

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ШЕРХАДЖАЕВА НОЗИМА НИГМАТУЛЛАЕВНА

**ҚИЗИЛМИЯ (GLYCYRRHIZA GLABRA L.) АСОСИДАГИ ТЕЗ
ЭРУВЧАН ТАБЛЕТКА ВА ГРАНУЛАЛАРНИНГ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ
ИШЛАБ ЧИҚИШ**

15.00.01 – дори технологияси

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

Тошкент – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Шерхаджаева Нозима Нигматуллаевна

Қизилмия (*Glycyrrhiza glabra L.*) асосидаги тез эрувчан таблетка ва гранулаларнинг технологиясини ишлаб чиқиш.....3

Шерхаджаева Нозима Нигматуллаевна

Разработка технологии быстрорастворимых таблеток и гранул на основе солодки голой (*Glycyrrhiza glabra L.*).....21

Sherkhadjayeva Nozima Nigmatullayevna

Development of technology for instant tablets and granules of licorice (*Glycyrrhiza glabra L.*).....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

ШЕРХАДЖАЕВА НОЗИМА НИГМАТУЛЛАЕВНА

**ҚИЗИЛМИЯ (GLYCYRRHIZA GLABRA L.) АСОСИДАГИ ТЕЗ
ЭРУВЧАН ТАБЛЕТКА ВА ГРАНУЛАЛАРНИНГ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ
ИШЛАБ ЧИҚИШ**

15.00.01 – дори технологияси

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

Тошкент – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси миявзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.PhD/Far64 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар: Юнусова Холида Маннановна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: Тўхтаев Хаким Раҳманович
фармацевтика фанлари доктори, профессор
Халилов Рившанжон Муратджанович
техника фанлари доктори

Етақчи ташкилот: Тошкент кимё-технология институти

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли илмий кенгашнинг 2022 йил «4» сентябр соат 12⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтди. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кучаси, 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 (34 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил:100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кучаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2022 йил «20» сентябр кўни тарқатилди.
(2022 йил «20» сентябр даги 34 рақамли веб-семинар масъумаси).



К.С.Ризаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
фарм.ф.д.

Ё.С.Кариева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, фарм.ф.д., профессор

Ф.Ф.Урманова

Ф.Ф.Урманова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар расми,
фарм.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, ҳар йили 5 ёшдан кичик бўлган 1,5 млн бола респиратор инфекциялар билан касалланиши натижасида вафот этишининг асосий сабаби айнан педиатрия амалиётида ишлаб чиқариладиган дориларнинг етишмовчилигидадир. Шунинг учун болалар организмнинг ўзига хос томонларини, жумладан, ошқозон-ичак трактининг тўлиқ ривожланмаганлигини, танада қон ва ўпкада ҳаво айланиш тезлиги нисбатан юқорилиги, болаларда гемато-энцефалик тўсиқ яхши ривожланмаганлиги, бола организмда сув миқдори нисбатан юқори бўлганлигини ҳисобга олган ҳолда биологик самарадорлиги юқори, қўллаш учун қулай, безарар дори шакллари яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Ҳозирги кунда жаҳонда турли этиологияга эга бўлган йўтални даволашда доривор ўсимликлардан фойдаланиш, ушбу хомашё асосида тез эрувчан дори шаклларни ишлаб чиқиш, сифатини белгилаш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада қизилмия хомашёси асосида педитария амалиёти учун мўлжалланган дори препаратларини ишлаб чиқиш, уларнинг биофармацевтик кўрстакларини аниқлаш, яроқлилик муддатини белгилашга қаратилган тадқиқотларга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикада бугунги кунда аҳолини халқаро талабларга мос келадиган оригинал, сифатли, безарар, юқори терапевтик фаолликга эга, сақланиш даврида турғун бўлган дори субстанциялари, препаратлар, тиббий буюмлар ҳамда тиббий техника билан таъминлаш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг 22-чи мақсадида «Фармацевтика саноати маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баравар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80 фоизга етказиш»¹ каби долзарб вазифалар белгиланган. Бу борада, фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, импорт ўрнини босувчи оригинал дори воситаларни ишлаб чиқиш, маҳаллий ишлаб чиқарувчи корхоналарга татбиқ этиш, уларни сифатини таъминлаш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон «2022-2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 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 кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2017 йил 16 майдаги ПҚ-2970-сонли «Ўзбекистон Республикасида қизилмия (ширинмия) илдизининг ишлаб чиқарилиши ва саноат қайта ишлашини ошириш чора-

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28-январдаги 60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси» тўғрисидаги фармони

тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-хуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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. Ўсимлик хом ашёлари асосида олинадиган дори препаратларнинг таблетка, гранула, капсула ва бошқа дори шакллари яратиш 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 фитопрепаратлар технологиясини, уларнинг таҳлил усуллари ишлаб чиқиш, стандартлаш ва тиббиёт амалиётида қўллаш учун тавсиялар бериш бўйича тадқиқотлар қўйидаги олимлар томонидан олиб борилган: А.И.Тихонов, Е.А.Рубан, Т.Г.Ярных, И.И.Баранова, Т.В.Орлова, Н.А.Ляпунов, Е.В.Гладух ва б.

Мазкур диссертация иши илк бор қизилмия (ширинмия) асосида педиатрия амалиётида қўллаш учун мўлжалланган тез эрийдиган таблетка ва гранула дори шакллариининг технологиясини ишлаб чиқиш, сифат меъёрларини аниқлаш, тиббиёт амалиётида қўллашга тавсия этиш юзасидан олиб борилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Маҳаллий доривор ўсимлик ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади қизилмия қуруқ экстракти асосида муколитик таъсирга эга янги комбинирланган тез эрувчан таблетка ва грануланинг илмий асосланган таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

қизилмия қуруқ экстракти асосида комбинирланган таблетка ва гранула дори шакллари яратиш мезонларини илмий асослаш;

тавсия этилаётган препаратларнинг сифат ва миқдор кўрсаткичларини аниқлаш;

тавсия этилаётган таркиб ва технологияда олинган таблетка ва гранулаларнинг биофармацевтик хоссаларини ўрганиш;

таклиф этилаётган препаратларнинг сақланиш шароити ва яроқлилик муддатини белгилаш;

тавсия этилаётган дори препаратларини ишлаб чиқаришга ва тиббиётда қўллашга руҳсат олиш учун меъёрий - техник ҳужжатларни тайёрлаш ва ЎЗР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК га тақдим этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида муколитик таъсирга эга – қизилмия ва доривор гулхайри қурук экстрактлари ва улар асосида олинган комбинирланган гранула ва таблетка дори шакллари танланган.

Тадқиқотнинг предмети қизилмия асосида комбинирланган таблетка ва гранула дори шакллари таркиби, технологияси ва сифат меъёрларини ишлаб чиқиш, яроқлилик муддатини белгилашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Қурук экстрактлар ва ёрдамчи моддаларнинг технологик хоссалари физик-кимёвий усуллардан фойдаланиб ўрганилди. Тавсия этилаётган дори турининг микдорий таҳлили юқори самарали суюқлик хроматографияси, спектрофотометрик ва гравиметрик усулда; парчаланувчанлиги, эришини аниқлаш «Айланма кажава» асбобида ва лаборатория идентификаторларида амалга оширилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор муколитик таъсирга эга бўлган комбинирланган балғам кўчирувчи «Мукас Форте» таблетка ва гранула таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган;

тавсия қилинаётган «Мукас Форте» таблетка ва гранулаларининг сифатини таҳлил қилиш ва стандартлаш усуллари аниқланган;

биофармацевтик тадқиқотлар асосида «Мукас Форте» таблетка ва гранулаларининг юқори биосамарадорлиги исботланган;

«Мукас Форте» таблетка шаклидаги дори препаратининг ўзига хос фаоллиги ва безарарлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

тавсия этилаётган комбинирланган «Мукас Форте» таблетка ва гранулаларининг сақланиш шароити ва яроқлилик муддатлари белгиланган;

«Мукас Форте» таблетка дори шакли учун меъёрий техник хужжатлар ишлаб чиқилган;

«Мукас Форте» таблетка учун тажриба-саноат регламенти ҳамда меъёрий хужжатлар ишлаб чиқилган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти илк бор балғам кўчирувчи «Мукас Форте» комбинирланган таблетка ва гранулаларининг муайян таркиби ва технологияси ҳамда ушбу дори воситаларнинг сифатини таъминлайдиган мезонларни ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган маҳаллий балғам кўчирувчи педиатрия амалиётида ишлатишга мўлжалланган «Мукас Форте» комбинирланган таблеткаси бўйича керакли хужжатлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга рўйхатдан ўтказиш учун топширилганлиги ҳамда таклиф этилаётган таблеткаларнинг ишлаб чиқариш технологияси саноат миқёсида

синовдан ўтказилганлиги билан изоҳланади. Ушбу препаратларни ишлаб чиқарилиши ижтимоий-иқтисодий аҳамиятга эга бўлиб, импорт қилинаётган дори воситаларни ўрнини босишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Қизилмия (*Glycyrrhiza glabra L.*) асосидаги тез эрувчан таблетка ва гранулаларнинг технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Йўталга қарши тез эрувчан таблеткалар таркиби»га Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг фойдали моделига патент олинган (№FAP 01790, 31.01.2022 й.). Натижада, доривор ўсимлик хом ашёлари асосида янги комбинирланган тез эрувчан таблеткаларни ишлаб чиқариш имконини берган;

«Мукас Форте» таблеткалари учун корхона фармакопея мақоласи ЎЗР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга рўйхатдан ўтказишга тақдим этилган («Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКнинг 2022 йил 21 февридаги №29/01-62-сон хати, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Мазкур корхона фармакопея мақолаларининг тасдиқланиши балғам кўчирувчи педиатрик дори препаратларини ишлаб чиқариш имконини беради;

«Мукас Форте» таблеткаси учун тажриба-саноат регламентлари «SAMO» МЧЖ билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (ОПР 42-03873/15745533-2022). Мазкур, ҳужжатларнинг тасдиқланиши натижасида балғам кўчирувчи дори препаратлари учун меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқилиши ва рўйхатга олиниши таъминланган;

ўтказилган клиник олди синовлар натижасида «Мукас Форте» таблеткаларининг специфик фармакологик фаоллиги исботланган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада ишончли муколитик фаолликга эга бўлган хавфсиз дориларни ишлаб чиқариш имконини берган.

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 15 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 5 та мақола, жумладан 4 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 119 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида 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 «**Болалар дори шакллари яратишнинг замонавий концепцияси**» деб номланган биринчи бобда болалар амалиётида қўлланишга мўлжалланган препаратларнинг бугунги кундаги ҳолати ва ишлаб чиқариш истикболлари, уларнинг амалиётда қўлланилиши, комбинирланган препаратларни яратиш муаммолари ҳақидаги адабиётлар таҳлили келтирилган. Шунингдек, педиатрик дори препаратларнинг қўлланилиши ва бу препаратлар яратишнинг мезонлари ўрганилган.

Диссертациянинг иккинчи боби «**Тадқиқотларда қўлланилган хомашё ва таҳлил усуллари**» деб номланиб, қўлланилган дастлабки хом ашёлар ва ёрдамчи моддалар таснифи, қўлланилган асбоб ва ускуналар ҳамда тавсия этилаётган «Мукас Форте» таблетка ва грануласининг миқдорий таҳлил усуллари келтирилган.

Диссертациянинг учинчи боби «**Тез эрувчан «Мукас Форте» таблетка технологиясини яратиш борасидаги тадқиқотлар**» деб номланиб, «Мукас Форте» комбинирланган тез эрувчан таблеткаларини таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишнинг илмий асосларини ўрганиш ҳамда тавсия этилаётган препаратнинг сифатини баҳолаш борасидаги тадқиқотлар натижалари келтирилган. Тадқиқотларда бугунги кунда фармация саноатида кенг қўлланилаётган қуйидаги ёрдамчи моддалардан ва уларнинг турли композициясидан фойдаланилди. Тадқиқотларда 20 дан ортиқ таркиб тайёрланди ва ўрганилди. Тадқиқотларда фармацевтик бозорда ҳаммага маълум бўлган ёрдамчи моддалардан фойдаланилди. Ишқорий муҳит ҳосил қилиш учун натрий гидрокарбонат ва сувсизлантирилган натрий карбонатдан асосий массага нисбатан 20% қўшиб фойдаланилди. Кислотали муҳит ҳосил қилувчи сифатида массага натрия дигидрофосфат қўшилди. Шунингдек, фармакотехнологик хоссаларга парчалантирувчи моддалар таъсири ўрганилди. Бунда натрий карбоксиметил целлюлоза ва натрий кроскармеллозадан фойдаланилди.

Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилди.

1-жадвал

Қизилмيا ва доривор гулхайри курук экстрактларининг натрий тузлари билан олинган модель таблеткаларнинг сифатини ўрганиш натижалари

Натрий тузлари номи	Йтариб чиқариш кучи, МПа	Ташқи кўриниши, баллар	Қаттиқлик		Парчала-ниши дақиқа
			Ишқаланишга нисбатан, %	Синишга нисбатан, Н	
Натрий гидрокарбонат	8,5	5	0,142	41±21	1,38
Сувсизлантирилган натрий карбонат	8,5	4	0,059	75±10	1,75
Натрий дигидрофосфат	8,5	4	0,119	28±12	1,43
Натрий карбоксиметил-целлюлоза	8,5	4	0,138	60±49	1,35
Натрий кроскармеллоза	8,5	3	0,225	54±39	1,21

Тадқиқотларда тавсия этилаётган таблетканинг фармакотехнологик хоссалари ишқорий фракция ортиши билан ўзгариши кузатилди.

Эксперименталь тадқиқот натижалари таркибга натрий кроскармелоза кўшилганда таблеткаларнинг ташқи кўриниши ва ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги яхшиланганини кўрсатди. Сувсизлантирилган натрий карбонат кўшилган таркибда олинган таблеткаларда таблеткаларнинг механик қаттиқлиги ортгани кузатилди. Шу сабабли кейинги тадқиқотларда таркибга натрий гидрокарбонат кўшилиши белгилаб олинди. Тадқиқотлар бошқа ёрдамчи моддаларнинг таблетканинг фармакотехнологик кўрсаткичларга таъсирини ўрганиш билан давом эттирилди.

Олинган натижалар 2-жадвалда келтирилди.

2-жадвал

Қизилмия ва доривор гулхайри қурук экстрактларининг ёрдамчи моддалар билан олинган модель таблеткаларнинг сифатини ўрганиш натижалари

Ёрдамчи моддалар турлари		Итариб чиқариш кучи, МПа	Ташқи кўриниши, баллда	Ишқала- нишга бўлган қаттиқлик,%	Синишга бўлган қаттиқ- лиги, Н	Парча- ланиши, дақиқа
кислоталар	лимон кислотаси	9	3	0,061	70±10	1,69
	вино кислотаси	9	5	0,137	44±12	1,35
	сукцин кислотаси	9	4	0,122	27±15	1,41
парчалан- тирувчилар	картошка крахмали	9	5	0,145	46±10	1,29
	жўхори крахмали	11	4	0,072	71±10	1,44
	Поливинилп ироллидон	21	4	0,131	29±15	1,57
анти- фракцион моддалар	кальций стеарати	7	5	0,148	48±05	1,25
	магний стеарати	8	4	0,070	65±11	1,39
	стеарат кислотаси	8	4	0,129	46±12	1,42
	аэросил	9	3	0,098	35±10	1,79

Тадқиқот натижалари вино кислотасининг энг ижобий кўрсаткични намоён қилганини кўрсатди. Ўрганилаётган модель таблеткаларда қўлланилган парчалантирувчилар орасида картошка крахмали ижобий кўрсаткичларни намоён қилгани кузатилди.

Тадқиқотларда антифрикцион моддаларнинг таблетка фармакотехнологик хоссаларига тўғридан-тўғри таъсири борлиги кузатилди ва ижобий кўрсаткичларни намоён қилган кальций стеаратни таркибга кўшиш лозимлиги аниқланди.

3-жадвалда юқоридаги тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб таблетка олиш учун тавсия этилаётган таркиблар келтирилди.

«Мукас Форте» таблеткалари тайёрлаш учун ўрганилаётган таркиблар

Ингредиентлар	Композициялари						
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
Қизилмия куруқ экстракти	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Доривор гулхайри куруқ экстракти	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Лимон кислотаси		0,16		0,08	0,16		0,08
Вино кислотаси	0,16		0,16	0,08		0,016	0,08
Лактоза моногидрати					0,022		
Натрий гидрокарбонат	0,045	0,045	0,087	0,087	0,065	0,035	0,037
Картошка крахмали	0,043						0,024
Жўхори крахмали		0,043					
Микрокристал-ликцеллюлоза						0,052	0,026
Стеарин кислотаси	0,003	0,003				0,003	
Кальций стеарати			0,003	0,003	0,003		0,003
Ўртача оғирлик	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

Шундай қилиб, олинган натижалар асосида олинадиган таблеткалар сифатига цехнинг намлиги ва пресшлаш босими тўғридан-тўғри таъсир этиб, тавсия қилинаётган таблеткалар учун босим 100-180 МПа ва цех намлиги 20-25% бўлиши муайян эканлиги аниқланди. Кейинги босқич тадқиқотларда тавсия этилаётган таркибда тайёрланган массанинг технологик хоссалари ўрганилиб, «Мукас Форте» тез эрувчан таблеткалари учун муайян таркиб (4-жадвал) ва технология танлаб олинди.

«Мукас Форте» таблеткалари учун таклиф этилаётган таркиби

Ингредиентларнинг номи	Микдор	
	г	%
Қизилмия куруқ экстракти	0,025	8,3
Доривор гулхайри куруқ экстракти	0,025	8,3
Натрий гидрокарбонат	0,087	29
Вино кислотаси	0,16	53,4
Кальций стеарати	0,003	1
Ўртача оғирлик	0,3	100

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

этирилди. Кўл гидропрессиди таблеткалар диаметри 9 мм бўлган пуансонларда 50-350 МПа босимларда олинди. Олинган натижаларда пресслаш босими ортиши билан газ ҳосил бўлиши коэффиценти ортиши кузатилди. 50 МПа пресслаш босимида 60% намликда газ ҳосил бўлиши коэффиценти (K_r) 0,53 га ва 20% намликда 0,94 ҳамда 180 МПа да 0,52 ва 0,81 га мос ҳолда тенглиги аниқланди. Танланган таркиб ва технологияда олинган таблеткалар сифат кўрсаткичлари баҳоланди ва талабга жавоб беришлиги кузатилди.

Олинган натижалар 5-жадвалда келтирилди.

5-жадвал

Таклиф этилаётган «Мукас Форте» таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

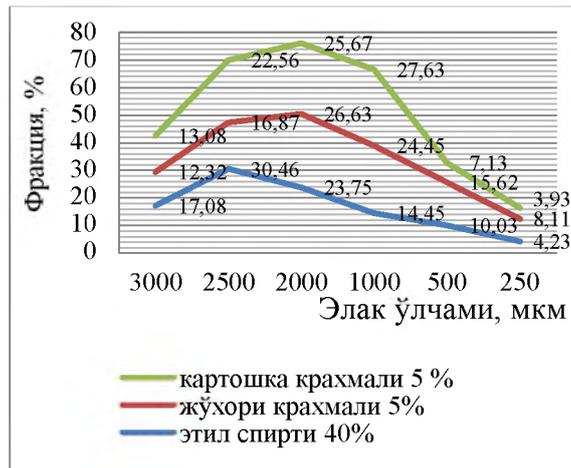
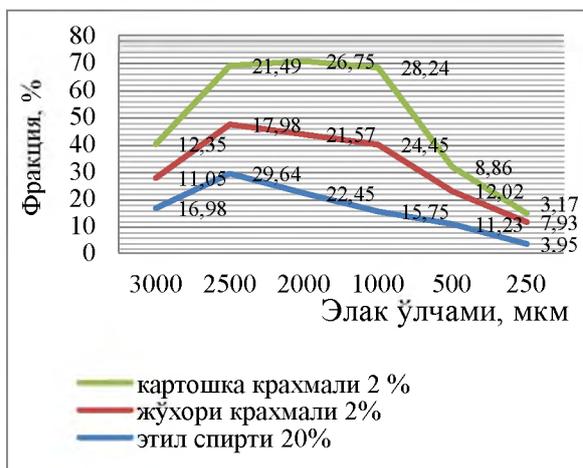
Ўрганилган хоссалари	Кўрсаткич кийматлари
Ташқи кўриниши	Жигарранг майда оқ рангдаги доғлар билан ясси цилиндрик шаклдаги таблеткалар
Таблетка баландлигининг диаметрига бўлган нисбати, %	37,22
Ўртача оғирлик ва ундан четланиш, %	0,301±3,39
Синишга бўлган қаттиқлик, Н	57,34
Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, %	98,65
Парчаланиши, дақиқа	3,85

Диссертациянинг тўртинчи боби «Қизилмия қуруқ экстракти асосида гранула технологиясини яратиш борасидаги тадқиқотлар» деб номланиб «Мукас Форте» тез эрувчан гранулалари технологиясини ишлаб чиқиш, унинг сифатини баҳолаш ва гранула сифатига таъсир этувчи омилларни ўрганишга қаратилган тадқиқотлар натижалари келтирилди.

Ушбу тадқиқотларда юқорида 4-жадвалда келтирилган ва тавсия этилаётган тез эрувчан таблеткалар таркибидан фойдаланилди. Аммо тавсия этилаётган таркибда олинаётган гранула массаси технологик жараёни тез эрувчан таблеткалар олиш жараёнидан тубдан фарқ қилди ва олинган массанинг технологик кўрсаткичлари бирламчи хом ашёга нисбатан ўрганилди. Бундай қилишдан мақсад дозалаш жараёнида хатоликка йўл кўймаслик бўлди. «Мукас Форте» тез эрувчан гранулалари олишда технологик жараёнга ўзгартиришлар киритилди.

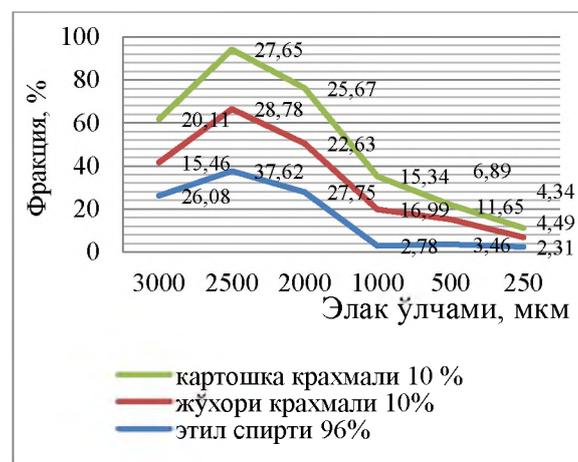
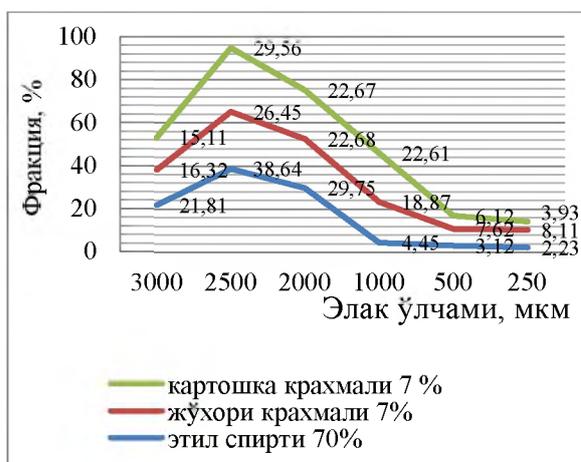
Навбатдаги тадқиқотларда таблеткалар учун тавсия этилаётган таркиб қолдирилди, аммо намловчи моддалар ўзгартирилиши мақсадга мувофиқ бўлди. Намловчи моддалар сифатида фармация амалиётида кенг қўлланилиб келаётган қуйидаги ёрдамчи моддаларни турли концентрацияларидан фойдаландик: тозаланган сув, этил спирти, крахмал, ПВП, МЦ, желатина, лактоза эритмалари. Юқоридаги намловчи моддаларни танлашда гранула дори турининг сифат кўрсаткичларини талаб даражасида бўлишига эътибор қаратилди.

Тадқиқот натижалари 2-расмларда келтирилди.



А

Б



В

Г

2-расм. Гранула сифатига турли ёрдамчи моддалар миқдори таъсирини ўрганиш натижалари

Олинган гранулаларнинг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари б-жадвалда келтирилди.

б-жадвал

Ишлатилган ёрдамчи моддалар технологик хусусиятларини ўрганиш натижалари

Қўлланилган ёрдамчи моддалар	Намловчилар							
	Крахмал		Поливинилпироллидон			Этил спирти		
	5%	7%	0,5	2%	5%	40%	70%	96%
Сочилувчанлик, 10^{-3} кг/с	2,465	2,444	2,598	2,598	1,987	10,546	18,387	19,546
Табиё оғиш бурчаги, градус	39,35	38,38	38,46	38,11	36,65	41,68	42,98	48,95
Сочилма зичлик, кг/м ³	677,37	648,97	628,32	632,32	623,54	587,15	459,24	498,27
Қолдиқ намлик, %	5,95	7,04	6,26	7,26	8,75	4,48	3,45	3,28

Жадвалда келтирилганлардан кўриниб турибдики, 70% этил спиртидан фойдаланиб олинган «Мукас Форте» тез эрувчан гранулалари ташқи

кўриниши, сочилувчанлиги ($18,387 \cdot 10^{-3}$ кг/с), табиий оғиш бурчаги (42,98 градус), сочилма зичлиги ($459,24$ кг/м³), қолдиқ намлиги (3,45%) каби кўрсаткичлари бўйича талабга жавоб берганлиги кузатилди ва кейинги тадқиқотлар учун 70% этил спирти танлаб олинди. «Мукас Форте» тез эрувчан гранулаларини флаконларга жойлаш мақсадида қабул дозалари ўрганилиб қуйидаги таркиб ва миқдорларда гранула массаси тайёрланди.

Тавсия этилаётган миқдорий таркиб 7-жадвалда келтирилди.

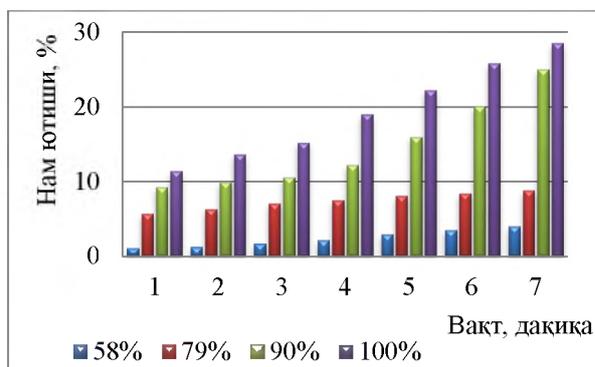
7-жадвал

**«Мукас Форте» гранулалари таклиф этилаётган таркиби
(флаконларга қадоқлаш учун мўлжалланган)**

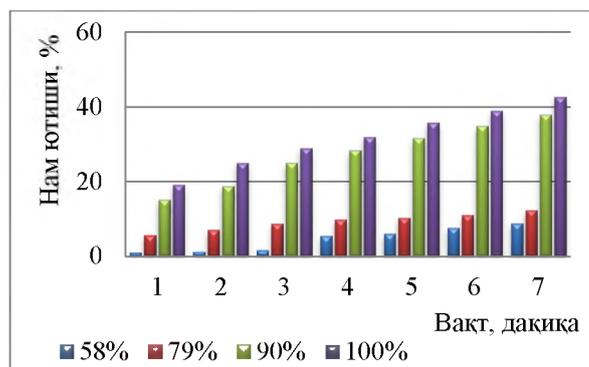
Ингредиентлар номланиши	Миқдор		
	Бир марталик доза, г	%	Ўн марталик доза, г
Қизилмия қуруқ экстракти	0,025	8,33	0,25
Доривор гулхайри қуруқ экстракти	0,025	8,33	0,25
Натрий гидрокарбонат	0,087	29	0,87
Вино кислотаси	0,16	53,34	1,6
Кальций стеарати	0,003	1	0,03
Ўртача оғирлик	0,3	100	3,0

7-жадвалда келтирилган асосий таъсир этувчи ва ёрдамчи моддалар миқдори гранулаларни 100 мл сувда эритилиб бир марталик 10 мл дозада қабул қилиниши ҳисобга олиниб белгиланди, яъни кунига уч марта 10 мл ичишга мўлжалланган 100 мл суспензия тайёрланишига мўлжалланган.

Тадқиқотлар тавсия этилаётган қадоқларга жойланган гранулаларнинг нам ютиш кинетикасини ўрганиш билан давом эттирилди ва олинган натижалар 3-расмда келтирилди.



капсулада



флаконларда

**3-расм. Донадорланган масса турли атроф муҳит намлигида
нам ютиш хоссаси**

Олинган натижаларда гранулалар 100 % намликда капсулаларда 5 кун ичида сочилувчанликни йўқотгани ва 22,15 % намлик ютгани ҳамда 7- кунга

келиб 28,54 % нам ютгани ва нам массага айлангани кузатилди. 58 % ва 79 % нисбий намликда эса мос равишда 4,06 % ва 9,22 % нам ютгани кузатилди. Флаконларга жойланган гранулалар эса қуйидаги кўрсаткичларни намоеън қилди: 100 % намликда 4 кун ичида сочилувчанликни йўқотгани ва 31,67% намлик ютгани ҳамда 7- кунга келиб 42,17 % нам ютгани ва нам массага айлангани кузатилди. 79 % ва 58 % нисбий намликда эса мос равишда 9,96 % ва 5,24 % нам ютгани кузатилди.

Навбатдаги тадқиқотларда тавсия этилаётган гранулаларнинг нам ютилиш кинетикасига юза сатҳининг таъсирини ўрганилди. Тадқиқотлар гравиметрик усулда 58% нисбий намликда ўрганилди.

Олинган натижалар 8-жадвалда келтирилди.

8-жадвал

Донадорланган масса нам ютиш хоссасини ўрганиш шароитлари

Нам ютиш хоссасини ўрганишда боғлиқлиги:						
Атроф муҳит нисбий намлигига нисбатан				Намуна сирт юзаси катталигига нисбатан		
№ т/р	Намуна бошланғич массаси m^0 , г	Атроф муҳит нисбий намлиги, %	Бюкс диаметри d, см	Намуна бошланғич массаси m^0 , г	Бюкс диаметри d, см	Намуна сирт юзаси S, $г/м^2$
1.	0,4981	100	2,5	0,4990	3,5	8,55
2.	0,4935	90	2,5	0,4993	3,0	5,37
3.	0,4986	79	2,5	0,5123	2,5	3,18
4.	0,5103	58	2,5	0,4980	3,0	3,13

3 та бюксда жойлаштирилган гранулалар намуналари тадқиқот охиригача 1,05% дан 1,14% гача намлик ютиш ўз сочилувчанлигини йўқотмагани кузатилди. Олинган натижалардан келиб чиқиб юза сатҳининг катталашуви ўрганилаётган гранулаларнинг нам ютиш кўрсаткичига деярли таъсир кўрсатмаслиги кузатилди.

Диссертациянинг бешинчи боби «Биофармацевтик тадқиқотлар ва тавсия этилаётган препаратларнинг сақлаш шароитини ва яроқлилик муддатини ўрганиш» деб номланиб, тавсия этилаётган препаратларнинг биосамарадорлигини аниқлаш ҳамда турғунлигини ўрганишга қаратилган тадқиқот натижалари келтирилди.

Тавсия этилаётган препаратларнинг биосамарадорлигини аниқлаш ДФ XIII да келтирилган инструменталь in vitro усулларида ўрганилди.

Қуйидаги 9- жадвалда эритувчи муҳитнинг рН кўрсаткичларини биофаол модданинг эритувчи муҳитга ўтиши тезлигига таъсири ўрганганлиги натижалари келтирилди.

«Мукас Форте» таблеткаларидан биофаол моддаларнинг ажралиб чиқишига эритувчи муҳит рН ининг таъсири натижалари (n=5)

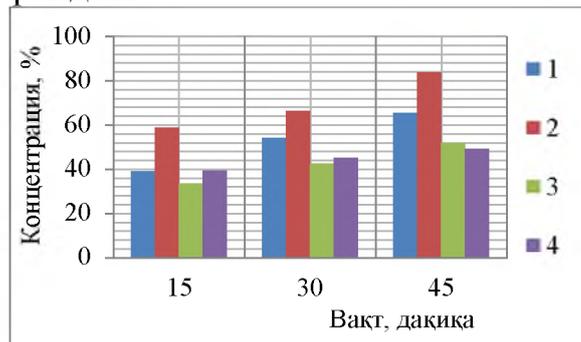
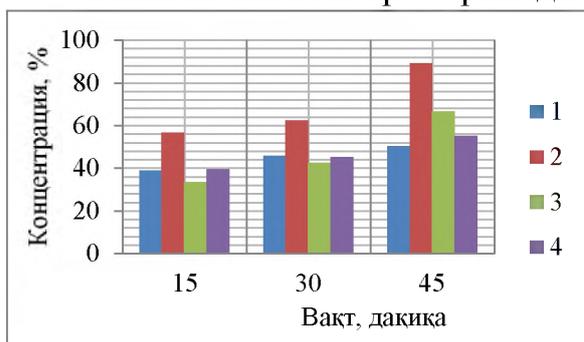
Тажриба, №		Вақт, дақиқа					45 дақиқа
		15	30	45	55	65	
рН муҳити							
<i>Нейтрал муҳит (тозаланган сув)</i>							
1	Глицерин кислотаси, %	28,25	57,24	89,34	93,67	98,10	90,03
2		28,24	55,42	90,05	96,41	98,97	
3		28,22	55,32	90,21	96,79	99,30	
4		28,25	55,35	90,30	96,26	99,00	
5		28,21	55,31	90,27	97,05	99,87	
<i>Кислотали муҳит (0,1 н НСІ эритмаси)</i>							
1	Глицерин кислотаси, %	12,41	32,31	55,23	72,11	82,32	55,25
2		12,38	32,68	55,62	71,98	82,56	
3		12,31	33,15	55,56	70,98	81,67	
4		12,29	33,46	54,98	69,87	82,44	
5		12,27	34,10	54,87	72,47	82,76	
<i>Ишқорий муҳит (0,1 н NaOH эритмаси)</i>							
1	Глицерин кислотаси, %	9,46	24,65	43,09	52,46	67,22	42,71
2		9,52	22,43	42,96	51,76	66,74	
3		10,21	23,05	41,99	50,99	68,04	
4		9,95	21,95	42,87	51,76	65,25	
5		9,95	23,04	42,65	51,52	63,58	
<i>Нейтрал муҳит (тозаланган сув)</i>							
1	Моносахаридлар, %	34,25	52,79	85,76	88,24	91,22	85,77
2		35,11	54,21	86,28	87,94	90,73	
3		34,98	54,27	85,88	86,99	91,36	
4		34,76	53,75	85,98	87,43	92,00	
5		35,15	53,54	84,96	87,54	91,65	
<i>Кислотали муҳит (0,1 н НСІ эритмаси)</i>							
1	Моносахаридлар, %	11,24	27,35	39,35	55,76	75,11	38,45
2		10,68	25,89	37,98	55,74	74,75	
3		11,43	26,47	37,21	56,76	75,24	
4		10,86	25,65	38,57	55,57	75,34	
5		10,28	26,32	39,14	55,54	75,22	
<i>Ишқорий муҳит (0,1 н NaOH эритмаси)</i>							
1	Моносахаридлар, %	11,26	29,53	53,21	61,23	70,88	54,52
2		11,43	28,87	54,78	62,66	71,22	
3		10,99	29,11	55,32	62,28	70,52	
4		10,57	28,65	54,76	61,44	69,33	
5		11,37	27,54	54,55	61,53	69,64	

Олинган натижалардан кўришиб турибдики эритувчи муҳитнинг рН кўрсаткичи тавсия этилаётган препаратларнинг таркибидаги биофаол моддаларнинг ажралиб чиқишига тўғридан-тўғри таъсир кўрсатади.

Иккинчи босқич биофармацевтик тадқиқотлар айланма кажаванинг айланиш тезлигини биофаол моддаларнинг эритувчи муҳитга ўтишига

таъсирини ўрганишга бағишланди. Бу тадқиқотларда кажаванинг айланиш тезлиги 50, 100, 150, 200 ай/дақ. килиб белгиланди.

Олинган натижалар 4 - расмда келтирилди.



Глицирризин кислотаси

- 1- кажава айланиш тезлиги 50 айл/дақиқа
- 2- кажава айланиш тезлиги 100 айл/дақиқа
- 3- кажава айланиш тезлиги 150 айл/дақиқа
- 4- кажава айланиш тезлиги 200 айл/дақиқа

Моносахаридлар

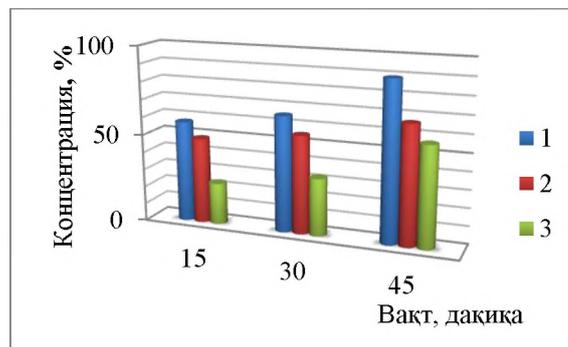
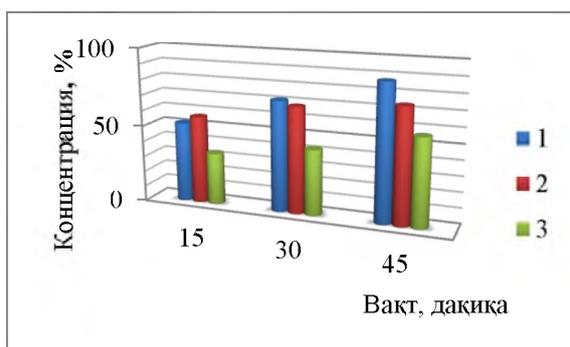
4-расм. «Мукас Форте» таблеткалари таркибидан фаол моддаларни ажралиб чиқишига кажава айланиш тезлигининг таъсирини ўрганиш натижалари

Келтирилган расмлардан кўришиб турибдики, тавсия этилаётган «Мукас Форте» таблеткаларидан бифаол модданинг ажралиб чиқиши кажаванинг айланиш тезликларига боғлиқ.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, тавсия этилаётган препаратнинг сифатини - биофармацевтик самарадорлигини баҳолаш учун айланма кажава айланиш тезлиги 100 ай/дақ. ва муҳити эса тозаланган сув деб олинди.

Навбатдаги тадқиқотларда тавсия этилаётган гранула дори препаратининг биофармацевтик хоссалари ўрганилди.

Олинган натижалар 5- расмда келтирилди.



Глицирризин кислотаси

- 1-нейтрал муҳит (тозаланган сув)
- 2-кислотали муҳит (0,1 н HCl эритмаси)
- 3-ишқорий муҳит (0,1 н NaOH эритмаси)

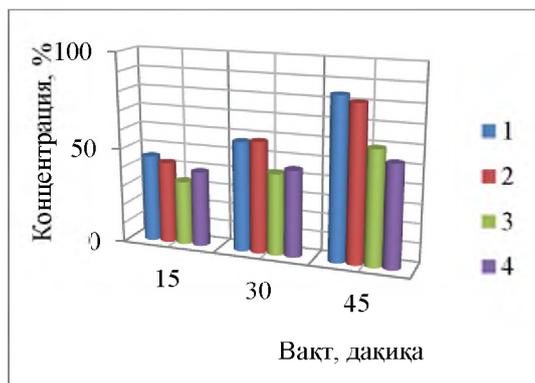
Моносахаридлар

5-расм. «Мукас Форте» гранулаларидан таъсир қилувчи моддаларни ажралишига эритувчи муҳит рНининг таъсирини ўрганиш натижалари

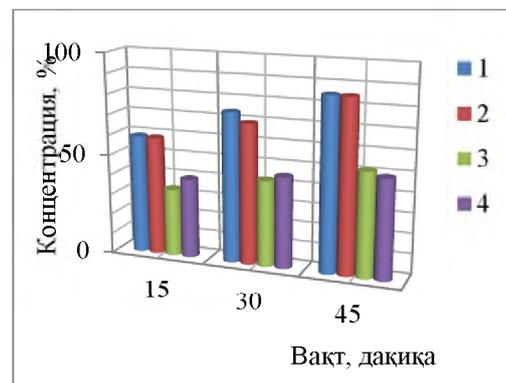
5-расмдан кўриниб турибдики, нейтраль муҳитда эритувчи муҳитига биофаол моддаларнинг ажралиб чиқиши 45 дақиқада талабга жавоб беради. Нейтрал муҳитда 45 дақиқада ажарлиб чиққан биофаол моддалар миқдори мос равишда 87,45% (глицирризин кислота) ва 89,32% (моносахаридлар) га тўғри келгани кузатилди.

Кейинги босқич биофармацевтик тадқиқотлар айланма кажаванинг айланиш тезлигини гранула таркибидаги биофаол моддаларнинг эритувчи муҳитга ўтишига таъсирини ўрганишга бағишланди. Бу тадқиқотларда ҳам кажаванинг айланиш тезлиги 50, 100, 150, 200 ай/дақ. қилиб белгиланди.

Олинган натижалар 6 - расмда келтирилди.



Глицирризин кислотаси



Моносахаридлар

- 1- кажава айланиш тезлиги 50 айл/дақиқа
- 2- кажава айланиш тезлиги 100 айл/дақиқа
- 3- кажава айланиш тезлиги 150 айл/дақиқа
- 4- кажава айланиш тезлиги 200 айл/дақиқа

6-расм. «Мукас Форте» гранулалари таркибидан фаол моддаларни ажралиб чиқишига кажава айланиш тезлигининг таъсирини ўрганиш натижалари

Шундай қилиб, олинган натижалар асосида тавсия этилаётган «Мукас Форте» грануласининг биофармацевтик хоссаларини аниқлашда рН муҳити, нейтрал-тозаланган сув (ҳажми 1000мл) ва кажаванинг айланиш тезлиги 50 ай/дақ. деб белгиланди.

Кейинги тадқиқотларимизда яроқлилик муддатига таъсир этувчи омилларни ўрганиш бўйича изланишлар олиб борилди.

Тадқиқотлар табиий усулда $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ҳароратда олиб борилди.

Тажрибаларда олинган натижалардан келиб чиқиб, барча қадок турларида сақланган тавсия этилаётган «Мукас Форте» таблеткалари учун яроқлилик муддати 3 йил ва гранулалари учун эса 2 йил деб белгиланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Назарий ва амалий тадқиқотлар асосида Ўзбекистон фармацевтика бозори ўрганилиб, педиатрия амалиётида қўлланиладиган муколитик комбинирланган препаратларнинг асосан хориждан келтирилаётганлиги

хамда истеъмолчилар талабини эътиборга олиб биосамарадорлиги юқори ва истеъмолга қулай тез эрувчан препаратларни яратиш ва ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш долзарб эканлиги белгиланди.

2. Қизилмия ва доривор гулхайри куруқ экстрактлари ва ёрдамчи моддаларнинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш натижасида комбинирланган «Мукас Форте» тез эрувчан таблетка ва гранула дори препаратларининг таркиби ва технологияси таклиф қилинди.

3. Тавсия этилаётган таркиб ва технологияда олинган «Мукас Форте» тез эрувчан таблетка ва грануласи сифати баҳоланди ва уларнинг талаб даражасида эканлиги белгиланди.

4. Тавсия этилаётган препаратларнинг биофармацевтик хоссалари ўрганилиб, уларнинг биосамарадор эканлиги исботланди. Ушбу препаратлар учун «айланма кажава» тезлиги «Мукас Форте» таблеткаси учун дақиқасига 100 ай/дақ., хамда грануласи учун 50 ай./дақ. ва ҳар иккала препарат учун эритувчи муҳит сифатида нейтрал муҳит ва унинг ҳажми 1000 мл деб белгиланди.

5. Тавсия қилинаётган «Мукас Форте» таблеткалари ва гранулалари учун сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддати аниқланди. Барча сифат кўрсаткичлари бўйича таклиф этилаётган қадоқ идишларида таблеткалар 3 йил ва гранулалар 2 йил давомида МХ талабларига жавоб бериши белгиланди.

6. «Мукас Форте» таблеткалари учун корхона фармакопея мақоласи тузилиб, тиббиёт амалиётида қўллаш ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» Давлат унитар корхонасига тақдим этилди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ШЕРХАДЖАЕВА НОЗИМА НИГМАТУЛЛАЕВНА

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ БЫСТРОРАСТВОРИМЫХ ТАБЛЕТОК
И ГРАНУЛ НА ОСНОВЕ СОЛОДКИ ГОЛОЙ (GLYCYRRHIZA
GLABRA L.)**

15.00.01 – технология лекарств

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

Ташкент – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2021.1.PhD/Far64

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.zivonet.uz).

Научный руководитель: Юнусова Халида Маннановна
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты: Тухтаев Хаким Рахманович
доктор фармацевтических наук, профессор
Халилов Равшанжон Муратджанович
доктор технических наук

Ведущая организация: Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится «4» июля 2022 года в 12⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 34). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «20» июня 2022 года.
(Регистр протокола рассылки № 34 от «20» июня 2022 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. По данным Всемирной организации здравоохранения, основной причиной ежегодной смерти 1,5 млн детей в возрасте до 5 лет от респираторных инфекций является недостаток лекарственных средств, выпускаемых в педиатрической практике. Поэтому, учитывая особенности детского организма, в том числе неполное развитие желудочно-кишечного тракта, относительно высокую скорость кровообращения в организме и воздухообмена в легких, недостаточное развитие гематоэнцефалического барьера у детей, относительно высокое содержание воды в организме ребенка, является важным создание безвредных, удобных в применении и, обладающих высокой биологической эффективностью, лекарственных форм.

На сегодняшний день в мире ведутся научные исследования по применению лекарственных растений при лечении кашля различной этиологии, разработке быстрорастворимых лекарственных форм на основе этого сырья, контролю качества. В связи с этим особое внимание уделяется исследованиям, направленным на разработку лекарственных средств предназначенных для педиатрической практики на основе сырья солодки голой, определение их биофармацевтических показателей, определение сроков годности.

Сегодня в республике достигаются определенные результаты, основанные на обеспечении населения оригинальными, качественными, безвредными препаратами, субстанциями, изделиями медицинского назначения и медицинской техникой, обладающие высокой терапевтической активностью и стабильностью в период хранения и отвечающие соответствующим международным стандартам. 22-я цель Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы ставит такие неотложные задачи, как «Увеличение объемов производства фармацевтической продукции в 3 раза и доведение уровня поставок на местный рынок до 80%».² В связи с этим важно дальнейшее развитие фармацевтической отрасли, разработка оригинальных импортозамещающих препаратов, внедрение их у местных производителей, обеспечение их качества.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтического сектора Республики в 2022-2026 годах», постановлениях 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», № ПП-2970 от 16 мая 2017 года «О мерах

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28-январдаги 60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси» тўғрисидаги фармони

по увеличению производства и промышленной переработки корня солодки в Республике Узбекистан», а так же другими нормативно-правовыми документами, 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 области разработки таблеток, гранул, капсул и других лекарственных форм на основе лекарственного растительного сырья 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.

В мировом масштабе исследования по использованию технологии фитопрепаратов, разработке методов их анализа, стандартизации и рекомендаций по ее применению в медицинской практике проводили следующие ученые: А.И.Тихонов, Е.А.Рубан, Т.Г.Ярных, И.И.Баранова, Т.В.Орлова, Н.А.Ляпунов, Е.В.Гладух и др.

Настоящая диссертационная работа является первым научным исследованием, посвященным разработке технологии быстрорастворимых таблеточных и гранулированных лекарственных форм на основе солодки голой, предназначенных для применения в педиатрической практике.

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 и применение в медицинской практике оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений».

Целью исследования является разработка научно обоснованного состава и технологии новой комбинированной быстрорастворимой таблетки и гранулы с муколитическим действием на основе сухого экстракта солодки голой.

Задачи исследования:

научное обоснование критериев создания комбинированных таблетированных и гранулированных лекарственных форм на основе сухого экстракта солодки голой;

определение качественных и количественных показателей рекомендуемых препаратов;

изучение биофармацевтических свойств таблеток и гранул, полученных по предлагаемому составу и технологии;

установление сроков годности и условий хранения предлагаемых препаратов;

подготовка нормативно-технической документации для получения разрешения на производство и применение предлагаемых лекарственных

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

Объектом исследования явились сухие экстракты солодки голой и алтея лекарственного, обладающие муколитическим действием, на их основе выбраны комбинированные таблетированные и гранулированные лекарственные формы.

Предмет исследования заключается в разработке состава, технологии и стандартов качества комбинированных таблетированных и гранулированных лекарственных форм на основе солодки, определении сроков годности.

Методы исследования. Технологические свойства сухих экстрактов и вспомогательных материалов изучали с применением физико-химических методов. Количественное определение предлагаемой лекарственной формы проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, спектрофотометрическим и гравиметрическим методами; распадаемость и растворимость определяли при помощи прибора «Вращающаяся корзинка» и лабораторного идентификатора.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработан состав и технология муколитических комбинированных таблеток и гранул «Мукас Форте», обладающих муколитическим действием;

установлены методы оценки качества и методы стандартизации предлагаемых таблеток и гранул «Мукас Форте»;

на основании биофармацевтических исследований доказана высокая биоэффективность таблеток и гранул «Мукас Форте»;

определена специфическая активность и безвредность препарата «Мукас Форте» в форме таблеток.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлены условия хранения и сроки годности рекомендуемых комбинированных таблеток и гранул «Мукас Форте»;

разработана нормативно-техническая документация на таблетированную форму «Мукас Форте»;

разработаны опытно-промышленный регламент и нормативные документы на таблетки «Мукас Форте».

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

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость проведенных исследований подтверждается тем, что впервые разработаны оптимальный состав и технология комбинированных отхаркивающих таблеток и гранул «Мукас Форте», а также разработаны критерии, обеспечивающие качество данных лекарственных средств.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что необходимые материалы по полученным отечественным, отхаркивающим

таблеткам, предназначенные для педиатрического применения «Мукас Форте» переданы для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз, а также технология производства предлагаемых таблеток объясняется тем, что они прошли испытания в промышленных масштабах. Производство этих препаратов имеет социально-экономическое значение и служит заменой импортным лекарствам.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при разработке технологии быстрорастворимых таблеток и гранул на основе солодки голой (*Glycyrrhiza glabra L.*):

получен патент на полезную модель Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан (№ FAP 01790, 31.01.2022 г.) на «Состав быстрорастворимых таблеток от кашля». В результате это позволило производить новый оригинальный препарат с комбинированным составом на основе лекарственного растительного сырья;

фармакопейная статья предприятия на таблетки «Мукас Форте» подана для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз (письмо № 29/01-62 от 21 февраля 2022 года, письмо Министерства здравоохранения №8н-3/280 от 15 октября 2018 года). Утверждение данной фармакопейной статьи предприятия предоставит возможность производства муколитических лекарственных препаратов для применения их в педиатрической практике;

совместно с ООО «SAMO» разработан и утвержден опытно-промышленный регламент для таблеток «Мукас Форте» (ОПР 42-03873/15745533-2022);

В результате проведенных доклинических испытаний доказана специфическая фармакологическая активность таблеток Мукас Форте (письмо МЗ РУз от 15 октября 2018 г. №8н-3/280). В результате этого стало возможным производство безопасных препаратов с надежной муколитической активностью.

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

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 15 научных статей, из них 5 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 4 статьи опубликованы в республиканских и одна статья в зарубежных журналах.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации названной **«Современная концепция создания детских лекарственных форм»** приведен анализ литературы, посвященной современному состоянию и перспективам производства лекарственных средств для использования в педиатрической практике, проблемам создания комбинированных лекарственных средств. Также были изучены критерии создания педиатрических препаратов.

Вторая глава диссертации названа **«Исходные материалы и методы анализа, использованные в исследовании»** и содержит классификацию исходного сырья и вспомогательных веществ, использованных инструментов и оборудования, а также методы количественного анализа предлагаемых гранул и таблеток «Мукас Форте».

Третья глава диссертации названа **«Исследования в области разработки технологии быстрорастворимых таблеток «Мукас Форте»»** и представляет собой научно обоснованные результаты исследований разработки состава и технологии комбинированных таблеток «Мукас Форте», с указанием анализа результатов исследования в области оценки качества предлагаемого препарата. В исследованиях использовались вспомогательные вещества и их различные композиции, которые на сегодняшний день широко применяются в фармацевтической промышленности. В ходе исследований было изучено более 20 составов.

В исследованиях мы пользовались всеми известными на фармацевтическом рынке вспомогательными веществами. Для создания щелочной среды использовался натрия гидрокарбонат и натрия карбонат безводный, путем добавления 20% в основную массу. В качестве кислой среды к массе добавляли дигидрофосфат натрия. Также изучалось влияние разрыхлителей на фармакотехнологические свойства. Для этого использовались натрия карбоксиметилцеллюлоза и натрия кроскармеллоза. Полученные результаты были приведены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты исследования модельных таблеток сухих экстрактов солодки и алтея с солями натрия

Наименование солей натрия	Сила выталкивания, Мпа	Внешний вид, баллы	Истираемость, %	Устойчивость к раздавливанию, Н	Распадаемость, мин
Натрия гидрокарбонат	8,5	5	0,142	41±21	1,38
Натрия карбонат безводный	8,5	4	0,059	75±10	1,75
Натрия дигидрофосфат	8,5	4	0,119	28±12	1,43
Натрий КМЦ	8,5	4	0,138	60±49	1,35
Натрия кроскармеллоза	8,5	3	0,225	54±39	1,21

Исследования продолжились изучением влияния других вспомогательных веществ на фармакологические параметры таблетки.

Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты качественного исследования модельных таблеток полученных из сухих экстрактов солодки голой и алтея лекарственного с использованием вспомогательных веществ

Виды вспомогательных веществ		Сила выталкивания, Мпа	Внешний вид, баллы	Истираемость, %	Устойчивость к раздавливанию, Н	Распадаемость, мин
Кислоты	Кислота лимонная	9	3	0,137	44±12	1,69
	Кислота винная	9	5	0,061	70±10	1,35
	Кислота янтарная	9	4	0,122	27±15	1,41
Разрыхлители	Картофельный крахмал	9	5	0,145	46±10	1,29
	Кукурузный крахмал	11	4	0,072	71±10	1,44
	Поливинилпирролидон	21	4	0,131	29±15	1,57
Антифрикционные вещества	Кальция стеарат	7	5	0,148	48±05	1,25
	Магния Стеарат	8	4	0,070	65±11	1,39
	Кислота стеариновая	8	4	0,129	46±12	1,42
	Аэросил	9	3	0,098	35±10	1,79

Результаты исследований показали, что винная кислота проявила самые положительные газообразующие результаты.

Исследования показали, что антифрикционные агенты имеют прямое влияние на фармакологические свойства таблеток, и было установлено, что в состав следует добавлять стеарат кальция, проявивший положительные результаты.

Исходя из полученных результатов исследований в таблице 3 были приведены рекомендуемые составы для получения таблеток.

Таблица 3

Исследуемые составы для получения таблеток «Мукас Форте»

Ингредиенты	Композиции						
	С-1	С-2	С-3	С-4	С-5	С-6	С-7
Сухой экстракт солодки	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Сухой экстракт алтея	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Лимонная кислота		0,16		0,08	0,16		0,08
Винная кислота	0,16		0,16	0,08		0,016	0,08
Моногидрат лактозы					0,022		
Натрия гидрокарбонат	0,045	0,045	0,087	0,087	0,065	0,035	0,037
Крахмал картофельный	0,043						0,024
Крахмал кукурузный		0,043					
Микрокристаллическая целлюлоза						0,052	0,026
Стеариновая кислота	0,003	0,003				0,003	
Стеарат кальция			0,003	0,003	0,003		0,003
Средняя масса	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

Таким образом, на основании полученных результатов было определено, что на качество получаемых таблеток напрямую влияет влажность в цехе и давление прессования, и для рекомендуемых таблеток установлено оптимальным давление 100-180 МПа, и влажность в цехе - 20 -25%. На следующем этапе исследований были изучены технологические свойства приготовленной массы в предлагаемом составе и выбран оптимальный состав и технология для быстрорастворимых таблеток «Мукас Форте» (Таблица 4).

Таблица 4

Рекомендуемый состав таблеток «Мукас Форте»

Наименование ингредиентов	Количество	
	Г	%
Сухой экстракт солодки голой	0,025	8,3
Сухой экстракт алтея лекарственного	0,025	8,3
Гидрокарбонат натрия	0,087	29
Винная кислота	0,16	53,4
Стеарат кальция	0,003	1
Средняя масса	0,3	100

На рис. 1 представлена технологическая схема предлагаемых таблеток.

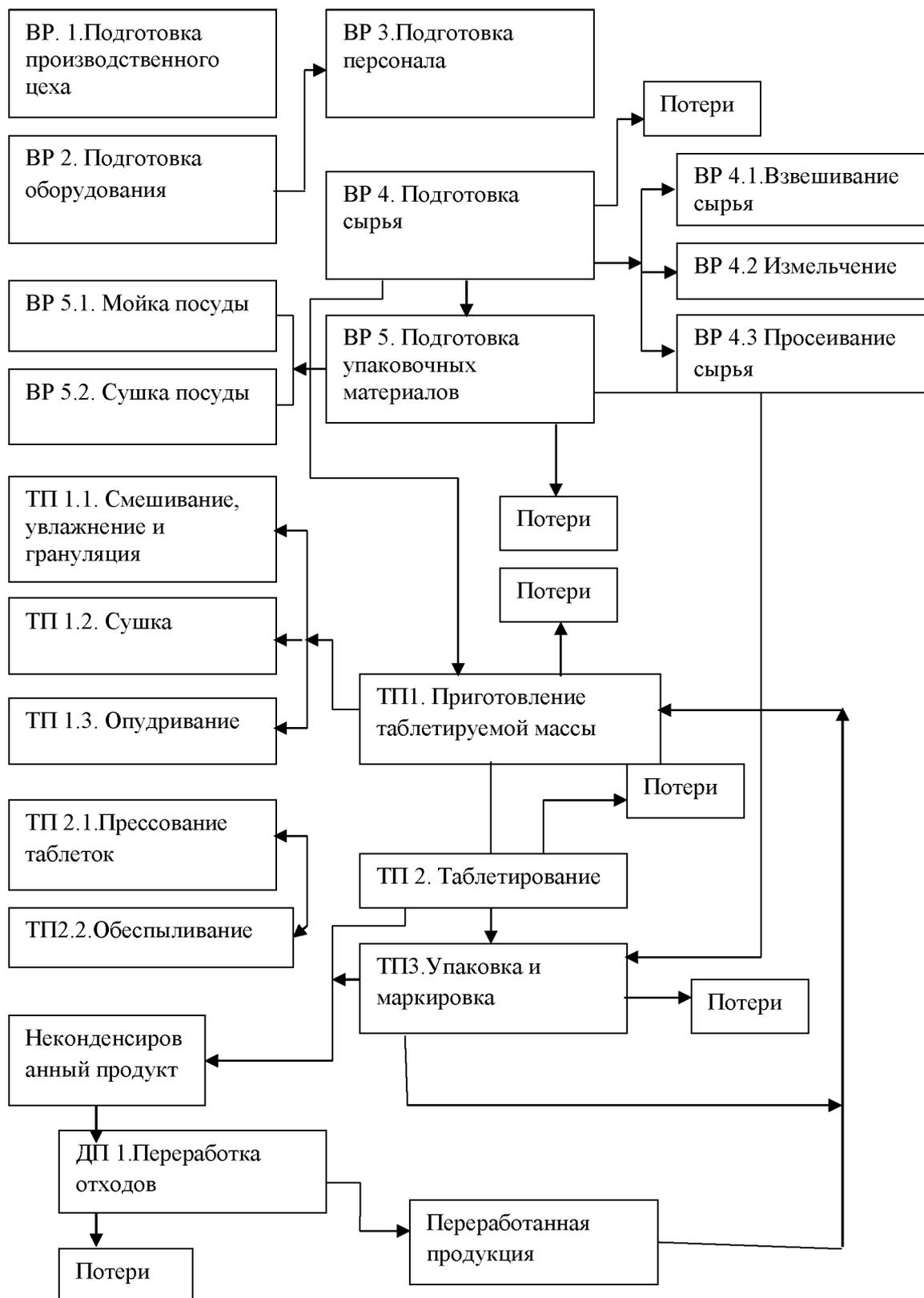


Рис. 1. Технологическая схема получения быстрорастворимых таблеток «Мукас Форте»

Исследования продолжались получением таблеток методом прямого прессования, однако стало известно, что таким способом невозможно получить таблетки необходимого качества. Поэтому исследования были

продолжены методом влажной грануляции. Дальнейшие исследования были направлены на изучение влияния давления прессования на качество таблеток. Таблетки получали с помощью ручного гидропресса при давлении 50–350 МПа в пуансонах диаметром 9 мм. Результаты показали, что с увеличением давления прессования увеличивается коэффициент газообразования. При давлении прессования 50 МПа и влажности 60% коэффициент газообразования (K_r) при оказался равным 0,53, при влажности 20% - 0,94, а при 180 МПа - 0,52 и 0,81 соответственно. Были оценены качественные показатели таблеток, полученных выбранным составом и технологией и установлено их соответствие необходимым требованиям.

Полученные результаты приведены в таблице 5.

Таблица 5

**Результаты определения качественных показателей
рекомендуемых таблеток «Мукас Форте»**

Исследуемые свойства	Значения показателей
Внешний вид	Таблетки коричневого цвета, плоскоцилиндрической формы, с мелкими белыми вкраплениями
Отношение высоты таблеток к диаметру, %	37,22
Средняя масса и отклонение от средней массы, %	0,301±3,39
Прочность на излом, Н	57,34
Прочность на истирание, %	98,65
Распадаемость, мин.	3,85

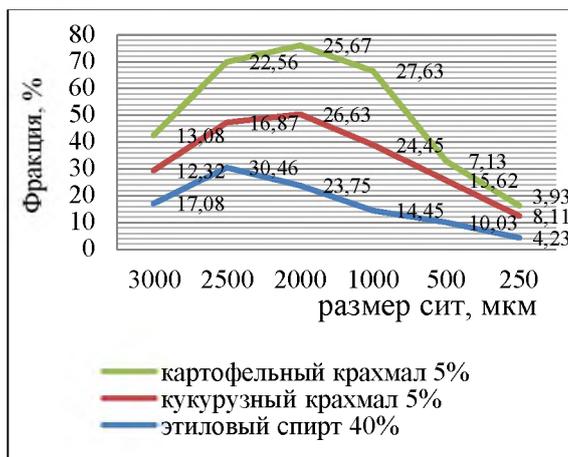
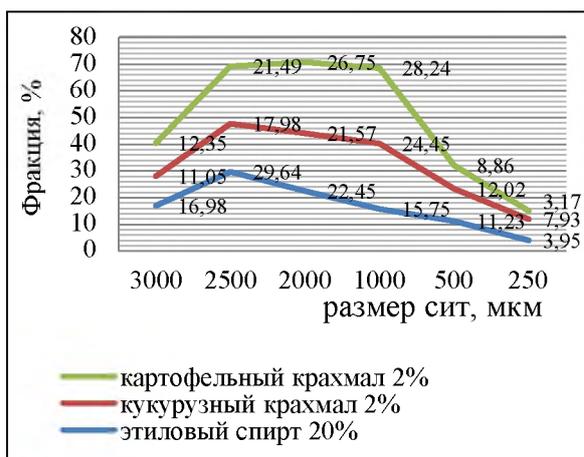
Четвертая глава диссертации названа «Исследования в области разработки гранул на основе сухого экстракта солодки голой» и представляет собой результаты исследований, направленные на разработку технологии быстро растворимых гранул «Мукас Форте», оценку ее качества и изучение факторов, влияющих на качество гранул.

В этих исследованиях был использован вышеуказанный состав представленный в таблице 4 рекомендуемых быстрорастворимых таблеток. Однако технологический процесс получения гранулированной массы в предлагаемом составе кардинально отличался от процесса получения быстрорастворимых таблеток, и технологические параметры полученной массы изучались применительно к первичному сырью. Целью этого было избежание ошибок в процессе дозирования. При получении быстрорастворимых гранул «Мукас Форте» были внесены изменения в технологический процесс производства.

В последующих исследованиях рекомендованный состав таблеток был неизменным, но было целесообразно заменить увлажняющие вещества. В качестве увлажнителей использовали следующие вспомогательные вещества в различных концентрациях, которые широко используются в фармацевтической практике: очищенная вода, этиловый спирт, крахмал, ПВП, МЦ, желатин, растворы лактозы. При выборе вышеперечисленных

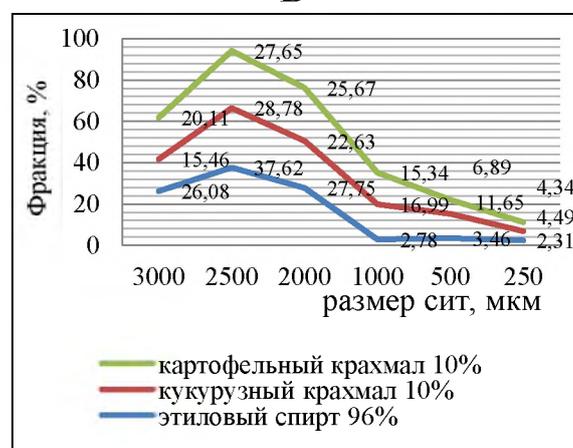
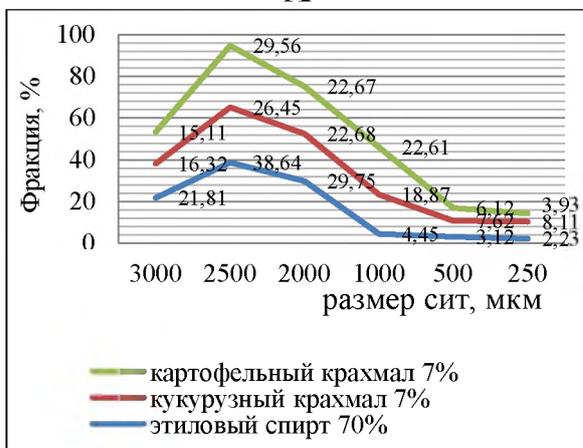
увлажняющих веществ было уделено внимание на то, что качество гранулированного препарата было на необходимом уровне.

Результаты исследований представлены на рис 2.



А

Б



В

Г

Рис.2 Результаты изучения действия различных концентраций вспомогательных веществ на качество гранул

Результаты изучения технологических свойств полученных гранул были представлены в таблице 6.

Таблица 6

Результаты изучения технологических свойств использованных вспомогательных веществ

Использованные вспомогательные вещества	Увлажнители							
	Крахмал		Повидон			Этиловый спирт		
	5%	7%	0,5	2%	5%	40%	70%	96%
Сыпучесть, 10^{-3} кг/с	2,465	2,444	2,598	2,598	1,987	10,546	18,387	19,546
Угол естественного откоса, градус	39,35	38,38	38,46	38,11	36,65	41,68	42,98	48,95
Насыпная плотность, кг/м ³	677,37	648,97	628,32	632,32	623,54	587,15	459,24	498,27
Остаточная влажность, %	5,95	7,04	6,26	7,26	8,75	4,48	3,45	3,28

Из приведенных данных таблицы, быстрорастворимые гранулы «Мукас Форте» полученные с использованием 70% этилового спирта по показателям внешний вид, сыпучесть ($18,387 \cdot 10^{-3}$ кг/с), угол естественного откоса (42,98 градуса), насыпная плотность (459,24 кг), остаточная влажность (3,45%) отвечала требованиям и 70% этиловый спирт был выбран для дальнейших исследований.

С целью помещения быстрорастворимых гранул «Мукас Форте» во флаконы была изучена их дозировка и приготовлена гранулированная масса следующего состава и количества.

Рекомендуемое количественное содержание приведено в таблице 7.

Таблица 7

Рекомендуемый состав гранул «Мукас Форте» (предназначенный для расфасовки во флаконы)

Наименование ингредиентов	Количество		
	Одноразовая доза, г	%	Десятикратная доза, г
Сухой экстракт солодки голой	0,025г	8,33	0,25г
Сухой экстракт алтея лекарственного	0,025г	8,33	0,25г
Гидрокарбонат натрия	0,087г	29	0,87г
Винная кислота	0,16г	53,34	1,6г
Стеарат кальция	0,003г	1	0,03г
Средняя масса	0,3	100	3,0

Количество действующих и вспомогательных веществ приведенных в таблице 7 выбиралось с учётом того, что гранулы растворяются в 100 мл раствора и разовая доза составляет 10 мл, разовая доза препарата рассчитывается как примерно по 10 мл, ежедневно три раза в день на 100 мл суспензии.

Исследования продолжались изучением кинетики влагопоглощения гранул, помещенных в рекомендованные упаковки, и полученные результаты показаны на рисунке 3.

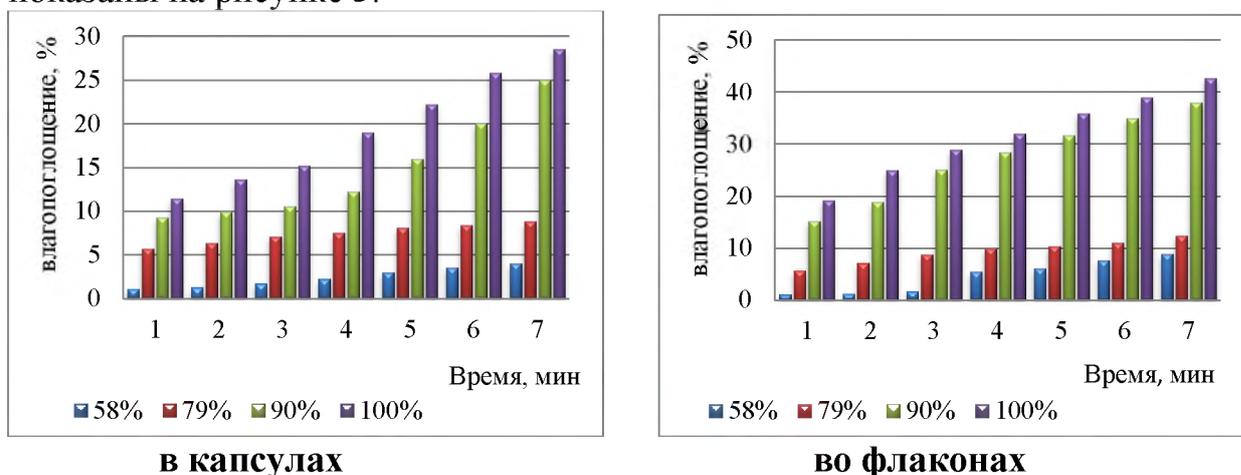


Рис 3. Влагопоглощение гранулируемой массы при различной относительной влажности окружающей среды

Результаты исследования показали, что при относительной влажности воздуха 100 % гранулируемая масса в течении 5-ти суток потеряла свойство сыпучести и поглотила 22,15 % влаги, к концу 7-х суток, сорбировав 28,54 % влаги и превратилась во влажную массу. А при 58 % и 79 % относительной влажности окружающей среды поглотили 4,06 % и 9,22 % влаги соответственно. Гранулы помещенные во флаконы показали следующие результаты: они потеряли свою сыпучесть за 4 дня и впитали 15,38% влаги, а к 7-м суткам они впитали 42,17 % влаги и превратились во влажную массу. При относительной влажности 79 % и 58 %, влагопоглощение составило 9,96 % и 5,24 % соответственно.

В следующих исследованиях изучали влияние площади поверхности на кинетику поглощения влаги предлагаемых гранул. Исследования проводились гравиметрическим методом при относительной влажности 58%.

Содержащиеся во всех трех бюксах образцы, не потеряли своё свойство сыпучести до конца экспериментов, поглотив при этом от 1,05% до 1,14% влаги. По полученным результатам можно сказать, что при увеличении площади поверхности образца наблюдается незначительное повышение влагосорбционных свойств исследуемой массы.

Полученные результаты приведены в таблице 8.

Таблица 8

Условия проведения исследований по изучению влагосорбционных свойств гранулируемой массы

Изучение влагосорбции в зависимости от:						
Относительной влажности окружающей среды				Величины площади поверхности образца		
№ п/п	Начальная масса образца m^0 , г	Относительная влажность окружающей среды, %	Диаметр бюкса d, см	Начальная масса образца m^0 , г	Диаметр бюкса d, см	Площадь поверхности образца S, г/м ²
1	0,4981	100	2,5	0,4990	3,5	8,55
2	0,4935	90	2,5	0,4993	3,0	5,37
3	0,4986	79	2,5	0,5123	2,5	3,18
4	0,5103	58	2,5	0,4980	3,0	3,13

Пятая глава диссертации названа «**Биофармацевтические исследования и изучение условий хранения и сроков годности предлагаемых препаратов**» и представляет результаты исследований, направленных на определение биодоступности и стабильности предлагаемых препаратов.

Определение биодоступности рекомендованных препаратов изучали инструментальными методами *in vitro*, представленными в ГФ XIII.

Ниже в таблице 9 представлены результаты исследования влияния рН среды растворителя на скорость высвобождения действующего вещества в среду растворителя.

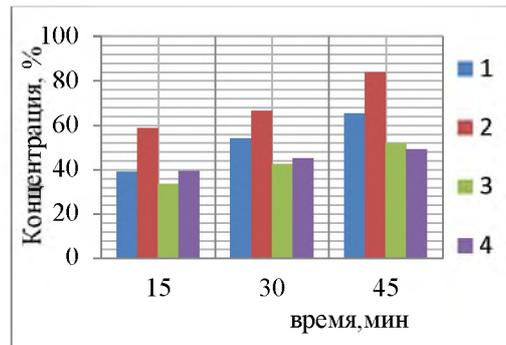
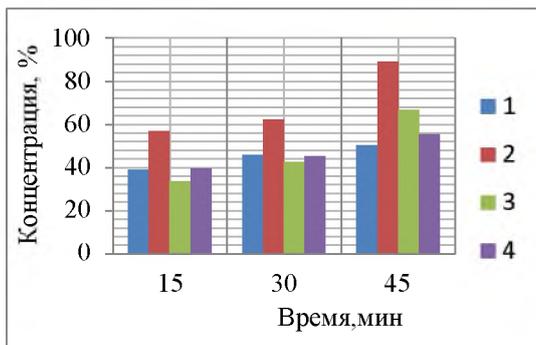
Как видно из полученных результатов рН среды растворителя оказывает прямое влияние на высвобождение биологически активных веществ в составе предлагаемых препаратов.

**Результаты изучения влияния pH растворяющей среды на
высвобождение действующих веществ из таблеток
«Мукас Форте» (n=5)**

№ экспериментов	Время, мин.					45 минут
	15	30	45	55	65	
	pH среды					
<i>Нейтральная среда (вода очищенная)</i>						
1	28,25	57,24	89,34	93,67	98,10	90,03
2	28,24	55,42	90,05	96,41	98,97	
3	28,22	55,32	90,21	96,79	99,30	
4	28,25	55,35	90,30	96,26	99,00	
5	28,21	55,31	90,27	97,05	99,87	
<i>Кислая среда (0,1 N раствор HCl)</i>						
1	12,41	32,31	55,23	72,11	82,32	55,25
2	12,38	32,68	55,62	71,98	82,56	
3	12,31	33,15	55,56	70,98	81,67	
4	12,29	33,46	54,98	69,87	82,44	
5	12,27	34,10	54,87	72,47	82,76	
<i>Щелочная среда (0,1 N раствор NaOH)</i>						
1	9,46	24,65	43,09	52,46	67,22	42,71
2	9,52	22,43	42,96	51,76	66,74	
3	10,21	23,05	41,99	50,99	68,04	
4	9,95	21,95	42,87	51,76	65,25	
5	9,95	23,04	42,65	51,52	63,58	
<i>Нейтральная среда (вода очищенная)</i>						
1	34,25	52,79	85,76	88,24	91,22	85,77
2	35,11	54,21	86,28	87,94	90,73	
3	34,98	54,27	85,88	86,99	91,36	
4	34,76	53,75	85,98	87,43	92,00	
5	35,15	53,54	84,96	87,54	91,65	
<i>Кислая среда (0,1 N раствор HCl)</i>						
1	11,24	27,35	39,35	55,76	75,11	38,45
2	10,68	25,89	37,98	55,74	74,75	
3	11,43	26,47	37,21	56,76	75,24	
4	10,86	25,65	38,57	55,57	75,34	
5	10,28	26,32	39,14	55,54	75,22	
<i>Щелочная среда (0,1 N раствор NaOH)</i>						
1	11,26	29,53	53,21	61,23	70,88	54,52
2	11,43	28,87	54,78	62,66	71,22	
3	10,99	29,11	55,32	62,28	70,52	
4	10,57	28,65	54,76	61,44	69,33	
5	11,37	27,54	54,55	61,53	69,64	

Второй этап биофармацевтических исследований был посвящен изучению влияния скорости вращения «вращающейся корзинки» на переход действующих веществ в среду растворителя. В этих исследованиях скорость «вращающейся корзинки» была 50, 100, 150, 200 об / мин.

Полученные результаты показаны на рисунке 4



Глицирризиновая кислота

- 1- скорость вращения корзинки 50 об/мин
- 2- скорость вращения корзинки 100 об/мин
- 3- скорость вращения корзинки 150 об/мин
- 4- скорость вращения корзинки 200 об/мин

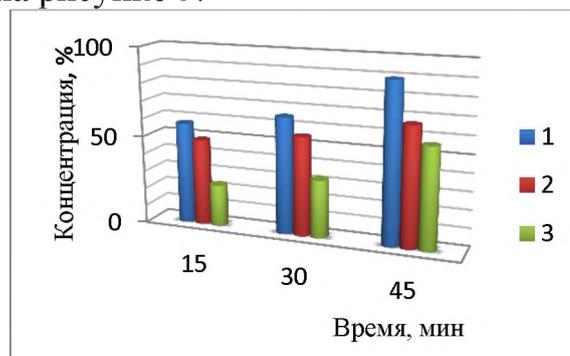
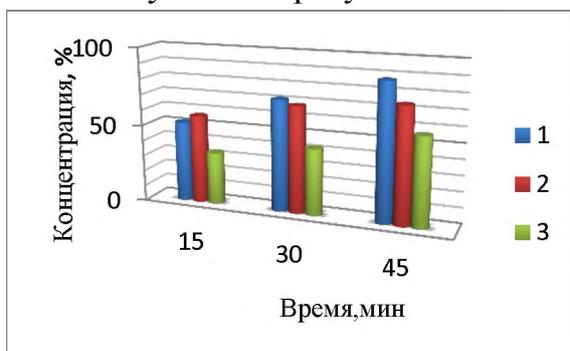
Моносахариды

Рис.4 Результаты изучения влияния скорости вращения корзинки на интенсивность высвобождения активных веществ из таблеток «Мукас Форте»

Как видно из рисунка, высвобождение активного вещества из рекомендованных таблеток «Мукас Форте» зависит от скорости вращения корзинки. Исходя из вышеизложенного, для оценки качества предлагаемого препарата-биофармацевтической эффективности скорость вращения «вращающей корзинки» составляла 100 об/мин. и среду выбрали воду очищенную.

В последующих исследованиях были изучены биофармацевтические свойства предлагаемого гранулированного препарата.

Полученные результаты показаны на рисунке 5.



Глицирризиновая кислота

- 1-нейтральная среда (вода очищенная)
- 2-кислая среда (0,1 н раствор HCl)
- 3-щелочная среда (0,1 н раствор NaOH)

Моносахариды

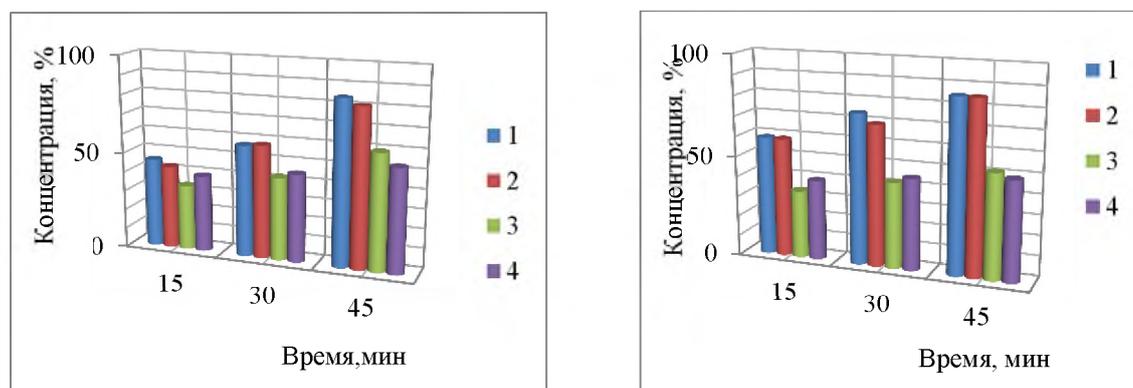
Рис.5 Результаты изучения влияния pH растворяющей среды на высвобождение действующих веществ из гранул «Мукас Форте»

Из рисунка 5 видно, что при нейтральной среде выделение биоактивных веществ в среду растворителя происходит за 45 минут, что отвечает требованиям. Количество выделенных биоактивных веществ в

нейтральной среде за 45 минут, соответственно составляет 87,45% (глицирризиновая кислота) и 89,32% (моносахариды).

Следующий этап биофармацевтических исследований посвящался изучению действия скорости вращения «Вращающейся корзинки» на высвобождение биоактивных веществ в среду растворителя. В этих исследованиях также скорость «Вращающейся корзинки» была установлена 50, 100, 150, 200 об/мин.

Полученные результаты приведены на рисунке 6.



Глицирризиновая кислота

Моносахариды

- 1- скорость вращения корзинки 50 об/мин
- 2- скорость вращения корзинки 100 об/мин
- 3- скорость вращения корзинки 150 об/мин
- 4- скорость вращения корзинки 200 об/мин

Рис.6. Влияние скорости вращения «Вращающейся корзинки» на высвобождение активных веществ из гранул «Мукас Форте»

На основании полученных результатов при определении биофармацевтических свойств рекомендованных препаратов «Мукас Форте» в качестве рН среды была выбрана нейтральная- вода очищенная (объем 1000 мл) и скорость вращения корзинки составила 100 об / мин.

В последующих наших исследованиях мы провели исследования для изучения факторов, влияющих на срок годности. Исследования проводились в естественных условиях при температуре 22 ± 2 ° С.

Таким образом, на основании полученных результатов исследований срок годности рекомендованных таблеток «Мукас Форте» при хранении во всех типах упаковки составил 3 года, а для гранул - 2 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основе теоретических и практических исследований был изучен фармацевтический рынок Узбекистана и определено, что применяемые в педиатрической практике муколитические комбинированные препараты в основном импортируются, принимая во внимание спрос потребителей,

актуальным является разработка и локализация производства данных препаратов

2. В результате изучения физико-химических и технологических свойств сухих экстрактов солодки голой и алтея лекарственного и вспомогательных веществ предложены состав и технология комбинированных быстрорастворимых таблеток и гранул «Мукас Форте».

3. Проведена оценка качества быстрорастворимых таблеток и гранул «Мукас Форте», полученных по предлагаемому составу и технологии, и отмечено, что они соответствуют предъявляемым требованиям.

4. Были изучены биофармацевтические свойства предлагаемых препаратов и доказана их биоэффективность. Скорость «вращающейся корзинки» для таблеток была выбрана на уровне 100 об/мин, а для гранул 50 об/мин и в качестве растворяющей среды для обоих препаратов была выбрана нейтральная среда объемом 1000 мл.

5. Были определены условия и срок хранения рекомендованных таблеток и гранул «Мукас Форте». Установлено, что во всех рекомендованных упаковках, по всем показателям качества таблетки отвечали требованиям НД в течение 3 лет, а гранулы - в течение 2 лет.

6. Была разработана фармакопейная статья предприятия для таблеток «Мукас Форте» и предоставлена в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан для получения разрешения на производство и применение в медицинской практике.

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

Sherkhadjayeva Nozima Nigmatullayevna

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR INSTANT TABLETS AND
GRANULES OF LICORICE (GLYCYRRHIZA GLABRA L.)**

15.00.01 – technology of drugs

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

Tashkent – 2022

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 B2021.1.PhD/Far64

The dissertation was completed at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.pharmi.uz) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.zivonet.uz).

Scientific consultant: **Yunusova Khalida Mannanovna**
Doctor of pharmaceutical sciences, professor

Official opponents: **Tukhtayev Khakim Rakhmonovich**
Doctor of pharmaceutical sciences, professor

Khalilov Ravshan Muratdjanovich
Doctor of technical sciences

Leading organization: **Tashkent Institute of Chemical Technology**

The defense of the dissertation will take place on «4» July 2022 at 12⁰⁰ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent Pharmaceutical Institute (Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

The dissertation can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number 34). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, st. Aybek, 45. Tel.: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation sent out on «10» June 2022
(Protocol at the register №34 dated «10» June 2022)



K.S. Rizaev
Member of scientific council on
conferment of scientific degrees, D.M.Sc.

Y.S. Karieva
Scientific secretary of 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 (abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD))

The aim of the study is to develop a scientifically based new composition and technology for instant tablets and granules with mucolytic action based on dry extract of licorice.

The object of the study was dry extracts of licorice and marshmallow, which have a mucolytic effect; on their basis, combined tableted and granulated forms of the drug were selected.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, the composition and technology of mucolytic combined tablets and granules «Mukas Forte» with mucolytic action was developed;

quality assessment methods and standardization methods for the proposed tablets and granules «Mukas Forte» were established;

on the basis of biopharmaceutical studies, the high bioefficiency of «Mukas Forte» tablets and granules has been proven;

the specific activity and harmlessness of the drug «Mukas Forte» in the form of tablets was determined.

Implementation of the research results.

Based on the scientific results obtained in the development of technology for instant tablets and granules based on licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.):

a patent for a utility model of the Agency for Intellectual Property

property of the Republic of Uzbekistan (No. FAP 01790, 01/31/2022) on the "Composition of instant cough tablets". As a result, this made it possible to produce a new original drug with a combined composition based on medicinal plant materials;

the pharmacopoeial monograph of the enterprise for tablets "Mukas Forte" was submitted for registration to 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 (letter No. 29/01-62 dated February 21, 2022, letter of the Ministry of Health 8n-3/280 dated October 15, 2018). The approval of this pharmacopoeial article of the enterprise will provide an opportunity for the production of mucolytic, pediatric drugs;

together with SAMO LLC, a pilot industrial regulation for Mukas Forte tablets (OPR 42-03873 / 15745533-2022) was developed and approved. Mazkur, huzhzhatlarning tasdiqlanishi natizhasida balgam kŷchiruvchi dori preparatlari uchun meyoriy huzhzhatlarni ŷrnatilgan tartibda ishlab chiqilishi va ruykhatga olinishi ta'minlangan. As a result of the approval of these documents in the prescribed manner, the development and registration of regulatory documents for expectorant drugs will be ensured.

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

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Юнусова Х.М., Шерхаджаева Н.Н. Оценка кинетики влагосорбции сухого экстракта солодки в зависимости от различных факторов //Фармацевтический журнал. - Ташкент.-2019.-№3. С.83-87. (15.00.00., №2).
2. Юнусова Х.М., Шерхаджаева Н.Н. Факторы влияющие на газообразующие свойства нового комбинированного быстрорастворимого препарата от кашля //Фармация.-Санкт-Петербург.-2020.-С.630-631 (15.00.00., №8).
3. Юнусова Х.М., Шерхаджаева Н.Н. Изучение гигроскопичности рекомендуемых гранулированных лекарственных форм «Мукас Форте» //Фармацевтический журнал. - Ташкент.-2021.-№3. С.41-44. (15.00.00., №2).
4. Юнусова Х.М., Шерхаджаева Н.Н. Выбор оптимального состава гранул «Мукас Форте» // Фармацевтический журнал. - Ташкент.- 2021.-№3. С.45-49. (15.00.00., №2).
5. Юнусова Х.М., Шерхаджаева Н.Н. Муколитическая активность предлагаемых препаратов «Мукас Форте» // Инфекция, иммунитет и фармакология.-Ташкент.-2022.-№1.-С.-323-327 (15.00.00., №6).

II бўлим (II часть; II part)

6. Шерхаджаева Н.Н., Юнусова Х.М. Исследования в области выбора состава и технологии быстрорастворимых таблеток, содержащих сухой экстракт солодки // Материалы международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: Проблемы и перспективы». - Ташкент.- 2020.-С.72.
7. Шерхаджаева Н.Н., Юнусова Х.М. Изучение кинетики влагосорбции сухого экстракта солодки при различных относительных показателях влажности окружающей среды // Abstracts of I International Scientific and Practical Conference.-Rome.-2020.-С.141-143.
8. Шерхаджаева Н.Н., Юнусова Х.М. К вопросу определения технологических показателей гранулятов для быстрорастворимых таблеток // Abstracts of I International Scientific and Practical Conference.-Rome.-2020.-С.144-145.
9. Юнусова Х.М., Шерхаджаева Н.Н. Усовершенствование состава и технологии быстрорастворимых таблеток на основе экстрактов // Интернаука.-Москва.-2020.-№45(174).-С.52-53.
10. Шерхаджаева Н.Н., Юнусова Х.М. Изучение гигроскопичности рекомендуемых гранулированных лекарственных форм «Мукас форте» //V Міжнародна науково-практична конференція «Ліки–людині. С учасні проблеми фармакотерапіїта призначення лікарських засобів»-Харковь.-2021.-С.857-858.

11. Шерхаджаева Н.Н., Юнусова Х.М. Исследования влияния доли вспомогательных веществ на прочностные характеристики гранул «Мукас форте» // V Міжнародна науково-практична конференція «Ліки–людині. Сучасні проблеми фармакотерапіїта призначення лікарських засобів»-Харковь.-2021.-С.858-859.
12. Юнусова Х.М., Шерхаджаева Н.Н. Разработка спектрофотометрического метода определения действующих веществ в рекомендуемых таблетках «Мукас Форте» // Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике» сборник IV международной научно-практической конференции.-Ташкент.-2021.-С.118-119.
13. Юнусова Х.М., Шерхаджаева Н.Н. Количественное определение полисахаридов в рекомендуемых таблетках «Мукас форте» // «Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике» сборник IV международной научно-практической конференции.-Ташкент.-2021.-С.182-183.
14. Шерхаджаева Н.Н. Роль прессования в технологии таблетирования таблеток на основе сухих экстрактов солодки и алтея // Ўзбекистонда илмий тадқиқотлар: даврий анжуманлар.-Ташкент.-2022.-С.11.
15. Шерхаджаева Н.Н. Выбор газообразующих смесей шипучих быстрорастворимых таблеток на основе сухих экстрактов // Ўзбекистонда илмий тадқиқотлар: даврий анжуманлар.-Ташкент.-2022.-С.19-20.