиби илмий асосланган ҳамда оптимал технологияси ишлаб чиқилган;

флуконазол сақлаган комбинирланган таблетка дори шаклидаги препаратнинг сифат ва миқдор кўрсаткичлари текширилиб, меъёрлари аниқланган;

антифунгал таъсирга эга монофаол таблеткалар технологиясини маҳаллийлаштириш мақсадида ёрдамчи моддалар сони ва миқдори камайтирилган, бунда сифат кўрсаткичлари талаб даражасида қолгани исботланган;

илк бор «Флуказол» ва «Фурфензол» таблеткаларини биофармацевтик нуқтаи назардан *in vitro* усули ёрдамида баҳолаш учун “Эриш” тестини ўтказиш шароитлари аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

«Флуказол» ва «Фурфензол» таблеткаларининг сақланиш шароити ва яроқлилиқ муддатлари аниқланган;

монофаол ва комбинирланган таблеткаларида қўлланилган флуконазол фаол субстанциясининг юқори бўлган нам ютиш хусусияти танлаб олинган таркибларда камайтгани исботланган;

комбинирланган таблеткаларнинг яллиғланишга қарши специфик фаоллиги солиштирма препарат «Ибупрофен»дан кам эмаслиги, микробларга қарши таъсири эса «Фуразолидон» ва «Флуконазол» препаратларидан юқори эканлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиқ даражаси замонавий физик-кимёвий, технологик,

биофармацевтик, фармакологик ва статистик усулларида фойдаланилганлиги, шунингдек, уларни саноат шароитида синовдан ўтказилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти таркиби ва технологияси такомиллаштирилган антифунгал таъсирга эга «Флуказол» таблеткаларининг биофаоллиги солиштира препаратдан кам эмаслиги ва илк бор тавсия этилаётган комбинирланган «Фурфензол» таблеткаларининг муайян таркиби ва технологияси ишлаб чиқилганлиги, ҳар икки дори воситаси учун сифат меъёрлари белгиланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «САМО» МЧЖ билан ҳамкорликда «Флуказол» таблеткаларининг меъёрий ҳужжатлари ишлаб чиқилганлиги ва ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланиб, антифунгал таъсирга эга маҳаллий корхоналарда ишлаб чиқарилаётган дориларнинг ассортиментини кенгайтишига хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Замбуруғга қарши таблеткалар технологиясини ишлаб чиқишнинг фармакотехнологик аспектларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Флуказол» таблеткаси учун корхона фармакопоя мақоласи ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланган (КФМ 42Уз-15745533-3684-2019) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома №DV/M 02738/08/19). Мазкур корхона фармакопоя мақоласининг тасдиқланиши антифунгал таъсирга эга дори препаратни маҳаллий фармацевтика корхонасида ишлаб чиқариш имконини берган;

ўтказилган клиник олди синовлар натижасида «Фурфензол» таблеткаларининг фаоллиги исботланган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-З/280-сон хати). Натижада ишончли антифунгал таъсирга эга зарарсиз дори препаратларини ишлаб чиқариш имконини берган;

«Флуказол» таблеткаси учун тажриба-саноат регламенти «САМО» МЧЖ билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (ОПР 2183442-06-20). Мазкур ҳужжатнинг тасдиқланиши натижасида антифунгал дори препарати учун меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқиш ва рўйхатга олишни таъминлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та халқаро ва 2 та республика илмий - амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 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 7 та мақола, жумладан 6 таси республика ва

1 таси ҳорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 114 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

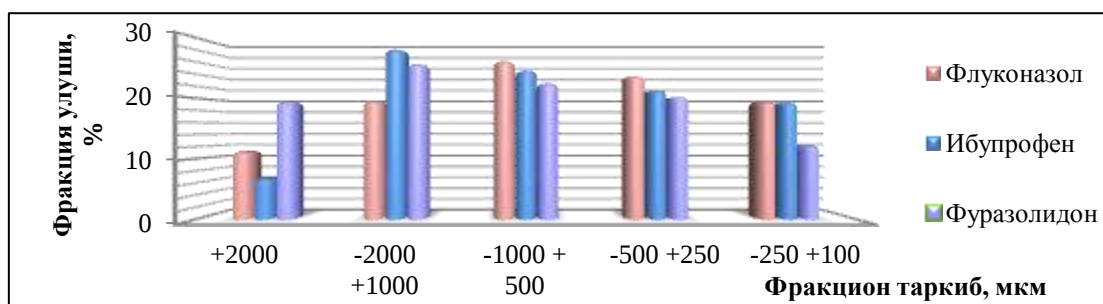
Кириш қисмида танланган мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотларнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлар тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, муаммонинг ўрганилганлик даражаси, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва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

Диссертациянинг **«Дори препаратларини яратиш ва такомиллаштиришнинг замонавий концепцияси»** деб номланган биринчи бобида антифунгал препаратлар яратиш муаммоларига илмий ёндошув, замбуруғга қарши қўлланиладиган дори воситаларининг бугунги кундаги ҳолати ва ишлаб чиқариш истикболлари, флуконазол асосидаги препаратларнинг амалиётда қўлланилиши, комбинирланган дори шакллари яратиш муаммолари ҳақидаги адабиётлар таҳлили келтирилган.

Диссертациянинг иккинчи боби **«Тадқиқотларда қўлланилган дастлабки хомашёлар, материаллар ва таҳлил усуллари»** деб номланиб, тадқиқотларда қўлланилган объектлар, асбоб ускуналар, таҳлил усуллари, «Флуказол» ва «Фурфензол» таблеткалари таркибидаги таъсир этувчи моддалар миқдорини аниқлаш, Ўзбекистон Республикаси маҳаллий фармацевтик бозоридаги антифунгал препаратларнинг ўрни ва ишлаб чиқарилиши ҳолати таҳлили келтирилган.

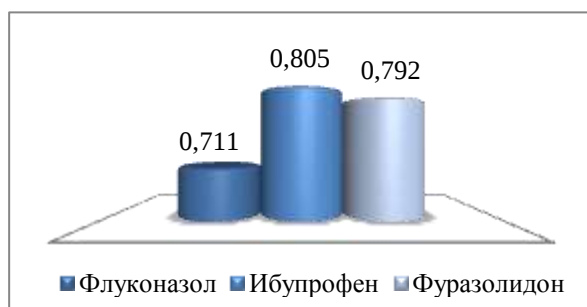
Диссертациянинг учинчи боби **«Флуказол» ва «Фурфензол» таблеткаларини технологиясини ишлаб чиқиш борасидаги тадқиқотлар»** деб номланиб, «Флуказол» таблеткаларини таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш мезонларинининг илмий асосларини ўрганиш ҳамда тавсия этилаётган монофаол таркибли таблетканинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш борасидаги тадқиқотлар натижалари келтирилган. Ушбу бўлимда шартли номланган «Флуказол» ва «Фурфензол» таблеткаларининг таркиб ва технологиясини ишлаб чиқиш мақсадида субстанцияларнинг технологик хоссаларидан фракцион таркиб, сочилма зичлиги, сочилувчанлиги, табиий оғиш бурчаги, зичланиш коэффиценти, қолдиқ намлик каби хоссалари ўрганилди.

Тадқиқотлар натижаларидан келиб чиқиб флуконазол ва ибупрофен субстанциясининг асосий қисми (мос равишда 26,19% ва 28,59%) -1000 +500 мкм фракцияга, шунингдек, фуразолидон субстанциясининг энг катта қисми (27,70%) -2000+1000 мкм фракцияга тўғри келгани аниқланди.

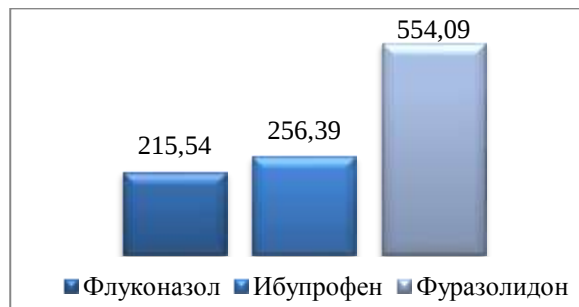


1-расм. Субстанцияларнинг фракцион таркибини ўрганиш натижалари

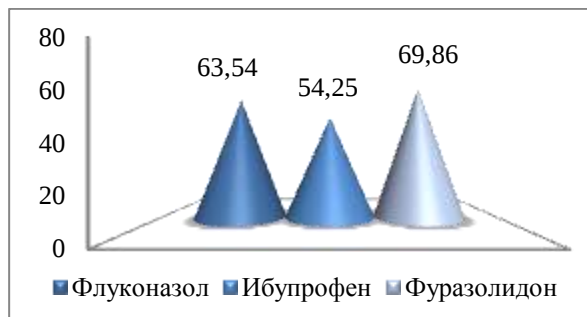
Дастлабки хомашёларнинг қолган технологик хоссаларини ўрганиш натижалари 2-расмда келтирилди.



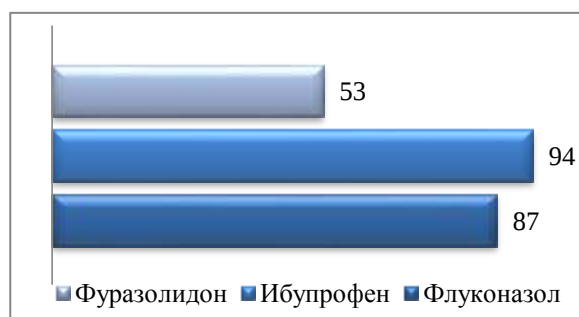
Сочилувчанлик, 10^{-3} кг/с



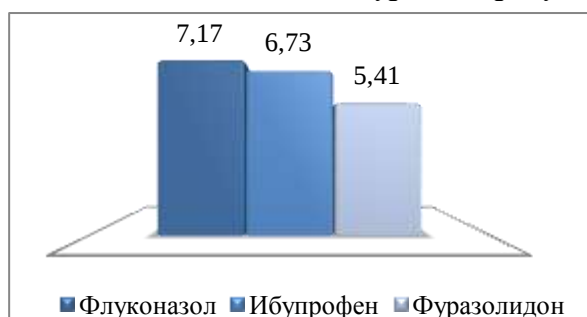
Сочилма зичлик, кг/м³



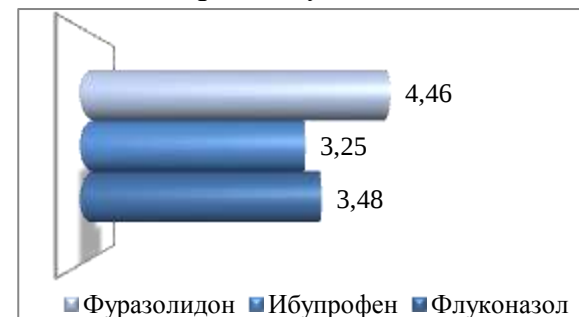
Табиий оғиш бурчаги, градус



Прессланувчанлик, Н



Зичланиш коэффициенти



Қолдиқ намлик, %

2-расм. Субстанцияларнинг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

Прессланувчанлик кўрсаткилари эса ўртача 78 Н, зичланиш коэффициенти ўртача 6,44 ва қолдиқ намлик кўрсаткичлари ўртача 3,73% намоён қилгани тадқиқотларда аниқланди. Навбатдаги тадқиқотлар танлаб олинган объектларнинг механик аралашмаларини технологик хоссаларини қиёсий ўрганишга қаратилди (1- жадвал).

**Тадқиқот объекти ва улар аралашмасининг технологик
кўрсаткичларини қиёсий ўрганиш натижалари**

Ўрганилган технологик хоссалар	Ўрганилган объектлар			
	Субстанциялар			<i>Флуконазол + Ибупрофен + Фуразолидон аралашмаси</i>
	Флуконазол	Ибупрофен	Фуразолидон	
Сочилувчанлик, 10^{-3} кг/с	0,711	0,805	0,792	0,834
Сочилма зичлик, кг/м^{-3}	215,54	256,39	554,09	422,78
Табиий оғиш бурчаги, градус	63,54	54,25	69,86	65,49

Олинган натижалар субстанциялар уларнинг механик аралашмасининг технологик хоссалари қисман ўзгарганлигини кўрсатди.

Субстанцияларнинг нам ютиш кинетикаси С.А. Носовицкая ва ҳаммуалифлар томонидан таклиф этилган усулда ўрганилди. Тадқиқотнинг биринчи кунда эксикаторларга қўйилган намуналарда нисбий намлик 58% бўлганда 3,09 - 4,98% оралиғида, 79% бўлганда 5,65-3,67% оралиғида, 90% бўлганда 5,98 -7,84% ва 100% нисбий намлик сақлаган шароитда нам ютиш кўрсаткичлари кўтарилиб 10,56 - 14,45% ни ташкил қилгани кузатилди. Тадқиқотларнинг биринчи уч кунда ўрганилаётган иккита субстанция (флуконазол ва ибупрофен) ташқи кўриниши ўзгармасдан сочилувчанлиги сақлаб қолган. Фуразолидонда эса, заррачалар бир - бирига ёпишиб қуйқасимон массага айлангани кузатилди. Унинг нам ютиш кўрсаткичлари эса 25,95-34,93% оралиғини кўрсатди.

Субстанциялар аралашмаларининг нам ютиш кинетикасини ўрганиш натижалари намлик 58% 3,94-15,96%, намлик 79% бўлганида 4,11- 16,99%, 90% намлик сақлаган муҳитда 6,98-25,78% ҳамда 100% намлик шароитида 12,93-30,87 % оралиғидаги кўрсаткичларни намоён қилгани кузатилди.

Тадқиқотлар учун танлаб олинган намловчи моддаларнинг парчаланишга (барча тавсия этилаётган таркиблар учун кўрсаткичлар ўртача олинди) таъсирини ўрганиш натижалари 3- расмда келтирилди.

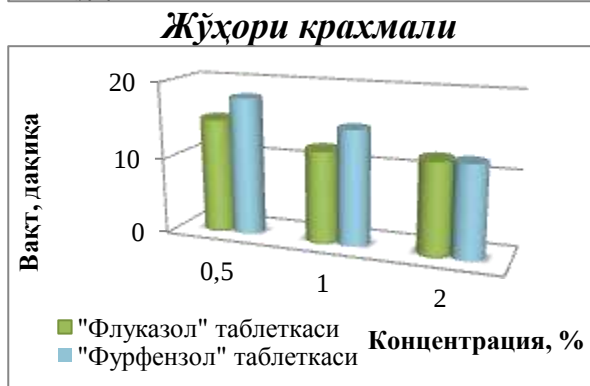
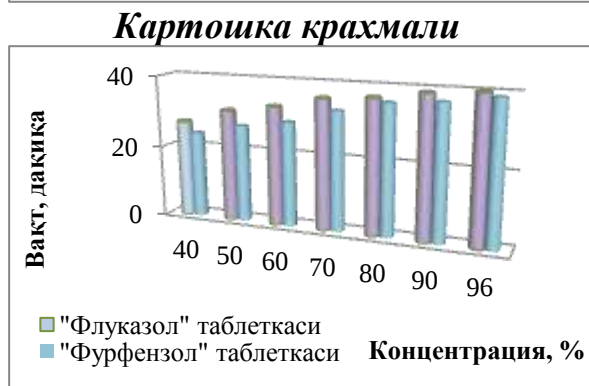
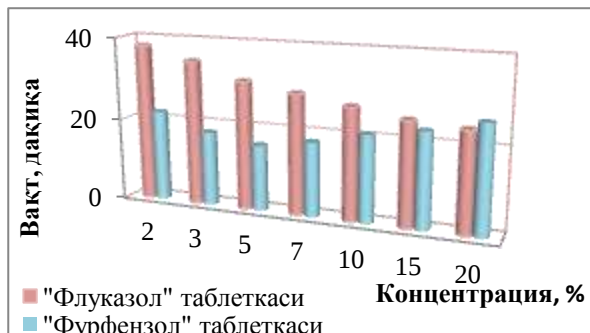
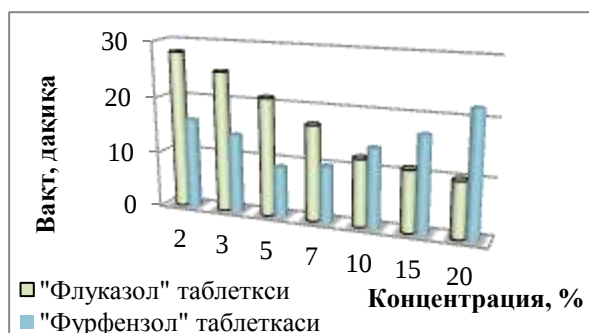
3-расмда келтирилган тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб, талаб даражасидаги кўрсаткичлар алоҳида ўрганилиб «Флуказол» таблеткаларнинг сақланиш даврини ҳам ҳисобга олиб бир нечта намловчи моддалар билан масса намланганда ижобий кўрсаткичлар олинганини эътиборга олиниб улар комплексидан фойдаланишга қарор қилинди ва кейинги тадқиқотлар учун массани намлашда картошка крахмалининг 10% эритмасидан ва повидоннинг 2% эритмаси биргаликда фойдаланиш муайян деб қабул қилинди.

2-жадвалда тадқиқотларда бир - бирига яқин ва ижобий технологик кўрсаткичлар намоён қилган таркиблар келтирилди.

Нам донаторлаш усулида «Флуказол» ва «Фурфензол» таблеткалари учун тавсия этилаётган таркиблар

2-жадвал

Ингредиентлар	Таркиблар, г													
	«Флуказол» таблеткалари учун							«Фурфензол» таблеткалари учун						
	Ф - 1	Ф - 2	Ф - 3	Ф - 4	Ф - 5	Ф - 6	Ф - 7	Ф3 - 1	Ф3 - 2	Ф3 - 3	Ф3 - 4	Ф3 - 5	Ф3 - 6	Ф3 - 7
Флуконазол	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150
Ибупрофен								0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
Фуразолидон								0,075	0,075	0,075	0,075	0,075	0,075	0,075
Микрокристаллик целлюлоза	0,071	0,049	0,065	0,061	0,064	0,056	0,060		0,039	0,034			0,022	
Лактоза моногидрат	0,025		0,035			0,035	0,035	0,038			0,039			0,036
Глюкоза		0,045			0,035									
Сахароза				0,035				0,031			0,056			
Жўҳори крахмали		0,053			0,048									
Повидон						0,024					0,016	0,014	0,019	
Картошка крахмали	0,051		0,047	0,051		0,032	0,052	0,032		0,024	0,015		0,017	0,034
Магний стеарати	0,003			0,003			0,003	0,005			0,005	0,005	0,005	
Кальций стеарати			0,003		0,003	0,003			0,005	0,005				0,005
Аэросил										0,012			0,012	
Стеарин кислотаси		0,003												
Ўртача оғирлик, г	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
<i>Намловчи моддалар</i>														
Тозаланган сув														
Этил спирти							40%; 50%; 60%; 79%; 80%; 90%; 96%							
Картошка крахмали							2%; 3%; 5%; 7%; 10%; 15%; 20%							
Жўҳори крахмали							2%; 3%; 5%; 7%; 10%; 15%; 20%							



3-расм. Тадқиқотлар учун танлаб олинган намловчи моддаларнинг парчаланишга таъсирини ўрганиш натижалари (n=7)

«Фурфензол» таблеткаларининг парчаланиш вақти картошка крахмали билан намланган массада ижобий натижани бергани сабабли 5% крахмал эритмалари билан таблетка массалари намланиб таблеткалар олинди.

Олиб борилган тадқиқотлар натижасида «Флуказол» таблеткаси учун таркиб танланди ва амалдаги таркиб билан фарқи 3-жадвалда ва 4-жадвал «Фурфензол» таблеткасининг танлаб олинган таркиби келтирилди.

3-жадвал

Флуконазол асосидаги амалдаги ва таркиби такомиллаштирилган тавсия этилаётган таблеткаларининг таркиби

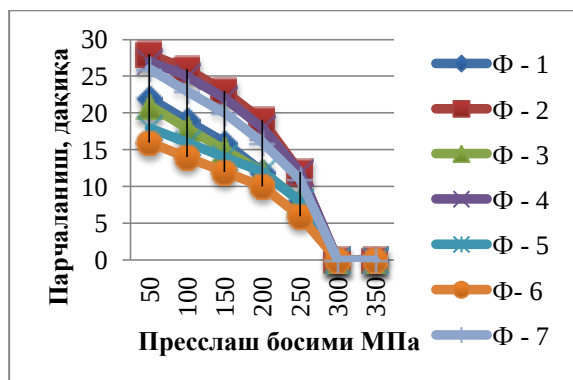
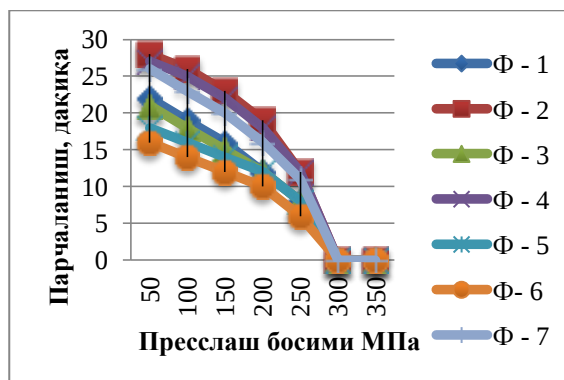
Препарат номи	
Амалдаги таркиб («Фуцис»)	Такомиллаштирилган таркиб («Флуказол»)
<i>Биофаол моддалар</i>	
Флуконазол	Флуконазол
<i>Ўлдирувчи ва корригент моддалар</i>	
Лактоза	Лактоза
Микрокристаллик целлюлоза	Микрокристаллик целлюлоза
<i>Намловчи моддалар</i>	
Натрий крахмал гликолят	Картошка крахмали
Повидон	Повидон
Натрий кроскармеллоза	
<i>Антифрикцион моддалар</i>	
Тальк	Кальций стеарати
Магний стеарат	
Ўртача оғирлик, г	
0,342	0,3

«Фурфензол» таблеткасининг тавсия этилаётган таркиби

<i>Ингредиентлар</i>	<i>Миқдори, г</i>	<i>Фоиз миқдори, %</i>
Флуконазол	0,150	30
Ибупрофен	0,200	40
Фуразолидон	0,075	15
Микрокристаллик целлюлоза	0,034	6,8
Картошка крахмали	0,024	4,8
Кальций стеарати	0,005	1
Аэросил	0,012	2,4
Ўртача оғирлик, г	0,5	100

Муайян пресслаш босимини танлаш мақсадида кўл прессида 50-350 МПа диапазон оралиғида тавсия этилаётган таркиблардан олинган таблетка массалари прессланди, ҳар иккала таблеткалар сифати ўрганилди (4-расм).

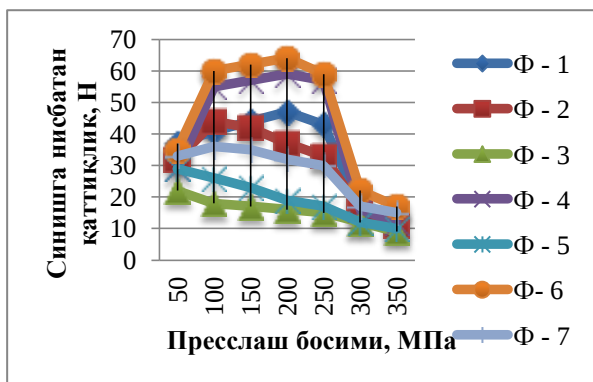
4-расмдан кўриниб турибдики, пресслаш босими «Флуказол» ва «Фурфензол» таблеткаларининг парчаланишига таъсир кўрсатади. Шу билан бирга тадқиқотларда пресслаш босими ортган сари «Флуказол» таблеткасининг парчаланиш дақиқаси камайиб борди. Пресслаш босими 100 МПа дан 200 МПа бўлганда парчаланиш дақиқаси мос равишда 12 дақиқадан 9 дақиқачага камайиб борди. Пресслаш босими 250 МПа бўлганда парчаланиш камайиб боргани аниқланди. 300-350 МПа пресслаш босимида таблеткалар прессланмасдан сочилиб кетгани кузатилди. «Фурфензол» таблеткаларида эса пресслаш босими ўзгача кўриниш намоён қилди.

**«Флуказол»****«Фурфензол»**

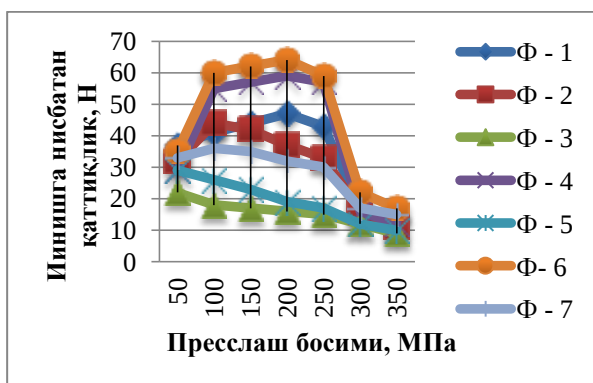
4-расм. Пресслаш босимнинг «Флуказол» ва «Фурфензол» таблеткаларининг парчаланишига таъсири

Пресслаш босими 50 МПа дан 200 МПа бўлганида таблетканинг парчаланиши пасайиб борди ва парчаланиш вақти 100-200 МПа оралиғида 8-12 дақиқани кўрсатди (Ф3-3).

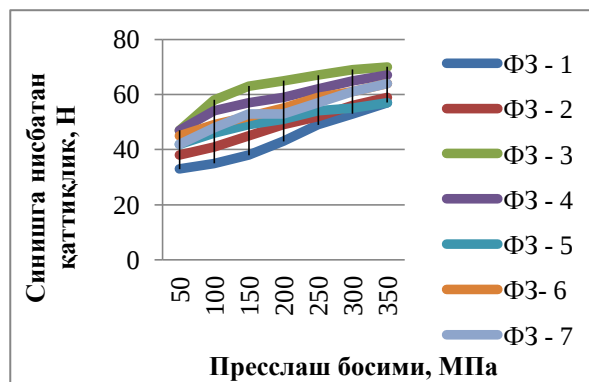
Тавсия этилаётган таблеткаларининг синишга нисбатан қаттиқлигига пресслаш босимини таъсирини ўрганиш натижалари 5-расмда келтирилди.



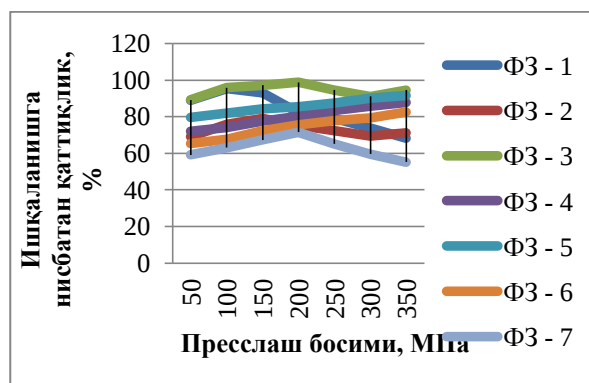
«Флуказол»



«Флуказол»



«Фурфензол»



«Фурфензол»

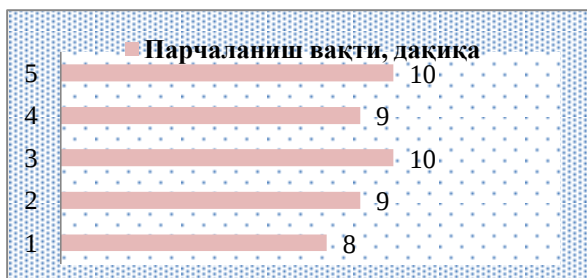
5-расм. Пресслаш босимнинг «Флуказол» ва «Фурфензол»
таблеткаларининг сифатига таъсири
ўрганиш натижалари

Тавсия этилаётган таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларини баҳолаш билан тадқиқотлар давом этди.

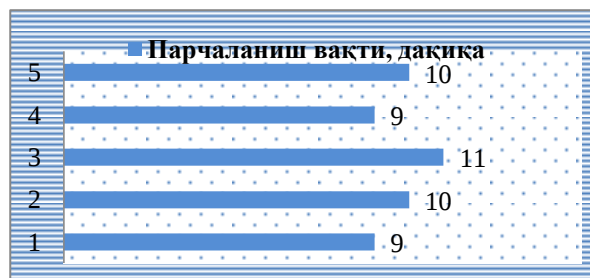
Тавсия этилаётган таркиб ва технологияда олинган таблеткаларнинг ташқи кўриниши қуролланмаган кўзда ўрганилганда таблеткаларнинг цилиндрсимон, оч лимон ёки оқиш рангда эканлиги ва ўзига хос ҳидга эканлиги аниқланди.

Ўртача оғирлик ва ундан четланиш кўрсаткичлари ўртача 0,299 - 0,301г эканлиги ҳамда таблеткалар диаметрининг баландлигига нисбати кўрсаткичлари ижобий эканлиги, ўртача олганда 36-37% эканлиги ва меъёр талабларига жавоб беришлиги кузатилди. Таблеткаларнинг энг асосий сифатини баҳоловчи кўрсаткичлари билан бирга уларнинг парчаланиш вақти, синишга ҳамда ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги бўлиб, бу кўрсаткичлар кейинги босқич сифат кўрсаткичларига тўғридан-тўғри таъсир кўрсатади.

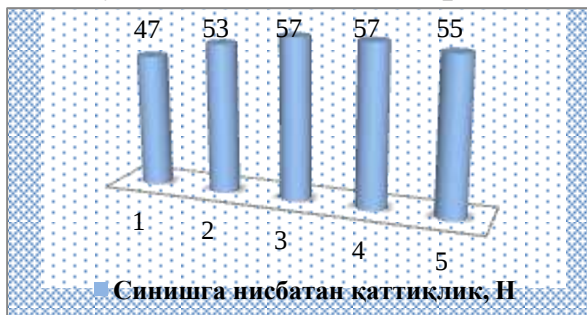
Тавсия этилаётган таблеткаларнинг парчаланиши ва синишга ҳамда ишқаланишга нисбатан сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари 6-расмда келтирилди.



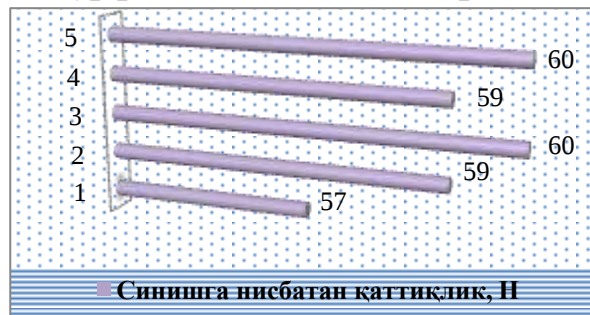
«Флуказол» таблеткалари



«Фурфензол» таблеткалари



«Флуказол» таблеткалари



«Фурфензол» таблеткалари



«Флуказол» таблеткалари

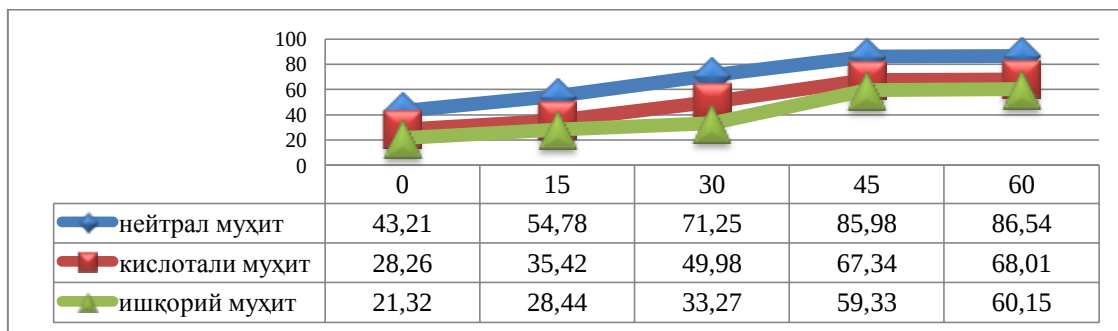


«Фурфензол» таблеткалари

6-расм. Таблеткаларининг парчаланиши ва синишга ҳамда ишқаланишга нисбатан сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

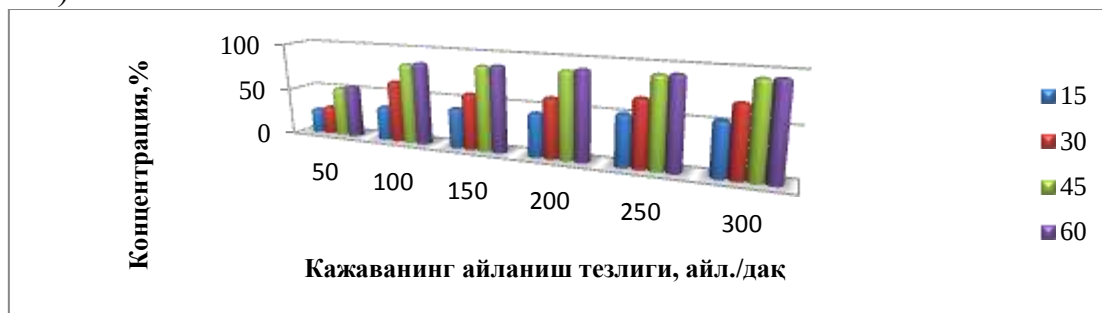
Диссертациянинг тўртинчи боби «Тавсия этилаётган препаратларнинг биосамарадорлигини ўрганиш борасидаги тадқиқотлар» деб номланиб тавсия этилаётган таблеткаларининг биосамарадорлигини аниқлаш бўйича тадқиқот натижалари келтирилди.

7-расмда эритувчи муҳитнинг «Флуказол» таблеткаларини эришига кўрсатган таъсири ўрганилгани натижалари келтирилди.



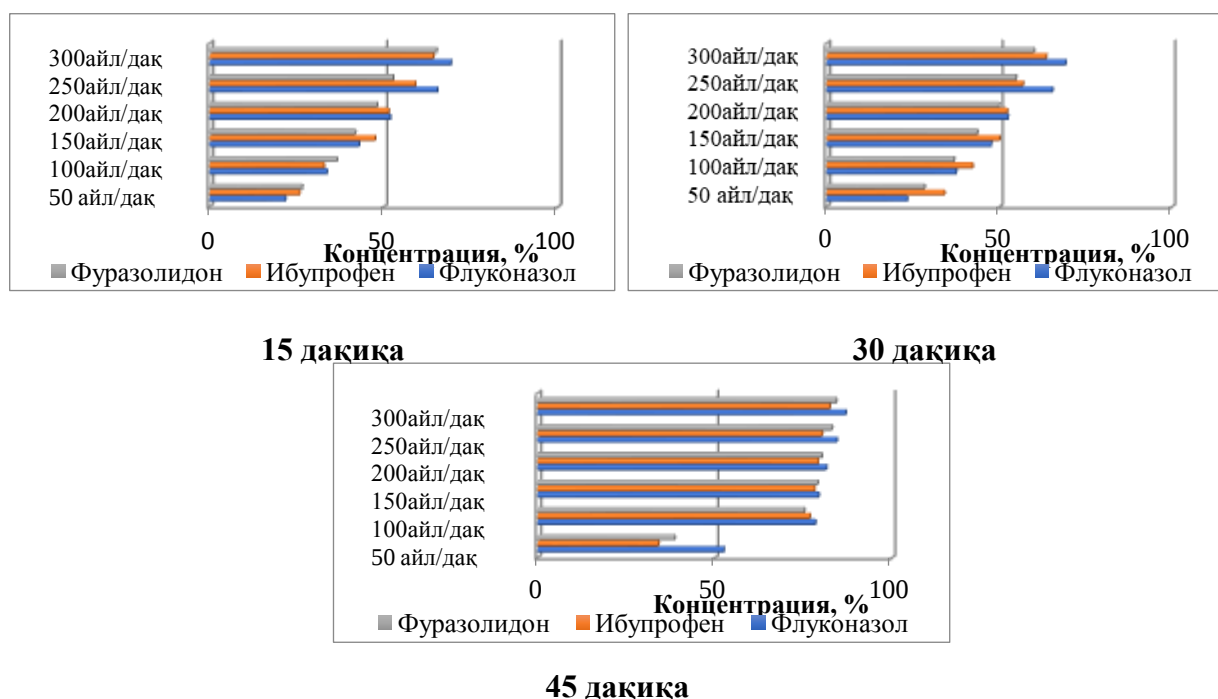
7-расм. Эритувчи муҳитнинг «Флуказол» таблеткаларини эришига кўрсатган таъсири ўрганиш натижалари

«Флуказол» таблеткалари биофаол моддасининг ажралиб чиқишига «кажава»нинг айланиш тезлиги таъсирини ўрганиш натижалари келтирилди (8-расм).



8-расм. «Флуказол» таблеткалари биофаол моддасининг ажралиб чиқишига «кажава» айланиш тезлигининг таъсирини ўрганиш

«Фурфензол» таблеткалари биофаол моддаларнинг ажралиб чиқишига «кажава» нинг айланиш тезлиги таъсирини ўрганиш натижалари (9-расм)



9 - расм. «Фурфензол» таблеткалари биофаол моддаларнинг ажралиб чиқишига рН муҳитининг таъсирини ўрганиш натижалари

Тадқиқотлар 3 та муҳитда ўрганилиб ҳар иккала таблеткалар учун эритувчи муҳит 1000 мл ҳамда муҳит нейтрал муайян деб топилди. шунингдек «айланма кажава»нинг тезлиги 100 айл./дақ. деб белгилаб кейинги тадқиқотлар учун танлаб олинди.

«Фурфензол» таблеткалари таркибидан эритувчи муҳитларга биофаол моддаларнинг ажралиб чиқиши тезлигини ўрганиш натижалари 5 -жадвалда келтирилди.

Диссертациянинг бешинчи боби «Тавсия этилаётган таблеткаларнинг сақлаш шароити ва яроқлилиқ муддатларини аниқлаш» деб номланиб

«Флуказол» ва «Фурфензол» таблеткаларининг сақлаш шароитини ва яроқлилиқ муддатини белгилаш бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари келтирилди. Тадқиқотлар табиий шароитда $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ ҳароратда ва «тезлаштирилган эскиртириш» усулларида ИК-42-2-82 вақтинчалик йўриқномаси асосида олиб борилди.

Тавсия этилаётган таблеткалар сифат ва миқдор кўрсаткичлари ўрганилиб бугунги кунда фармацевтика ишлаб чиқаришида кенг қўлланилаётган қуйида келтирилган 4 хил турдаги қадоқларга жойланди:

1-қадоқ: пластмасса қопқоқли (ТУ-64-2-250-75) рангсиз шиша идиш (ТУ-64-228-84);

2-қадоқ: пластмасса қопқоқли (ТУ-64-2-250-75) олов ранг шиша идиш (ОСТ 64-2-71-8);

3-қадоқ: контур-уячасиз усти полиэтилен билан ламинирланган қоғоздан тайёрланган қадоқ (ТУ13-7308001-477-85);

4-қадоқ: контур-уячали поливинилхлоридли (ЭП-73) ва алюминий фолгали (ТУ 48-21-270-78) қадоқлар.

«Флуказол» ва «Фурфензол» таблеткаларининг сақлаш шароити ва яроқлилигини табиий усулда ўрганиш натижалари тавсия этилаётган таркиб ва технологияда олинган таблеткаларнинг барча қадоқларда 2 ва 3 йил давомида талабга жавоб беришлигини кўрсатди. Пластмасса қопқоқли (ТУ-64-2-250-75) рангсиз шиша идиш (ТУ-64-228-84) идишга жойланган таблеткаларни сақлаш муддати мос равишда 2,5 ва 3,5 йилга келганида «Флуказол» ва «Фурфензол» таблеткаларининг парчаланиши 15-18 дақиқа оралиғида бўлиб талаб чегарасида ва мос равишда талабга жавоб бермаслигини кўрсатди. Силишга ва ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги бўйича ҳар иккала таблеткалар талабга жавоб бермади.

Худди шундай ҳолат пластмасса қопқоқли (ТУ-64-2-250-75) олов ранг шиша идиш (ОСТ 64-2-71-8) да ҳам кузатилди, яъни парчаланиш вақти 16-19 дақиқа оралиғида, силишга бўлган қаттиқлиги 33 – 35Н ва ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги 94,22- 93,71 % кўрсаткичга эга бўлиб талаб даражасида эмаслиги тадқиқотларда кузатилди.

Контур-уячасиз усти полиэтилен билан ламинирланган қоғоздан тайёрланган қадоқ (ТУ13-7308001-477-85) ҳамда контур-уячали поливинилхлоридли (ЭП-73) ва алюминий фольгали (ТУ 48-21-270-78) жойланган тавсия этилаётган «Флуказол» таблеткалар сақлаш муддатининг 2,5 йилига келиб парчаланиш кўрсаткичлари 15 дақиқа ва 17 дақиқа бўлиб талабга жавоб бермаслиги тадқиқотлар натижасида кузатилди.

Контур-уячасиз усти полиэтилен билан ламинирланган қоғоздан тайёрланган қадоқ ва контур -уячали поливинилхлоридли ва алюминий фолгали қадоқда инкубацион даврининг 3,5 йилига келиб «Фурфензол» таблеткаларининг парчаланиши, ишқаланишга нисбатан қаттиқлик кўрсаткичлари билан талабга жавоб бермагани, силишга нисбатан эса чегара меъёрида тургани кузатилди.

**«Фурфензол» таблеткалари таркибидан эритувчи мухитларга биофаол моддаларнинг
ажралиб чиқиши тезлигини ўрганиш натижалари**

Таркиблар		Вакт, дақиқа																	
		15			30			45			15			30			45		
		рН мухит																	
Ф3 - 1		нейтрал муҳитдаги (тозаланган сув) миқдори, %						кислотали муҳитдаги (0,1 Н НСІ эритмаси) миқдори, %						Ишқорий муҳитдаги (0,1 Н NaOH эритмаси) миқдори, %					
		ФЛ	ИН	ФН	ФЛ	ИН	ФН	ФЛ	ИН	ФН	ФЛ	ИН	ФН	ФЛ	ИН	ФН	ФЛ	ИН	ФН
Ф3 - 1	ФЛ	38,11	45,98	59,67	19,34	21,22	29,81	28,32	44,98	51,33									
	ИН	21,31	39,09	47,82	23,98	39,84	47,79	33,78	49,02	56,83									
	ФН	33,71	46,56	59,51	21,24	29,09	31,29	21,76	32,15	35,76									
Ф3 - 2	ФЛ	33,81	37,87	51,22	25,81	33,93	49,09	21,86	29,73	33,67									
	ИН	26,87	29,92	39,11	27,98	34,51	39,99	18,98	27,11	31,97									
	ФН	38,11	43,87	55,02	29,43	32,15	37,87	22,75	28,11	33,45									
Ф3 - 3	ФЛ	54,78	69,99	76,98	28,91	39,68	52,15	29,76	33,56	45,89									
	ИН	57,43	71,85	79,09	33,87	39,01	49,35	35,22	46,17	53,28									
	ФН	55,48	76,21	79,83	35,73	42,11	51,09	33,65	47,14	51,31									
Ф3 - 4	ФЛ	27,83	35,72	54,93	19,07	28,21	33,94	22,15	29,65	32,68									
	ИН	29,76	34,57	47,89	36,22	41,96	50,76	29,01	36,07	48,91									
	ФН	26,95	29,37	39,97	27,61	34,87	48,07	28,93	35,89	43,74									
Ф3 - 5	ФЛ	39,87	65,31	76,98	31,09	39,76	50,12	32,76	39,01	46,79									
	ИН	38,98	61,76	82,09	23,01	29,76	33,65	21,08	25,76	33,44									
	ФН	35,67	47,98	61,94	38,75	46,83	57,86	28,07	34,56	41,64									
Ф3 - 6	ФЛ	27,28	37,98	59,04	36,67	43,21	52,28	33,76	35,98	46,94									
	ИН	34,21	44,76	57,83	41,22	48,98	54,82	34,65	39,98	43,76									
	ФН	29,54	36,87	61,99	34,02	47,82	53,22	29,53	33,74	39,92									
Ф3 - 7	ФЛ	33,89	57,87	65,93	22,87	29,96	39,97	31,22	37,98	42,87									
	ИН	49,34	54,76	72,98	29,11	39,95	47,86	27,83	38,97	43,75									
	ФН	38,83	47,37	59,92	21,34	32,87	42,65	26,73	36,54	48,93									

Олиб борилган тадқиқотлар асосида тавсия этилаётган таблеткаларнинг сақлаш шароити ва турғунлигини табиий шароитда ва «тезлаштирилган эскиртириш» усулларида тадқиқот учун танлаб олинган қадоқларда ўрганиш натижалари асосида контур-уячасиз усти полиэтилен билан ламинирланган қоғоздан тайёрланган қадоқ ҳамда контур-уячали поливинилхлоридли ва алюминий фольгали қадоқларда «Флуказол» таблеткаларини сақлаш муддати 2 йил ва «Фурфензол» таблеткаларини сақлаш муддати 3 йил деб белгилаб олинди.

ХУЛОСАЛАР

1. Антифунгал препаратлар ҳақидаги расмий манбъалардан олинган маълумотлар асосида маҳаллий фармацевтика бозоридаги ҳолати таҳлил қилиниб, ушбу препаратлар асосан импорт эвазига бозорда мавжудлиги аниқланди. Шунингдек, ушбу препаратларга истеъмолчилар талабининг катталиги сабабли бу препаратларни янги технологияларини ишлаб чиқиш ва ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш долзарб эканлиги исботланди.

2. Дастлабки хомашёларнинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари ўрганилиб, улар асосида монофаол «Флуказол» ва комбинирланган «Фурфензол» таблеткаларининг таркиби ва технологияси илмий асосланиб, сифатига таъсир этувчи омиллар белгиланди.

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

4. Тавсия этилаётган таблеткаларнинг биофармацевтик хоссалари аниқланди. Бунда «Флуказол» ва «Фурфензол» таблеткалари учун «Эрувчанлик тести»ни ўтказиш шароитлари белгиланди. Ушбу таблетка шаклидаги дори воситаларнинг специфик фаоллиги солиштирма препаратдан кам эмаслиги ва уларнинг безарарлиги клиник олди тадқиқотлар натижасида исботланди.

5. Олиб борилган тадқиқотлар асосида тавсия этилаётган таблеткаларнинг сақлаш шароити ва турғунлигини табиий шароитда ва «тезлаштирилган эскиртириш» усулларида тадқиқот учун танлаб олинган қадоқларда ўрганиш натижалари асосида контур-уячасиз усти полиэтилен билан ламинирланган қоғоздан тайёрланган қадоқ ҳамда контур-уячали поливинилхлоридли ва алюминий фольгали қадоқларда «Флуказол» таблеткаларини сақлаш муддати 2 йил ва «Фурфензол» таблеткаларини сақлаш муддати 3 йил деб белгиланди.

6. «Флуказол» таблеткалари учун корхона фармакопоя мақоласи Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги ЎЗР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланди ва тиббиёт амалиётида фойдаланишга ва ишлаб чиқаришга руҳсат этилди.

«Фурфензол» таблеткаларинининг технологиялари ва таҳлил усуллари саноат миқёсида синовдан ўтказилди ва уларни саноатда ишлаб чиқариш техник шарт-шароити тайёрланиб, тасдиқланди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ШЕРОВА АДИБА БОТИР ҚИЗИ

**ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ
ТЕХНОЛОГИИ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ТАБЛЕТОК**

15.00.01 – технология лекарств

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

Ташкент – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2022.1.PhD/Far89.

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 Холида Маппановна

доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Олимов Незмат Каюмович

доктор фармацевтических наук, профессор

Миракилова Дилфуза Ботирали кизи

доктор фармацевтических наук

Ведущая организация:

Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится «6» мая 2024 года в 13⁰⁰ 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 52). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «19» апреля 2024 года.

(Реестр протокола рассылки № 52 от «19» апр. 2024 года).



К.С. Ризаев

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

Ё.С. Кариева

Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней, д.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. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый пятый человек на земле, то есть 20% населения, страдает грибковыми заболеваниями, которые относятся к кожным заболеваниям. Но эти данные не могут в полной мере отражать возникшее состояние, то есть многие люди не знают, что их заболевание — микоз, считают его косметическим дефектом. В связи с этим актуальным является рассмотрение антимикотических препаратов с биофармацевтической точки зрения, разработка технологии их новых видов комбинированных препаратов, создание нормативных документов оценивающих их качество.

В настоящее время в мировом масштабе проводятся научные исследования по разработке новых оригинальных лекарственных средств и дженериков, определению их терапевтической активности, доказательству их безопасности, разработке методов стандартизации и обеспечению их стабильности. В связи с этим особое внимание уделяется налаживанию промышленного производства комбинированных антимикотических препаратов, переводу лабораторных научных разработок в промышленные масштабы и локализации производства этих инновационных разработок.

В соответствии с реформами, реализуемыми в сфере фармацевтики в нашей республике достигнуты научные результаты в создании конкурентоспособных биоактивных, безвредных и стабильных лекарственных препаратов. В пункте 85 второго приложения стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы определены такие важные задачи, как «Увеличение объема производства продукции фармацевтической промышленности в 3 раза и доведение уровня предложения на местном рынке до 80%...».² В связи с этим большое значение имеют дальнейшее развитие отечественной фармацевтической промышленности в нашей республике, локализация производства оригинальных лекарственных средств, научные исследования для удовлетворения потребностей населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан № УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах», Постановлениями Президента Республики Узбекистан № ПП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», № ПП-4554 от 30 декабря 2019 года «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан» и связанными с данной деятельностью нормативно-правовыми актами.

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

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 разработке технологии таблетированных лекарственных форм, совершенствовании их технологий и внедрении 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.

В мировом масштабе особое место занимают научные исследования, проводимые такими ведущими учеными в области изучения фармакотехнологических свойств дженериков при лечении грибковых заболеваний, разработки и совершенствования их технологии, как Н.Г.Могильный, А.А.Савина, М.К.Булушева, Т.В.Автина, М.А.Джавахан, А.В.Давыдова, И.А.Копылова, J.Houst и другими.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием, посвященным разработке конкретного состава и технологии комбинированного лекарственного препарата в форме таблеток из лекарственного вещества с антимикотическим действием, совершенствованию существующей технологии моноактивных таблеток и изучению фармакотехнологических свойств рекомендуемых препаратов.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований Ташкентского фармацевтического института на тему «Разработка новых усовершенствованных технологий дженериков, внедряемых в практику».

Целью исследования является создание комбинированной таблетированной лекарственной формы препарата против грибковых заболеваний, совершенствование технологии моноактивных таблеток и определение их фармакотехнологических свойств.

Задачи исследования:

изучение физико-химических и технологических свойств исходного сырья, подбор состава и технологии моноактивных и комбинированных таблеток на их основе;

определение качественных и количественных показателей рекомендуемых моноактивных и комбинированных таблеток;

изучение биофармацевтических свойств моноактивных и комбинированных таблеток, полученных по рекомендуемому составу и технологии;

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

подготовка нормативных документов для получения разрешения на производство и применение рекомендуемых таблеток в медицинской

практике и их подача в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз.

В качестве **объекта исследования** выбраны субстанции: противогрибковая – флуконазол, обезболивающая, противовоспалительная – ибупрофен, антибактериальная – фуразолидон, а также разработанные на их основе состав и технология таблетированных и комбинированных таблетированных лекарственных форм.

Предметом исследования является определение основных критериев разработки состава и технологии моноактивных и комбинированных таблеток противогрибкового действия, разработка стандартов качества, а также определение срока годности и условий хранения.

Методы исследования. В ходе исследований технологические свойства исходного сырья изучены физико-химическими методами. Количественный анализ рекомендуемых таблеток проводили физическими (спектрофотометрия), физико-химическими (высокоэффективная жидкостная хроматография) методами; для определения распада, растворения применяли биофармацевтические (прибор «вращающаяся корзинка» и лабораторные идентификаторы) методы анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые научно обоснован состав и разработана оптимальная технология комбинированных таблеток противогрибкового действия, содержащих флуконазол, ибупрофен и фуразолидон;

исследованы качественные и количественные показатели комбинированного препарата в форме таблеток, содержащих флуконазол, установлены их нормы;

в целях локализации технологии моноактивных таблеток с противогрибковым действием сокращено количество вспомогательных веществ, при этом доказано, что качественные показатели остаются на требуемом уровне;

впервые определены условия проведения теста «Растворение» для оценки таблеток «Флуказол» и «Фурфензол» с точки зрения биофармации при помощи метода *in vitro*.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены условия хранения и сроки годности рекомендуемых таблеток «Флуказол» и «Фурфензол»;

доказано снижение высокой влагосорбционной активности субстанции флуконазола в предложенных составах разработанных моноактивных и комбинированных таблеток;

доказаны, что специфическая противовоспалительная активность комбинированных таблеток не уступает препарату сравнения «Ибупрофен», а его противомикробное действие выше, чем у препаратов «Фуразолидон» и «Флуконазол».

Достоверность результатов исследования. Уровень достоверности

полученных результатов объясняется использованием 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 фактом, что биоактивность таблеток «Флуказол» с улучшенным антимикотическим действием не уступает препарату сравнения, и разработан определенный состав и технология впервые рекомендуемых комбинированных таблеток «Фурфензол», а также установлены стандарты качества для обоих лекарственных средств.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что нормативная документация на таблетки «Флуказол» разработана совместно с ООО «SAMO» и утверждена в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» (ранее ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники») МЗ РУз, что способствует расширению ассортимента препаратов с антимикотическим действием, выпускаемых на отечественных предприятиях.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по определению фармакотехнологических аспектов разработки технологии противогрибковых таблеток:

подготовленная фармакопейная статья предприятия на таблетки «Флуказол» утверждена в Государственном учреждении «Центр безопасности фармацевтической продукции» (ФСП 42Уз-15745533-3684-2019) и разрешена к применению в медицине (удостоверение №DV/M 02738/08/19). Утверждение данной фармакопейной статьи предприятия позволило наладить производство лекарственного препарата с антимикотическим действием;

доказана активность таблеток «Фурфензол» в результате проведенных доклинических испытаний (письмо Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате это позволит производить безвредные лекарственные препараты с надежным антимикотическим действием;

совместно с ООО «SAMO» разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на таблетки «Флуказол» (ОПР 2183442-06-20). Утверждение данного документа предоставило возможность разработки и регистрации в установленном порядке нормативной документации для противогрибкового лекарственного средства.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждались на 6-ми международных и 2-х республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 7 статей опубликованы в научных

изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 6 научных статей опубликованы в республиканских журналах и 1 статья – в зарубежном журнале.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 114 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность выбранной темы, описываются цель и задачи исследования, объекты и предметы, показано соответствие приоритетным направлениям развития науки и техники республики, изложены уровень изученности проблемы, научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, представлены сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованные работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации **«Современная концепция создания и совершенствования лекарственных средств»** изложен научный подход к проблемам создания антимикотических препаратов, современное состояние и перспективы производства противогрибковых препаратов, практическое применение препаратов на основе флуконазола, а также анализ литературы по проблемам создания комбинированных лекарственных форм.

Во второй главе диссертации **«Исходное сырье, материалы и методы анализа, использованные в исследованиях»** описываются использованные в исследованиях объекты, оборудование, методы анализа, определение количества действующих веществ в таблетках «Флуказол» и «Фурфензол», анализ положения и состояния производства антимикотических препаратов на местном фармацевтическом рынке Республики Узбекистан.

В третьей главе диссертации **«Исследования по разработке технологии таблеток «Флуказол» и «Фурфензол»** представлены результаты исследований по изучению научной основы критериев разработки состава и технологии таблеток «Флуказол» и изучению показателей качества рекомендуемой моноактивной таблетки. В данном разделе с целью разработки состава и технологии условно названных таблеток «Флуказол» и «Фурфензол» изучены технологические свойства субстанций, такие как фракционное содержание, насыпная плотность, сыпучесть, естественный угол отклонения, коэффициент плотности, остаточная влажность.

По результатам исследований установлено, что основная часть субстанции флуконазола и ибупрофена (26,19 % и 28,59 %, соответственно) соответствует фракции -1000+500 мкм, а большая часть субстанции фуразолидона (27,70 %) соответствует фракции -2000+1000 мкм.

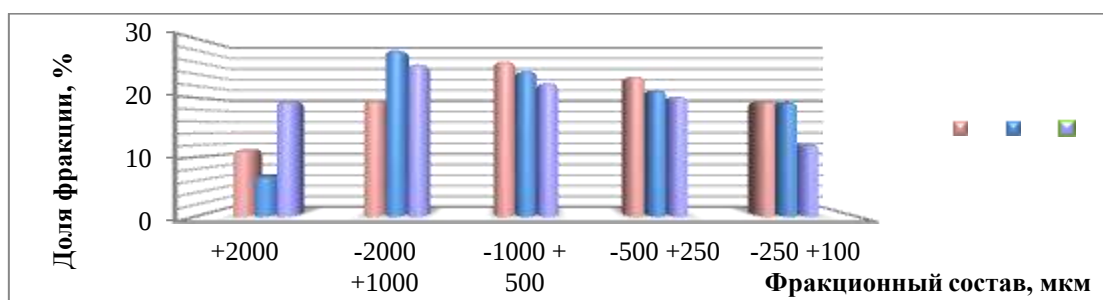
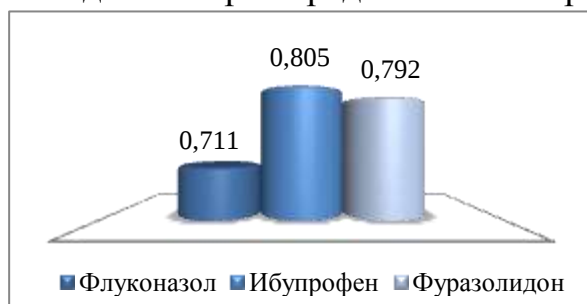
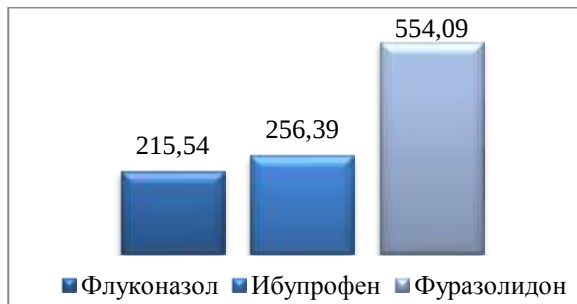


Рисунок 1. Результаты изучения фракционного состава субстанций

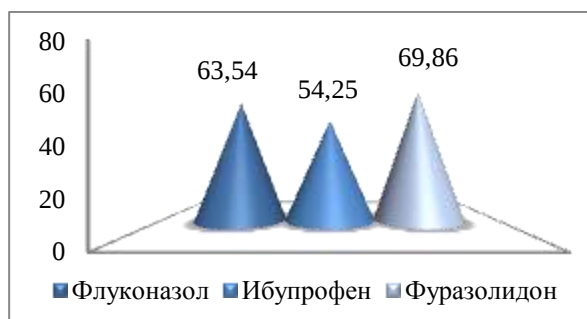
Результаты исследования остальных технологических свойств исходного сырья представлены на рис. 2.



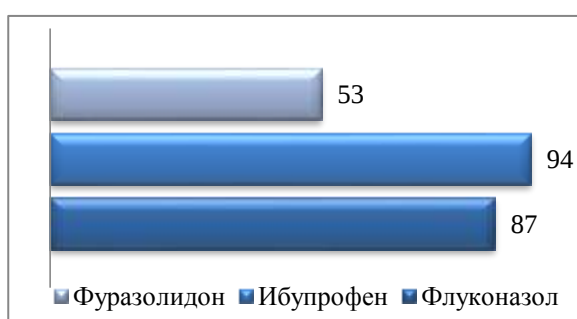
Сыпучесть, 10^{-3} кг/с



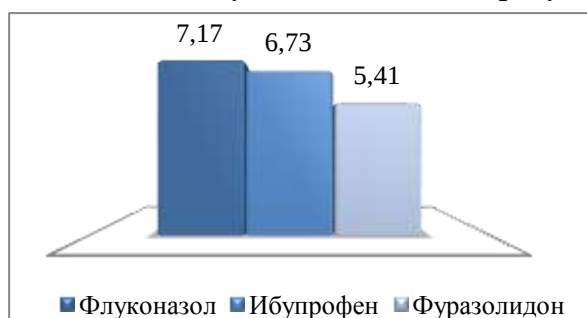
Насыпная плотность, кг/м³



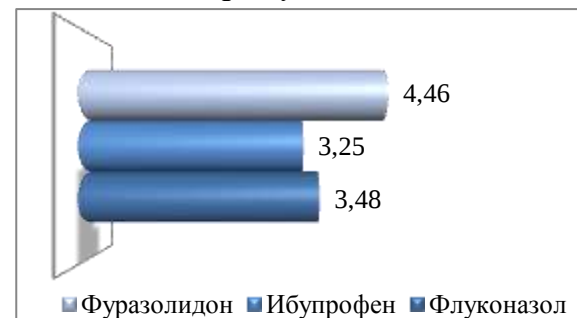
Естественный угол отклонения, градусы



Прессуемость, Н



Коэффициент плотности



Остаточная влажность, %

Рисунок 2. Результаты исследования технологических свойств субстанций

В ходе исследований обнаружено, что показатель прессуемости в среднем составляет 78 Н, коэффициент плотности в среднем составляет 6,44, а показатели остаточной влажности в среднем составляют 3,73%. Последующие исследования были направлены на сравнительное изучение технологических свойств механических смесей выбранных объектов (табл.1).

Результаты сравнительного исследования технологических показателей объектов исследования и их смеси

Изученные технологические свойства	Изучаемые объекты			
	Субстанции			Смесь Флуконазола+ Ибупрофена + Фуразолидона
	Флуконазол	Ибупрофен	Фуразолидон	
Сыпучесть, 10 ⁻³ кг/с	0,711	0,805	0,792	0,834
Насыпная плотность, кг/м ⁻³	215,54	256,39	554,09	422,78
Естественный угол отклонения, градусы	63,54	54,25	69,86	65,49

Полученные результаты показали, что технологические свойства веществ и их механической смеси частично изменились.

Кинетику влагопоглощения субстанций изучали по методу, предложенному С.А. Носовицкой и соавт. В первый день исследования, показатель влагопоглощения образцов, помещенных в эксикаторы, при относительной влажности 58 % находился в промежутке от 3,09 до 4,98 %, при 79 % - в промежутке от 5,65 до 3,67 %, при 90 % – в промежутке от 5,98 до 7,84 %, в условиях хранения при 100 % относительной влажности показатели влагопоглощения увеличились и составили 10,56 – 14,45 %. В течение первых трех дней исследования две исследуемые субстанции (флуконазол и ибупрофен) без изменения внешнего вида сохраняли сыпучесть. В случае с фуразолидоном наблюдалось слипание частиц и образование слипшейся массы. Его показатель влагопоглощения варьировался от 25,95 до 34,93 %.

В результате изучения кинетики влагопоглощения смесей субстанций при влажности 58 % данный показатель составил 3,94 – 15,96 %, при влажности 79% составил 4,11 – 16,99 %, при влажности среды 90 % составил 6,98 – 25,78 % и в условиях влажности 100 % составил 12,93 - 30,87 %.

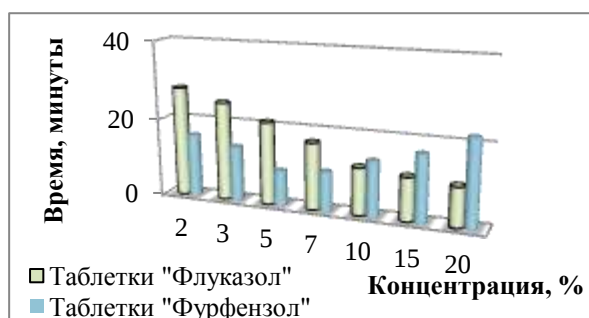
Результаты изучения влияния выбранных для исследования увлажняющих веществ на распадаемость (показатели для всех рекомендуемых составов усреднены) представлены на рисунке 3.

По результатам исследований, представленных на рисунке 3, необходимые показатели изучены отдельно с учетом срока годности таблеток «Флуказол», принимая во внимание, что получены положительные результаты при увлажнении массы несколькими увлажняющими веществами, было решено использовать их комплекс, а для дальнейших исследований было принято совместное применение 10% раствора картофельного крахмала и 2% раствора повидона для увлажнения массы.

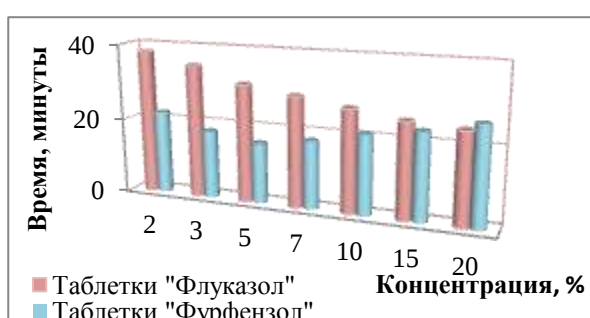
В таблице 2 представлены составы, показавшие в исследованиях схожие и положительные технологические показатели.

Рекомендуемые составы таблеток «Флуказол» и «Фурфензол» при методе влажного гранулирования

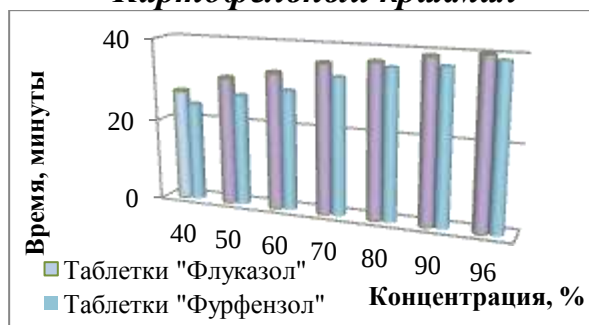
Ингредиенты	Составы, г													
	таблеток «Флуказол»							таблеток «Фурфензол»						
	Ф - 1	Ф - 2	Ф - 3	Ф - 4	Ф - 5	Ф - 6	Ф - 7	Ф3 - 1	Ф3 - 2	Ф3 - 3	Ф3 - 4	Ф3 - 5	Ф3 - 6	Ф3 - 7
Флуконазол	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150
Ибупрофен								0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
Фуразолидон								0,075	0,075	0,075	0,075	0,075	0,075	0,075
Микрокристаллическая целлюлоза	0,071	0,049	0,065	0,061	0,064	0,056	0,060		0,039	0,034			0,022	
Лактозы моногидрат	0,025		0,035			0,035	0,035	0,038			0,039			0,036
Глюкоза		0,045			0,035									
Сахароза				0,035				0,031			0,056			
Кукурузный крахмал		0,053			0,048									
Повидон						0,024					0,016	0,014	0,019	
Картофельный крахмал	0,051		0,047	0,051		0,032	0,052	0,032		0,024	0,015		0,017	0,034
Стеарат магния	0,003			0,003			0,003	0,005			0,005	0,005	0,005	
Стеарат кальция			0,003		0,003	0,003			0,005	0,005				0,005
Аэросил										0,012			0,012	
Стеариновая кислота		0,003												
Средний вес, г	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Увлажняющие вещества														
Вода очищенная														
Этиловый спирт							40%; 50%; 60%; 79%; 80%; 90%; 96%							
Картофельный крахмал							2%; 3% ; 5% ; 7% ; 10% ; 15% и 20%							
Кукурузный крахмал							2%; 3% ; 5% ; 7% ; 10% ; 15% и 20%							



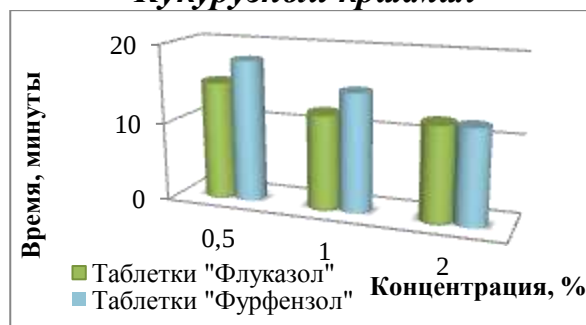
Картофельный крахмал



Кукурузный крахмал



Этиловый спирт



Повидон

Рисунок 3. Результаты изучения влияния выбранных для исследования увлажнителей на распадаемость (n=7)

Поскольку время распадаемости таблеток «Фурфензол» давало положительный результат в массе, увлажненной картофельным крахмалом, таблетки получали путем увлажнения массы таблеток 5 % раствором крахмала.

В результате проведенных исследований выбран состав для таблеток «Флуказол» и его отличие от имеющегося состава представлено в таблице 3, выбранный состав таблетки «Фурфензол» приведен в таблице 4.

Таблица 3

Имеющийся и улучшенный состав рекомендуемых таблеток на основе флуконазола

Название препарата	
Имеющийся состав («Фуцис»)	Улучшенный состав («Флуказол»)
<i>Биологически активные вещества</i>	
Флуконазол	Флуконазол
<i>Вспомогательные и корректирующие вещества</i>	
Лактоза	Лактоза
Микрокристаллическая целлюлоза	Микрокристаллическая целлюлоза
<i>Увлажняющие вещества</i>	
Натрия крахмал гликолят	Картофельный крахмал
Повидон	Повидон
Натрия кроскармеллоза	
<i>Антифрикционные вещества</i>	
Тальк	Стеарат кальция
Стеарат магния	
Средний вес, г	
0,342	0,3

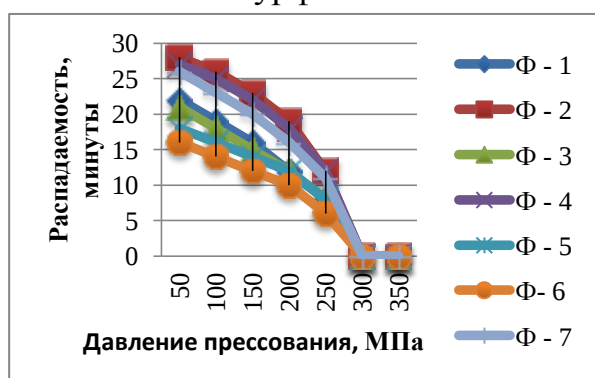
Таблица 4

Рекомендуемый состав таблеток «Фурфензол»

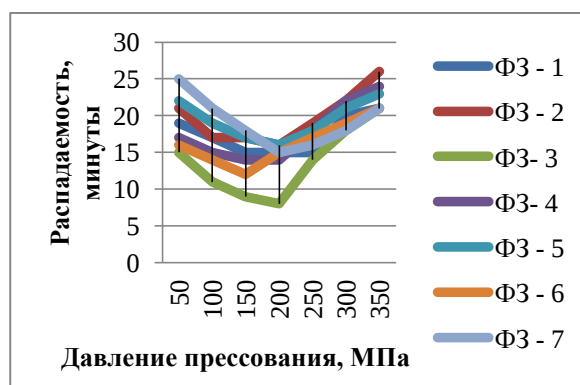
Ингредиенты	Количество, г	Процентное содержание, %
Флуконазол	0,150	30
Ибупрофен	0,200	40
Фуразолидон	0,075	15
Микrokристаллическая целлюлоза	0,034	6,8
Картофельный крахмал	0,024	4,8
Стеарат кальция	0,005	1
Аэросил	0,012	2,4
Средний вес, г	0,5	100

Для подбора определенного давления прессования таблеточные массы, полученные из рекомендованных составов, прессовали в ручном прессе в диапазоне 50-350 МПа и исследовали качество обеих таблеток (рис. 4).

На рисунке 4 показано, что давление прессования влияет на дезинтеграцию таблеток «Флуказола» и «Фурфензола». При этом по мере увеличения давления прессования в исследованиях время распадаемости таблетки «Флуказол» уменьшалось. При давлении прессования от 100 до 200 МПа время распадаемости уменьшалось с 12 минут до 9 минут, соответственно. Установлено, что распадаемость уменьшалась при давлении прессования 250 МПа. При давлении прессования 300-350 МПа наблюдалось разрушение таблеток без прессования. Давление прессования иначе повлияло на таблетки «Фурфензол».



«Флуказол»

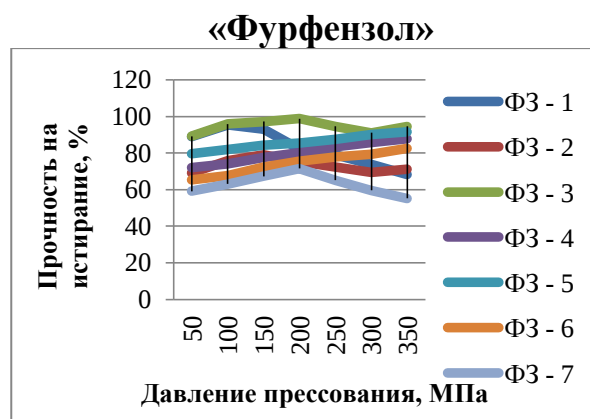
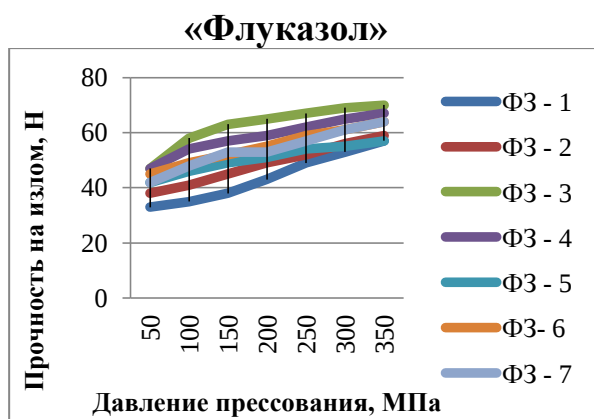
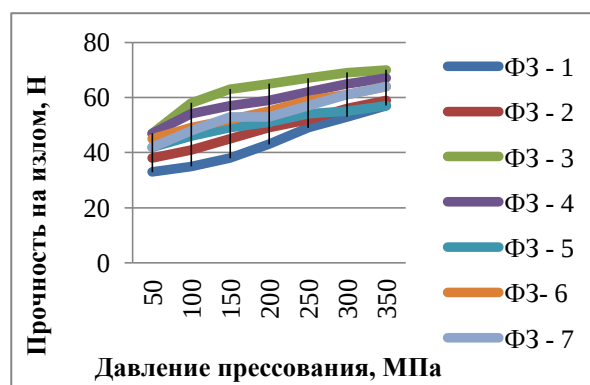
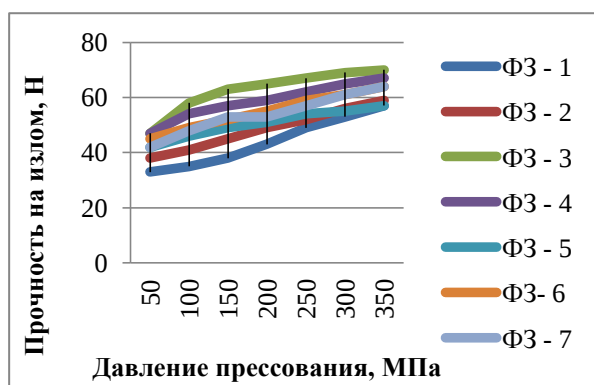


«Фурфензол»

Рисунок 4. Влияние давления прессования на распадаемость таблеток «Флуказол» и «Фурфензол»

Распадаемость таблеток уменьшалась при давлении прессования от 50 до 200 МПа, а время распадаемости составляло 8-12 минут в диапазоне 100-200 МПа (ФЗ-3).

Результаты исследования влияния давления прессования на прочность на излом рекомендуемых таблеток представлены на рисунке 5.



«Флуказол»

«Фурфензол»

Рисунок 5. Результаты исследования влияния давления прессования на качество таблеток «Флуказол» и «Фурфензол»

Исследования продолжились оценкой показателей качества рекомендованных таблеток.

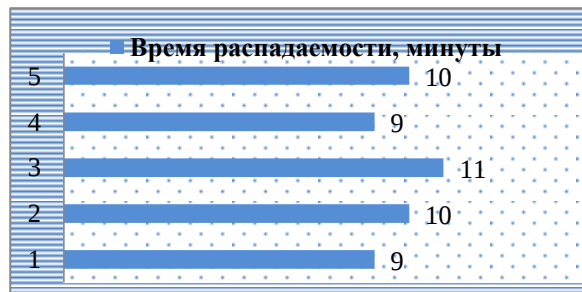
При изучении невооруженным глазом внешнего вида таблеток, полученных по рекомендуемому составу и технологии, установлено, что таблетки имеют цилиндрическую форму, светло желтого или беловатого цвета и имеют специфический запах.

Отмечено, что средний вес и отклонение от среднего веса составили в среднем 0,299–0,301 г, а также показатели соотношения диаметра таблетки и высоты положительные, в среднем 36–37 %, и соответствовали нормативным требованиям. Наряду с самыми основными показателями, оценивающими качество таблеток, такими как время распадаемости, прочность на излом и истирание, данные показатели оказывают непосредственное влияние на показатели качества следующего этапа.

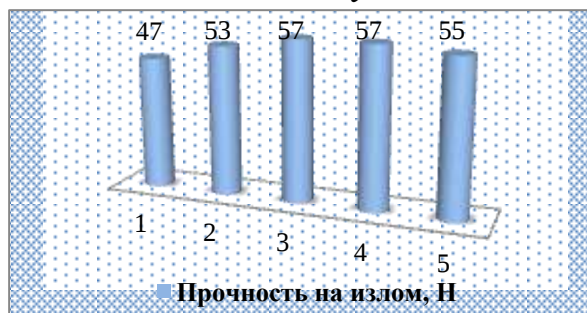
Результаты исследования качественных показателей рекомендуемых таблеток на распадаемость, прочность на излом и истирание представлены на рисунке 6.



Таблетки «Флуказол»



Таблетки «Фурфензол»



Таблетки «Флуказол»



Таблетки «Фурфензол»



Таблетки «Флуказол»



Таблетки «Фурфензол»

Рисунок 6. Результаты исследования показателей качества рекомендуемых таблеток на распадаемость, прочность на излом и истирание

В четвертой главе диссертации «Исследование по изучению биоэффективности рекомендуемых препаратов» представлены результаты исследования по определению биоэффективности рекомендуемых таблеток.

На рисунке 7 представлены результаты исследования влияния среды растворителя на растворение таблеток «Флуказол».

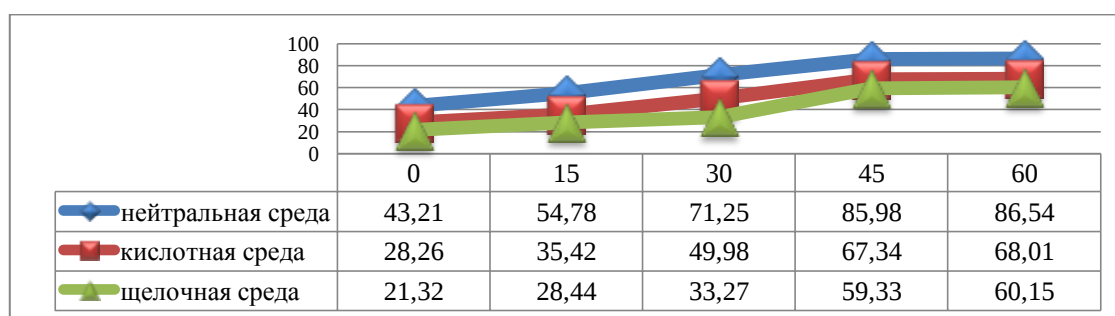


Рисунок 7. Результаты исследования влияния среды растворителя на растворение таблеток «Флуказол»

Представлены результаты исследования влияния скорости вращения «корзинки» на высвобождение биоактивного вещества таблеток «Флуказол» (рис. 8).

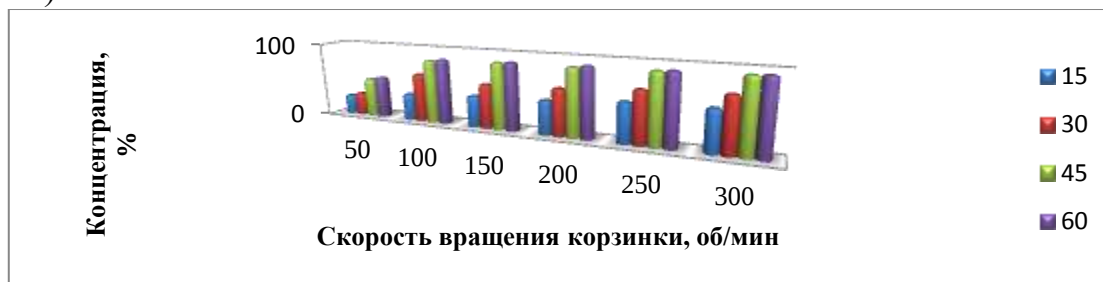


Рисунок 8. Исследование влияния скорости вращения «корзинки» на высвобождение биоактивного вещества таблеток «Флуказол»

Результаты исследования влияния скорости вращения «корзинки» на высвобождение биологически активных веществ из таблеток «Фурфензол» (рис. 9)

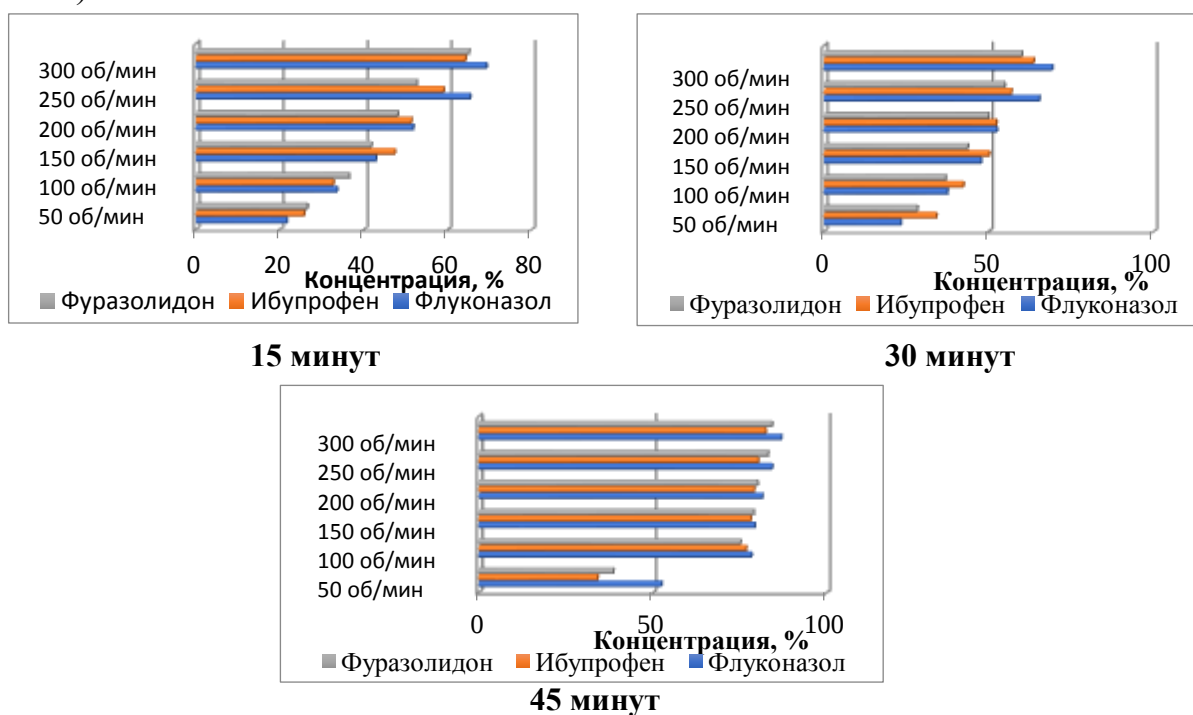


Рисунок 9. Результаты исследования влияния рН среды на высвобождение биологически активных веществ из таблеток «Фурфензол»

Исследования проводили в 3 средах, среда растворения для обеих таблеток определена как нейтральная и составила 1000 мл. Также скорость «вращающей корзинки» составила 100 об/мин. и выбрана для дальнейшего исследования.

Результаты исследования скорости выделения биологически активных веществ из состава таблеток «Фурфензол» в растворяющие среды представлены в таблице 5.

В пятой главе диссертации **«Определение условий хранения и сроков годности рекомендуемых таблеток»** представлены результаты исследований по определению условий хранения и срока годности таблеток «Флуказол» и «Фурфензол». Исследования проводились в естественных условиях при температуре $20 \pm 2^\circ\text{C}$ и методами «ускоренного старения» на основании временной инструкции ИК-42-2-82.

Рекомендованные таблетки изучались по качественным и количественным показателям и расфасовывались в 4 различных вида упаковки, которые сегодня широко используются в фармацевтическом производстве:

Упаковка 1: тара из бесцветного стекла (ТУ-64-228-84) с пластиковой крышкой (ТУ-64-2-250-75);

Упаковка 2: тара стеклянная оранжевого цвета (ОСТ 64-2-71-8) с пластиковой крышкой (ТУ-64-2-250-75);

Упаковка 3: упаковка из ламинированной полиэтиленом бумаги без контурных ячеек (ТУ13-7308001-477-85);

Упаковка 4: контурная ячейковая упаковка из поливинилхлорида (ЭП-73) и алюминиевой фольги (ТУ 48-21-270-78).

Результаты изучения условий хранения и срока годности таблеток «Флуказол» и «Фурфензол» в естественных условиях показали, что таблетки, полученные по рекомендованному составу и технологии, соответствуют требованиям в течение 2 и 3 лет во всех упаковках. Распадаемость таблеток «Флуказол» и «Фурфензол», помещенных в тару из бесцветного стекла (ТУ-64-228-84) с полиэтиленовой крышкой (ТУ-64-2-250-75), при достижении срока годности таблеток 2,5 и 3,5 лет, находится в диапазоне 15-18 минут, что является для таблеток «Флуказол» в пределах требований и не отвечает требованиям для таблеток «Фурфензол» соответственно. Обе таблетки не соответствовали требованиям по прочности на излом и истиранию.

В исследованиях аналогичная ситуация наблюдалась при использовании стеклянной тары оранжевого цвета (ОСТ 64-2-71-8) с пластиковой крышкой (ТУ-64-2-250-75), то есть время распадаемости находилось в диапазоне 16 - 19 минут, при прочности на излом 33-35 Н и прочности на истирание 94,22-93,71 %, что не соответствует требованиям.

В результате исследований отмечено, что распадаемость таблеток «Флуказол», помещенных в упаковку из ламинированной полиэтиленом бумаги без контурных ячеек (ТУ13-7308001-477-85) и в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлорида (ЭП-73) и алюминиевой фольги (ТУ 48-21-270-78), при достижении срока годности таблеток 2,5 года, составляет 15 минут и 17 минут, что не соответствует требованиям.

При достижении инкубационного периода 3,5 года таблетки «Фурфензол» в упаковке из ламинированной полиэтиленом бумаги без контурных ячеек и в контурной ячейковой упаковке из поливинилхлорида и алюминиевой фольги не соответствовали требованиям по показателям распадаемости, прочности на истирание, а по показателю прочность на излом находятся в пределах нормы.

**Результаты исследования скорости выделения биологически активных веществ из состава таблеток
«Фурфензол» в растворяющие среды**

Составы		Время, минуты																	
		15			30			45			15			30			45		
		рН среда																	
ФЗ3 - 1	ФЛ ИН ФН	Количество в нейтральной среде (вода очищенная), %			Количество в кислотной среде (раствор 0,1 Н НСl), %			Количество в щелочной среде (раствор 0,1 Н NaOH), %											
		38,11	45,98	59,67	19,34	21,22	29,81	28,32	44,98	51,33									
		21,31	39,09	47,82	23,98	39,84	47,79	33,78	49,02	56,83									
		33,71	46,56	59,51	21,24	29,09	31,29	21,76	32,15	35,76									
ФЗ3 - 2	ФЛ ИН ФН	33,81	37,87	51,22	25,81	33,93	49,09	21,86	29,73	33,67									
		26,87	29,92	39,11	27,98	34,51	39,99	18,98	27,11	31,97									
		38,11	43,87	55,02	29,43	32,15	37,87	22,75	28,11	33,45									
ФЗ3 - 3	ФЛ ИН ФН	54,78	69,99	76,98	28,91	39,68	52,15	29,76	33,56	45,89									
		57,43	71,85	79,09	33,87	39,01	49,35	35,22	46,17	53,28									
		55,48	76,21	79,83	35,73	42,11	51,09	33,65	47,14	51,31									
ФЗ3 - 4	ФЛ ИН ФН	27,83	35,72	54,93	19,07	28,21	33,94	22,15	29,65	32,68									
		29,76	34,57	47,89	36,22	41,96	50,76	29,01	36,07	48,91									
		26,95	29,37	39,97	27,61	34,87	48,07	28,93	35,89	43,74									
ФЗ3 - 5	ФЛ ИН ФН	39,87	65,31	76,98	31,09	39,76	50,12	32,76	39,01	46,79									
		38,98	61,76	82,09	23,01	29,76	33,65	21,08	25,76	33,44									
		35,67	47,98	61,94	38,75	46,83	57,86	28,07	34,56	41,64									
ФЗ3 - 6	ФЛ ИН ФН	27,28	37,98	59,04	36,67	43,21	52,28	33,76	35,98	46,94									
		34,21	44,76	57,83	41,22	48,98	54,82	34,65	39,98	43,76									
		29,54	36,87	61,99	34,02	47,82	53,22	29,53	33,74	39,92									
ФЗ3 - 7	ФЛ ИН ФН	33,89	57,87	65,93	22,87	29,96	39,97	31,2	37,98	42,87									
		49,34	54,76	72,98	29,11	39,95	47,86	27,83	38,97	43,75									
		38,83	47,37	59,92	21,34	32,87	42,65	26,73	36,54	48,93									

По результатам изучения условий хранения и стабильности рекомендованных таблеток в естественных условиях и методами «ускоренного старения» в выбранных для исследования упаковках, сроки годности таблеток «Флуказол» и таблеток «Фурфензол» в упаковке из ламинированной полиэтиленом бумаги без контурных ячеек и в контурной ячейковой упаковке из поливинилхлорида и алюминиевой фольги определены как 3 и 2 года соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основе информации, полученной из официальных источников о антимикотических препаратах, проанализирована ситуация на местном фармацевтическом рынке и установлено, что данные препараты в основном доступны на рынке за счет импорта. Также в связи с большим потребительским спросом на данные препараты доказана актуальность разработки новых технологий и локализации производства этих препаратов.

2. Изучив физико-химические и технологические свойства исходного сырья и на их основе научно обосновав состав и технологию моноактивных таблеток «Флуказол» и комбинированных таблеток «Фурфензол», определены факторы, влияющие на их качество.

3. Разработаны критерии оценки качественных и количественных показателей таблеток «Флуказол» и «Фурфензол» и предложено включить их в нормативную документацию.

4. Определены биофармацевтические свойства рекомендованных таблеток. Определены условия проведения «Теста на растворимость» таблеток «Флуказол» и «Фурфензол». По специфической активности эти препараты в форме таблеток не уступают аналогам, а их безопасность доказана в результате доклинических исследований.

5. По результатам изучения условий хранения и стабильности рекомендованных таблеток в естественных условиях и методом «ускоренного старения» в выбранных для исследования упаковках установлено, что в упаковке из ламинированной полиэтиленом бумаги без контурных ячеек и в контурной ячейковой упаковке из поливинилхлорида и алюминиевой фольги срок годности таблеток «Флуказол» 2 года и таблеток «Фурфензол» - 3 года.

6. Фармакопейная статья предприятия на таблетки «Флуказол» утверждена Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» Агентства по развитию фармацевтической деятельности при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан и разрешена к применению в медицинской практике и производству. Технологии и методы исследования таблеток «Фурфензол» апробированы в промышленных масштабах, подготовлены и утверждены технические условия на их промышленное производство.

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

SHEROVA ADIBA BOTIR QIZI

**PHARMACOTECHNOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT OF
ANTIFUNGAL TABLETS TECHNOLOGY**

15.00.01 – drugs technology

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

Tashkent – 2024

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been by the registered in the The Higher Supreme Attestation Commission of the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B2022.1.PhD/Far89

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

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

Scientific supervisor:

Yunusova Khalida Mannanovna
Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

Official opponents:

Olimov Nemat Kayumovich
Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

Mirakilova Dilfuza Botirali qizi
Doctor of Pharmaceutical Sciences

Leading organization:

Tashkent Institute of Chemical Technology

Defense will take place on "6" March 2024 at 13⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Tel.: ((+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№ 52). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Tel.: ((+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on "19" February 2024.
(Protocol at the register № 52 dated «19» February 2024).



K.S.Rizaev

Chairman of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, D.M.Sc.

E.S.Karieva

Scientific secretary of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, D.Pharm.Sc., professor

F.F.Urmanova

Chairman of Scientific seminar under Scientific Council on conferment of scientific degrees, D.Pharm.Sc., professor

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

The objective of the research. Anti-fungal - Fluconazole, analgesic, anti-inflammatory - Ibuprofen, antibacterial - Furazolidone substances, as well as tablet and combined tablet drug forms based on which the composition and technology are produced were selected.

The subject of the research. To determine the main criteria for the development of the composition and technology of monoactive and combined antifungal tablets, the development of quality standards, as well as the determination of shelf life and storage conditions.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, the composition of combined antifungal tablets containing fluconazole, ibuprofen and furazolidone has been scientifically substantiated and the optimal technology has been developed;

qualitative and quantitative indicators of the combined drug in the form of tablets containing fluconazole were studied, their standards were established;

in order to localize the technology of monoactive tablets with antifungal action, the number of excipients has been reduced, while it has been proven that quality indicators remain at the required level;

for the first time, the conditions for conducting the «Dissolution» test were determined to evaluate the tablets «Flukazol» and «Furfenzol» from the point of view of biopharmacy using the in vitro method.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained to determine the pharmacotechnological aspects of the development of antifungal tablet technology:

the article of the enterprise pharmacopoeia for the tablet «Flukazol» was approved by the State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Products and Medical Equipment (PAE 42Uz-15745533-3684-2019) and is allowed to be used in medicine (certificate No. DV/M 02738/08 /19). Approval of the pharmacopoeia article of this enterprise allowed the production of drugs with antifungal effect;

as a result of the conducted pre-clinical tests, the activity of «Furfenzol» tablets was proven (letter of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-3/280 of October 15, 2018). As a result, it made it possible to produce harmless medicinal preparations with reliable antifungal effect;

the pilot industrial regulation for «Flukazol» tablet was developed and approved in cooperation with LLC «SAMO» (PIR 2183442-06-20). The approval of this document provided the opportunity to develop and register, in accordance with the established procedure, regulatory documentation for an antifungal drug.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, a list of references and Appendices. The volume of the dissertation was 114 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Юнусова Х.М., Илхамова Н.Б., Шерова А.Б. Замбуруғга қарши таблеткаларнинг клиник олди синовларини ўтказиш борасидаги тадқиқотлар //Инфекция, иммунитет ва фармакология.–Тошкент-2022.-№3.- 125-128 б. (15.00.00., №6).

2. Юнусова Х.М., Илхамова Н.Б., Шерова А.Б. Маҳаллий фармацевтика бозорида замбуруғга қарши препаратлар таҳлили //Фармацевтика журналі.-Тошкент.-2022.-№1.- 34-38 б. (15.00.00., №2).

3. Yunusova Kh.M., Ilkhamova N.B., Sherova A.B. Research in the field of choosing the optimal composition and technology of Furfenzole tablets //Asian Journal of Pharmaceutical and Biological Research.-2022.-Vol. 11, Iss. 2. - P.374-385 (ISSN: 2231-2218, SJIF=4.465).

4. Юнусова Х.М., Шерова А.Б. «Флуказол» ва «Фурфензол» таблеткаларининг таркибини танлаш борасидаги тадқиқотлар //Фармацевтика журналі.-Тошкент.-2022.-№6.- 47-51 б. (15.00.00., №2).

5. Юнусова Х.М., Шерова А.Б. «Фурфензол» прессланадиган масса ва таблеткаларининг нам ютиш хоссаларини қиёсий ўрганиш //Фармация ва фармакология.- Тошкент- 2023.- №1(3).- 24-28 б.(28.02.2023 й., № 333/5).

6. Юнусова Х.М., Шерова А.Б. Замбуруғга қарши таблеткаларнинг микробга қарши таъсирини қиёсий ўрганиш //Инфекция, иммунитет и фармакология. –Тошкент- 2023.- № 1. - 273-276 б. (15.00.00., №6).

7. Юнусова Х.М., Шерова А.Б. Замбуруғга қарши тавсия этилаётган «Флуказол» ва «Фурфензол» таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини баҳолаш //Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси.-№1/2023.-32-35 б.(15.00.00., №4).

II бўлим (II часть; II part)

8. Юнусова Х.М., Шерова А.Б. Изучения технологических параметров объектов исследования при разработки таблеток «Флуказол» // Вестник ЮКМА. -2020 г. -№4(98). -С86-87.

9. Yunusova Kh.M., Ilkhamova N.B, Sherova A.B. Recommended biofarmatsevtic evaluation of flukozol tablets in vitro //International scientific conference: Development scientific thought of post-industrial society: modern discourse. (Vol.2), Dnipro, 2021.- P. 90-91.

10. Yunusova Kh.M., Ilkhamova N.B., Sherova A.B. The main criteria for choosing the composition and technology of tablets antifungal action //Сборник материалов XII Всероссийской научной конференции студентов и

аспирантов с международным участием «Молодая Фармация - потенциал будущего», Санкт-Петербург. -2022 г. -С. 950-953.

11. Юнусова Х.М., Шерова А.Б. Замбуруғга қарши таъсир кўрсатувчи Флукозол таблеткасининг сифатини баҳолаш// Ўзбекистонда илмий тадқиқотлар: даврий анжуманлар: №45.- Тошкент-2022. 7-8 б.

12. Юнусова Х.М., Шерова А.Б. Флукозол таблеткасини стандартлаш борасидаги тадқиқотлар //Ўзбекистонда илмий тадқиқотлар: даврий анжуманлар: №45. Тошкент-2022. 9-10 б.

13. Юнусова Х.М., Шерова А.Б. Тавсия этилаётган «Флуказол» таблеткасининг турғунлигини ўрганиш //«Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истикболлар» III халқаро илмий-амалий анжуман материаллари, Тошкент-2022 й.-164 б.

14. Юнусова Х.М., Шерова А.Б. Флуконазол фаол моддасининг таъсир механизмини ўрганиш //«Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истикболлар» III халқаро илмий-амалий анжуман материаллари:, Тошкент-2022. - 313-314 б.

15. Юнусова Х.М., Шерова А.Б. Комбинирланган «Фурфензол» таблеткасини турғунлигини ўрганиш // «Абу Али ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар» мавзусида халқаро илмий-амалий анжуман материаллари, Тошкент.-2023 й.- 78 б.

16. Юнусова Х.М., Шерова А.Б. «Фурфензол» таблетка массасининг пресслаш босимини танлаш борасидаги тадқиқотлар // «Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истикболлар» IV халқаро илмий-амалий анжумани материаллари, Тошкент-2023 й. - 57-58 б.

Avtoreferat «Farmatsevtika» jurnali tahririyatida tahrirdan o‘tkazilib,
o‘zbek, rus va ingliz tillaridagi matnlar o‘zaro muvofiqlashtirildi.

Bosmaxona litsenziyasi:



9338

Bichimi: 84x60 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman» garniturası.
Raqamli bosma usulda bosildi.
Shartli bosma tabogʻi: 2,75. Adadi 100 dona. Buyurtma № 10/24.

Guvohnoma № 851684.
«Tipograff» MCHJ bosmaxonasida chop etilgan.
Bosmaxona manzili: 100011, Toshkent sh., Beruniy koʻchasi, 83-uy.