

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС
ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ**

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Қўлёзма ҳуқуқида

УДК615.453.6

ЖАЛОЛИДДИНОВА МУАТТАР ШУҲРАТ ҚИЗИ

**Комбинирланган оғриқ қолдирувчи дори воситаларининг
таркиби ва технологияси**

Мутахассислиги: 5А 510603 – Дориларнинг саноат технологияси

Магистр

академик даражасини олиш учун ёзилган

диссертация

Илмий раҳбар:

Проф., фарм.ф.д. Х.М.Юнусова

ТОШКЕНТ - 2018

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Факультет - Саноат фармацияси

Кафедра-Дори воситаларининг
саноат технологияси

Ўқув йили - 2016-2018 й.

Магистратура талабаси:
Жалолиддинова М.Ш.

Илмий раҳбар :
ф.ф.д. проф. Юнусова Х.М.

Мутахассислиги:
5А510603-Дориларнинг саноат
технологияси

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯ АННОТАЦИЯСИ

Мавзунинг долзарблиги. Бугунги кунда аҳолини юқори самардорликка эга бўлган, безарар ва арзон дори воситалари билан таъминлаш замонавий тиббиётнинг ўта муҳим, ажралмас қисми бўлиб ҳисобланади. Давлатмиз томонидан аҳолини юқори сифатли, безарар ва етарли даражадаги самарали дори воситалари билан таъминлаш ишларига алоҳида эътибор бериб келинмоқда. 2016 йилнинг 4 январида “Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисида”ги Ўзбекистон Республикаси Қонунининг янги таҳрирда қабул қилиниши соҳа юксалишининг кейинги босқичини бошлаб берди. Бутун дунёда турли ревматик касалликларни даволаш учун яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари (ЯҚНДВ)кенг қўлланилади. Беморларнинг кўп қисми бу дори воситаларини яхши кўтардилар, аммо бир қатор беморларда гастроэнтерологик ножўя таъсир ривожланиб, баъзида препаратни қабул қилиш тўхтатилишини ҳам талаб қилади. Статистик маълумотларга қараганда ЯҚНДВни 2-3 ой давомида қабул қилиш натижасида диспепсик ўзгаришлар 30-40%, ярали жароҳатланиши эса – 10-20% беморларда кузатилади.

Бунинг олдини олиш мақсадида фармакологик гуруҳи яллиғланишга қарши ностероид дори воситаси билан бирга протон насос ингибиторлар, меъда ва ўн икки бармоқли ичак шиллиқ қобиғини ҳимояловчи, трофик ва регенератив жараёнларни рағбатлантирувчи препаратларнинг комбина-

циясини ўрганган ҳолда, Ўзбекистонда илк бор комбинирланган оғриқ қолдирувчи дори воситаларини яратиш юқори аҳамиятга эгадир.

Ишнинг мақсади ва вазифалари. Комбинирланган оғриқ қолдирувчи дори воситаларининг таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш. Мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифаларни ҳал қилишга тўғри келди:

- ўрганилаётган субстанцияларнинг физикавий ва технологик хоссаларини ўрганиш;
- “Ортоф-S”. таблеткаларнинг мақбул таркиби ва технологияни танлаш;
- тавсия этилаётган “Ортоф-S” таблеткаларининг сифатини баҳолаш;
- тавсия қилинаётган таблеткаларнинг биологик самарадорлигини *in vitro* тажрибаларида ўрганиш;
- тавсия қилинаётган таблеткаларнинг сақланиш шароитини ва муддатини белгилаш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Тадқиқот объекти диклофенак натрий ва омепразол субстанцияси, предмети – комбинирланган таблеткалар- “Ортоф-S”.

Тадқиқот услубияти ва услублари. Ишни бажариш жараёнида замонавий физик-кимёвий таҳлил усуллари, технологик ва биофармацевтик усуллар, клиникагача бўлган изланишлар қўлланилиши режалаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий жиҳатдан янгилик даражаси. Илк бор комбинирланган оғриқ қолдирувчи дори препаратининг таркиби, технологияси ишлаб чиқилди ва сифати баҳоланди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ва татбиқи. Илк бор комбинирланган оғриқ қолдирувчи дори препарати яратилди ва маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқариш корхоналарида корхона миқёсида тавсия этилаётган “Ортоф-S” таблеткаларининг технологик жараёни ва сифатини баҳолаш усуллари “SAMO” МЧЖ да синовдан ўтказилди.

Иш тузилиши ва таркиби. Диссертация кириш қисми, 4 та боб, хулоса ва адабиётлар рўйхатидан иборат. Иш 74 бетда изоҳланган, тадқиқотлар натижаси 8 та расмда ва 11 та жадвалда келтирилган. Адабиётлар рўйхати 53 манбаани ўз ичига олган.

Бажарилган ишнинг асосий натижалари. Комбинирланган оғриқ қолдирувчи дори препаратининг технологи яси ишлаб чиқилган ва амалиётга татбиқ этиш мақсадида меъёрий техник ҳужжатлар мажмуаси яратилган.

Хулоса ва таклифларнинг қисқача умумлаштирилган ифодаси. Комбинирланган оғриқ қолдирувчи таблеткаларнинг муайян таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган ва унинг сифатини баҳолаш усуллари ва мезонлари яратилган.

Илмий раҳбар

Юнусова Х.М.

(имзо)

Магистратура талабаси

Жалолиддинова М.Ш.

(имзо)

МУНДАРИЖА

КИРИШ	4
I- БОБ. НАЗАРИЙ, АМАЛИЙ ВА ЭМПИРИК ТАДҚИҚОТЛАР НАТИЖАЛАРНИНГ ТАНҚИДИЙ ТАҲЛИЛИ	8
1. Комбинирланган препаратлар технологияларининг ўзига хос хусусиятлари.....	8
2. Ностероид яллиғланишга қарши дори препаратларнинг бугунги кундаги ҳолати ва ишлаб чиқариш истиқболлари.....	12
3. Ностероид яллиғланишга қарши препаратларнинг асосий тавсифлари ва қўлланилиши.....	13
4. Диклофенак ва унинг асосида яратилган комбинирланган препаратлар ассортименти.....	19
I-БОБ БЎЙИЧА ХУЛОСАЛАР	24
II- БОБ. МАТЕРИАЛЛАР ВА ТАҲЛИЛ УСУЛЛАРИ	26
1. Дастлабки хом ашёлар таснифи.....	26
2. Қўлланилган ёрдамчи моддалар.....	27
3. Қўлланилган асбоб ва ускуналар.....	28
II-БОБ БЎЙИЧА ХУЛОСАЛАР	29
III-БОБ. АСОСИЙ ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ	30
1. Ўзбекистон Республикаси фармацевтик бозорида ЯҚНДВ гуруҳига мансуб дори препаратларининг ҳолати.....	30
2. Сирка кислотаси ҳосиласи бўлган оғриқ қолдирувчи дори воситаларининг ассортимент маркетинг таҳлили.....	34
3. Дастлабки хом ашёнинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш.....	36
4. «Ортоф - S» таблеткаларини муайян таркиб ва технологиясини танлаш.....	39
5. Тавсия этилаётган «Ортоф-S» таблеткасининг миқдор ва сифат кўрсаткичларини баҳолаш.....	46

III-БОБ БЎЙИЧА ХУЛОСАЛАР	52
IV-БОБ. «ОРТОФ-S» ТАБЛЕТКАСИНИ БИОСАМАРАДОРЛИГИНИ АНИҚЛАШ ВА САҚЛАНИШ МУДДАТЛАРИНИ БЕЛГИЛАШ.....	54
1. «Ортоф-S» таблеткасини биосамарадорлигини in vitro усулида аниқлаш.....	54
2. Тавсия этилаётган «Ортоф-S» таблеткасини сақлаш шароитини ўрганиш ва турғунлиги муддатини белгилаш.....	57
IV-БОБ БЎЙИЧА ХУЛОСАЛАР	67
УМУМИЙ ХУЛОСАЛАР.....	69
АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.....	70
ИЛОВА.....	75

THE MINISTRY OF HEALTH OF REPUBLIC OF UZBEKISTAN

THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

Faculty	- <u>Industrial pharmacy</u>	Master's student	- <u>Jaloliddinova M.Sh.</u>
Department	- <u>Industrial technology of medicinal drugs</u>	Supervisor	- <u>prof. Yunusova Kh.M.</u>
The academic year	- <u>2016-2018</u>	Specialty	- <u>Industrial technology of medicinal drugs</u>

THE ANNOTATION OF THE MASTER'S DISSERTATION

The relevance of the topic. Today, providing the population with high endowment, nourishing and inexpensive drugs is a crucial part of modern medicine. The State Department pays special attention to providing the population with high-quality, safe and effective drugs. On January 4, 2016, adoption of the Law of the Republic of Uzbekistan "On medicines and pharmaceutical activity" in the new edition has begun the next phase of the sector's advancement. An anti-inflammatory (NOX) drug is used worldwide for the treatment of various rheumatic disorders. Most patients take these drugs well, but some patients develop gastroenterologic adverse effects, sometimes requiring the drug to stop. According to statistical data, dyspeptic changes are observed in 2-3 months, and dyspeptic changes are observed in 30-40%, and in 10-20% of injured injuries.

In order to prevent this, the pharmacological group is studying the combination of drugs that stimulate proton pump inhibitors, gastric and duodenal mucous membrane, and trophic and regenerative processes along with an anti-inflammatory nosteride drug, and the first combination of pain relievers in Uzbekistan owns.

Purpose and tasks of research. Selection and technology development of combined remedies. To reach the goal, we had to solve the following tasks:

- studying the physical and technological properties of the substrates;
- "Ortof-S" optimal composition of tablets and selection of technology;
- Evaluating the quality of the recommended "Ortof-S" tablets;
- study biological efficiency of recommended tablets in vitro experiments;
- Determination of storage conditions and duration of the recommended tablet.

Object and subject of research. The object of the investigation is diclofenac sodium and omeprazole substance, the subject - combine tablets - "Ortof-S".

Research of Methods and Techniques. In the course of the work it is planned to use advanced methods of physical-chemical analysis, technological and biopharmaceutical methods, clinical researches.

Scientific degree of innovation in research results. The composition and technology of the first combination of pain relief medicines were evaluated and evaluated.

The practical significance and application of research results. The first combined combination drug was developed and tested at the local pharmaceutical manufacturing enterprises at "SAMO" Ltd, where the technology and quality of the "Ortof-S" tablets recommended at the enterprise level were evaluated.

Business structure and structure. The Introduction section of the dissertation consists of 4 chapters, a summary and a list of publications. The study was interpreted on page 74, and the results of the survey are presented in 8 figures and 11 tables. The list of publications includes 53 sources.

The main results of the done work. The technology of combined remedial drugs has been developed and implemented in order to implement the set of normative technical documents.

A brief overview of conclusions and recommendations. Specific composition and technology of combined pain relief tablets have been developed and methods and criteria for evaluating their quality have been created.

Scientific supervisor _____ **Yunusova Kh.M.**
(signature)

Student of MS _____ **Jaloliddinova M.Sh.**
(signature)

КИРИШ

Магистрлик диссертация мавзусининг асосланиши ва унинг долзарблиги. Бугунги кунда аҳолини юқори самарадорликка эга бўлган, безарар ва арзон дори воситалари билан таъминлаш замонавий тиббиётнинг ўта муҳим, ажралмас қисми бўлиб ҳисобланади. Давлатмиз томонидан аҳолини юқори сифатли, безарар ва етарли даражадаги самарали дори воситалари билан таъминлаш ишларига алоҳида эътибор бериб келинмоқда. 2016 йилнинг 4 январида “Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғри-сида”ги Ўзбекистон Республикаси Қонунининг янги тахрирда қабул қилиниши соҳа юксалишининг кейинги босқичини бошлаб берди. Бутун дунёда турли ревматик касалликларни даволаш учун яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари (ЯҚНДВ) кенг қўлланилади. Беморларнинг кўп қисми бу дори воситаларини яхши кўтардилар, аммо бир қатор беморларда гастроэнтерологик ножўя таъсир ривожланиб, баъзида препаратни қабул қилиш тўхтатилишини ҳам талаб қилади. Статистик маълумотларга қараганда ЯҚНДВ ни 2-3 ой давомида қабул қилиш натижасида диспепсик ўзгаришлар 30-40%, ярали жароҳатланиши эса – 10-20% беморларда кузатилади.

Бунинг олдини олиш мақсадида фармакологик гуруҳи яллиғланишга қарши ностероид дори воситаси билан бирга протон насос ингибиторлар, меъда ва ўн икки бармоқли ичак шиллик қобиғини ҳимояловчи, трофик ва регенератив жараёнларни рағбатлантирувчи препаратларнинг комбинациясини ўрганган ҳолда, Ўзбекистонда комбинирланган оғриқ қолдирувчи дори воситаларини яратиш юқори аҳамиятга эгадир.

Тадқиқот объекти ва предмети. Тадқиқот объекти қилиб – Ҳиндистоннинг “ALKA LABORATORIES PVT, LTD” компанияси томонидан 02.2015 йилда ишлаб чиқарилган AL DFS 0070215 сериядаги диклофенак натрий субстанцияси ва “Neuland Lab Ltd” компанияси томонидан 03.2015 йилда ишлаб чиқарилган 0313040 сериядаги омепразол субстанцияси танлаб олинди.

Тадқиқот предмети – комбинирланган таблеткалар- “Ортоф-S” деб белгиланди.

Тадқиқот мақсади ва вазифалари. Маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчи корхоналар амалиётига диклофенак натрий ва омепразол асосида комбинирланган оғриқ қолдирувчи дори воситаларининг таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш, тайёр маҳсулотларнинг сифатини назорат қилиш усулларини яратиш тадқиқотнинг асосий мақсади қилиб белгиланди.

Мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифалар белгиланди:

- диклофенак натрий ва омепразол фармацевтик фаол ингредиентларнинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш;
- тавсия этилаётган таблетка муайян таркиби ва технологиясини танлаш;
- таклиф этилаётган “Ортоф-S” таблетканинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш;
- тавсия этилаётган “Ортоф-S” таблеткаларнинг таркибидаги таъсир этувчи моддалар миқдор аниқлаш усулларини яратиш;
- тавсия этилаётган “Ортоф-S” таблеткаларнинг биофармацевтик хусусиятларини *in vitro* тажрибасида ўрганиш;
- таклиф этилаётган «Ортоф-S» таблетка сақлаш шароитини аниқлаш ва турғунлигини ўрганиш.

Илмий янгилиги:

- илк бор ностероид яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган комбинирланган оғриқ қолдирувчи таблетка таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган;

- илмий асосланган муайян таркиб ва технология яратилган, шунингдек тавсия этилаётган таркиб ва технологияда олинган «Ортоф-S» таблеткаларнинг миқдорий таҳлил усуллари ишлаб чиқилган;

- *in vitro* тажрибаларида олиб борилган биофармацевтик тадқиқотлар «Ортоф-S» таблеткаларининг етарли биосамарадорликка эгалиги тажрибаларда исботланган;

- тавсия этилаётган таблеткаларни сақлаш шароитлари ва сақланиш муддатлари белгиланган.

Тадқиқотнинг асосий масалалари ва фаразлари. Бугунги кунда фармация саноати мустақиллигига эришишда дори препаратларини ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш асосий вазифалардан биридир. Янги яратилаётган дори препаратлари нафақат талаб этилган даволаш самарадорлигига эга бўлиши, балки энг кам миқдорда организмга салбий таъсир кўрсатган ҳолда, таниқли ўхшаш турлари олдида устувор биоэквивалентликка эга бўлиши керак. Мамлакатимизда ишлаб чиқарилган янги дори воситалари турларини тиббиёт тажрибаларига тадбиқ этиш ҳисобидан фармацевтик дорилар бозорини тўлдириш замонавий илм-фаннинг долзарб вазифаси ҳисобланади. Ўзбекистон Республикаси дори воситалари сиёсатида асосан ишлаб чиқариш миқдори юқори тезликда ошиб бормоқда.

Генерик дори препаратларини яратиш Ўзбекистон Республикаси фармация соҳасида импорт ўрнини босувчи дори препаратларини яратиш программасига киритилган бўлиб, у республикамизда фармация соҳаси мустақиллигига ўз ҳиссасини кўшади. Самарали, ҳавфсиз, сифатли муҳим фармакотерапевтик гуруҳларнинг маҳаллий дори препаратлари – генерикларини ишлаб чиқиш Ўзбекистон Республикаси Ҳукуматининг импорт ўрни-ни босувчи дастурлари талабларига жавоб беради.

Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, оғриқ қолдирувчи, ножўя таъ-сирсиз оғриқни олдини олиш ва даволаш учун комбинирланган таблетка шаклидаги дори препаратларини яратиш ва ишлаб чиқаришни маҳаллий-лаштириш долзарб ҳисобланади.

Тадқиқот мавзуси бўйича адабиётлар шарҳи (таҳлили).

Шундай қилиб, юқоридагилардан келиб чиқиб қўллашда қулай бўлган, сақлашда биосамарадор ва барқарорликка эга дори воситаларини яратиш долзарб масала ҳисобланади.

Тадқиқотда қўлланилган методиканинг тавсифи. Тадқиқотларда диклофенак натрий ва омепразол субстанциялари ва прессланадиган массаларининг технологик хоссалари (заррачаларнинг шакли ва ўлчами, фракцион таркиб, сочилувчанлик, сочилма зичлик, зичланиш коэффициенти, қолдиқ намлик ва ҳ.к.) адабиётларда келтирилган усуллар бўйича аниқланди.

Таблетка массаларининг таркиблари учун танланган ёрдамчи моддалар тури ва миқдори тажрибалар орқали танланди. Таблеткаларнинг сифат кўрсаткичлари “Дори воситалари сифатини стандартлари. Асосий қоидалар” тармоқ стандарти ТSt 42 - 01 : 2002 расмий нашрда белгиланган кўрсаткичлар орқали аниқланди. Шунингдек, биологик самарадорлик *in vitro* усулида, сақланиш муддатлари эса табиий ва “тезлаштирилган эскиртириш” усулларда белгиланди.

Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти шундаки, тадқиқотлар ёрдамида комбинирланган “Ортоф-S” таблеткаларининг таркиби илк бор танланган, таъсир этувчи моддаларнинг миқдорий аниқлаш усуллари ишлаб чиқилган ва асосланган. Олиб борилган биофармацевтик тадқиқотлар асосида “Ортоф-S” таблеткаларининг биологик самарадорлигини тасдиқланган. Тавсия этилаётган дори воситаларининг сақлаш шароитлари ва сақланиш муддати аниқланган. Тавсия этилаётган “Ортоф-S” таблеткаларининг технологияси ва сифатини аниқлаш, ҳамда биофармацевтик тадқиқотлари амалда маҳаллий фармацевтик корхона “SAMO” МЧЖ да синовдан ўтказилган.

Иш тузилмасининг тавсифи. Диссертация кириш қисми, 4 та боб, хулоса ва адабиётлар рўйхатидан иборат. Иш 74 бетдан иборат бўлиб, тадқиқотлар натижаси 8 та расмда ва 11 та жадвалда келтирилган. Адабиётлар рўйхати 53 манбаъни ўз ичига олган.

АСОСИЙ ҚИСМ

I - БОБ. НАЗАРИЙ, АМАЛИЙ ВА ЭМПИРИК ТАДҚИҚОТЛАР НАТИЖАЛАРНИНГ ТАНҚИДИЙ ТАҲЛИЛИ

1. Комбинирланган препаратлар технологияларининг ўзига хос хусусиятлари

Комбинирланган дори воситалари – бу бир неча таъсир этувчи моддаларнинг қайд этилган комбинациясидир.

Комбинирланган дори воситаларини яратишдан мақсад:

- даволашнинг бир схемасида ишлатиладиган таъсир этувчи моддалар комбинацияси бу “ҳаммаси бир таблеткада” таъсиридир (масалан, комбинирланган антигипертензив препаратлар);
- бир таъсир этувчи модда иккинчи таъсир этувчи модданинг таъсирини кучайтиради (масалан, кофеин билан яллиғланишга қарши ностероид препаратлар комбинацияси);
- бир таъсир этувчи модда иккинчи таъсир этувчи модданинг ножўя таъсирини камайтиради (масалан, диуретик билан калий донори комбинацияси) [21,35].

Таркибида бир неча таъсир этувчи моддалари бўлган комбинирланган препаратлар (fixed-dose combination-FDC)нинг устунлиги жуда яхши маълум, аммо уларнинг рецептураси ва ишлаб чиқариш жараёни анча мураккабдир. Қайд этилган дозали комбинирланган препаратлар технологиясини ишлаб чиқиш маҳсулотнинг ҳаёт циклини бошқаришда қўлланадиган доривор препаратлар таркибини ўзгартиришнинг кўп сонли стратегияларидан биридир. Бу янги кимёвий таркибни ишлаб чиқиш жараёнида худди шундай ҳолат билан солиштирилганда харажатларни тезда оқланишини таъминлаши мумкин. Ўз дори препаратларидан келаётган фойдани оширишга интилаётган фармацевтик компаниялар FDCни оригинал препарат патентини химоялашнинг қўшимча механизми сифатида қўллашлари мумкин, бу жараён уни бошқа арзонроқ бўлган генерик дорилардан ажратиш

имконини беради. Бундай препаратлар юрак қон-томир касалликлари, қандли диабет, ОИВ/ОИТС, туберкулёз ва безгак билан оғриган беморларни даволашда муваффақият билан қўлланади [25,35].

FDC самарадорлигининг сабаблари

Аниқ дозали комбинирланган препаратлар (FDC) бир марталик қўллаш учун мўлжалланган дори шаклининг дозаси таркибидаги турли фаол компонентлар комбинациясини ҳосил қилиш мақсадида қўлланиши мумкин. Бундан ташқари, уларни, шунингдек, аниқ фаол компонентни ажратиб олишнинг аниқ параметрларига эришиш учун ҳам қўллаш мумкин, масалан, тезкор ва узайтирилган қўллаш учун буюриладиган дори шакллари комбинирлаш орқали эришиш мумкин. FDC муваффақияти бир-бирига яқин бўлган икки параллел эҳтиёжлар орқали юзага чиқади: Ижтимоий таъминот тизимлари соғлиқни сақлаш соҳаси учун харажатларни қисқартиришга, фармацевтик компаниялар эса маҳсулотнинг ҳаёт жараёнини оптималлаштириш ва рўйхатдаги мавжуд маҳсулотнинг имкониятидан янада кўпроқ фойдаланишга ҳаракат қилишади.

FDC иқтисодий нуқтаи назардан ҳар бир таъсир этувчи воситаси алоҳида сақланган индивидуал дори препаратига нисбатан фойдалироқдир. Бундай препаратлар бемор қабул қиладиган дорилар сонини камайтириш имконини бериши ва бу орқали дориларга мутеъликни камайтириши билан муваффақиятга эришган. Даволаш жараёнининг соддалиги ва қулайлиги беморни даволаш схемасига умумий риоя қилишни янада яхшиланишига сабаб бўлади. FDCнинг яна бошқа афзалликларидан бири фаол компонентлардаги турли кичик дозаларнинг миқдори синергик мувофиқлик натижасида олинган такомиллаштирилган даволаш самарадорлиги ва ножўя таъсирларнинг камдан-кам учрашидир. Аммо FDCни ишлаб чиқиш ҳақиқий афзалликларни пухта баҳолашни ва дозаларни титрлашнинг мослашувчан эмаслиги, шунингдек, мураккаблиги каби камчиликларни эътиборга олишни талаб қилади. Ҳақиқатан ҳам FDC учун дозалаш мослашувчанлиги пасаяди, бунинг натижасида доривор

препаратлар рецептурасидаги конкрет беморнинг индивидуал эҳтиёжларини аниқ эътиборга олиш мураккаблашади. Шу сабабли FDCни ишлаб чиқишда барча афзалликлар ва камчиликларни ҳисобга олиш асосий фактор бўлиши зарур, чунки улар бемордаги турли муаммолар ечимини танлашга таъсир қилиши мумкин ва ҳаёт фаолияти, шунингдек, соғлиғини эътиборга олиши лозим.

Доривор воситалар технологиясини ишлаб чиқувчилар тахминий даволаш кўрсатмалари учун ҳар бир FDCнинг фармакологик ва тиббий асоси тасдиғига эга бўлишлари лозим. Доривор воситалар бўйича Европа агентлиги (European Medicines Agency)нинг қўлланмасига биноан бундай асосда дозалаш ва FDC таркибидаги турли компонентларнинг қўлланиш давомийлиги бўйича кўрсатмалар бўлиши зарур[26,45].

FDCни ишлаб чиқариш ва рецептура тузишдаги муаммолар

Рецептурага келсак, дастлабки қийинчилик турли фармакокинетика ва турли ажралиб чиқиш кесимига эга бўлган компонентларни бирлаштиришда пайдо бўлади. Бу муаммо таъсир этувчи фаол моддалар миқдори ошиб бораётганлиги сабабли, албатта, анча мураккаблашади. FDC таркибидаги фаол компонентлар ёрдамчи моддалар каби физик ва кимёвий мутаносиблик жиҳатидан баҳоланиши лозим, бу жараён турли компонентлар янги ноҳуш аралашмаларни ҳосил қилмаслиги ва ўзаро таъсирга киришмаслигини кафолатлаши зарур.

Ишлаб чиқаришга келсак, энг кенг тарқалган қийинчилик - бу битта дори шакли таркибида бўлиши зарур бўлган икки кимёвий жиҳатдан номутаносиб, аммо физик нуқтаи назардан ажралган бўлиши зарур бўлган фаол компонентларнинг бирикишидир. Бу асосан кўп қатламли таблеткалар учун муҳимдир, чунки баъзи ҳолларда ўзаро таъсирдан сақланиш учун таблетка ора қаватларида плацебо қаватини ҳам қўйиш зарур бўлади. Таблеткалар жараёнида қаватлардаги турли қуқунларнинг аралашиб кетишини олдини олиш учун аппарат исканжаларини доимий назорат қилиш ва тез-тез алмаштириб туриш зарур [7,11,12].

Энг мураккаб жараён – бу дори воситасидаги ҳар бир фаол компонентни дозалашни назорат қилишдир. Кўп қатламли таблеткаларда ҳар бир қатламдан алоҳида намуна олиб, текшириш ва статистик таҳлил қилиш мумкин, аммо уларни тайёр комбинирланган препаратда текширишнинг имкони йўқ. Сўнгги 4-5 йил мобайнида қаттиқ желатин капсулаларга, айниқса FDC маҳсулотларга қизиқиш ошиб бораётганини кўрмоқдамиз. Турли ингредиентларни биргина капсуланинг ичида битта капсула тўлдирувчи машинани ишлатиб, дозаловчи ускуна ёрдамида осонлик билан аралаштириш мумкин. Куқундан ташқари унга яна турли хил маҳсулотлар, яъни ҳапдорилар, мини-таблеткалар, унча катта бўлмаган таблеткалар ёки капсулалар, юмшоқ желатин капсулалар ёки суюқликлар, ёки юмшоқ шаклдаги дориларни кўшиш мумкин. Шундай технологиялар мавжудки, улар ёрдамида машина тайёрлаган ҳар бир таблеткани онлайн режимида назорат қилиш мумкин.

Баъзи ҳолларда FDCни қўллаш анча мураккаб комбинирланган дори шаклини ишлаб чиқариш билан боғлиқ бўлган ҳаражатларнинг ошишига сабаб бўлиши мумкин. FDC технологиясини ишлаб чиқиш учун умумий ҳаражатлар ишлаб чиқаришнинг кейинги босқичлари, шу жумладан, сўнгги қадоқлаш босқичини ҳам ўз ичига олиши керак. Беморларни даволаш схемасига риоя қилишни яхшилаш ва дориларни янада самаралироқ қўллаш натижасида умумий ҳаражатларнинг қисқариши FDCнинг глобал миқёсда фойда келтиришини кўрсатмоқда [8,9,14].

FDC дори бозорида мультипартикуляр дори шакллари ва дори воситаларини етказиб беришнинг янги ечимларига ошиб бораётган қизиқиш билан бир қаторда оғиз орқали қабул қилинадиган қаттиқ дори шаклларини такомиллаштиришга қаратилган имкониятлардан бир нечасини бериши мумкин. Пировард мақсад – фармакокинетикани такомиллаштириш ҳисобига мавжуд маҳсулотлар портфолиосидан самарали фойдаланиш, биолоёқатни такомиллаштириш ва даволаш таъсирини кучайтириш, шунингдек, ножўя таъсирларни камайтириш

ҳисобланади. FDCни қўллаш бир-бири билан боғлиқ бир неча сурункали касалликлари бўлган беморларни узок вақт давомий даволаш учун мўлжалланган. Ҳозирги кунда аҳолининг қариб бораётганини ҳисобга олганда оғиз орқали қабул қилинадиган бундай каттик ҳолдаги дори шаклларига бўлган эҳтиёж ошиб бормоқда [24].

2. Ностероид яллиғланишга қарши дори препаратларнинг бугунги кундаги ҳолати ва ишлаб чиқариш истиқболлари

Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (ностероид яллиғланишга қарши воситалар, қисқартмалар – НЯҚП, НЯҚВ, НПВС, NSAID) оғриқни, иситмани ва яллиғланишни камайтирадиган аналгетик, антипиретик ва яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган дорилар гуруҳидир. Биринчи марта бу атама Ж.Фловер томонидан таклиф қилинган бўлиб, у глюкокортикоидлардан асосий фарқи, нафақат яллиғланишга қарши, балки бошқа, баъзан исталмаган хусусиятларга эга эканлигини таъкидлаб ўтган[5,17,30].

НЯҚПларнинг дастлабки табиий аналоглари, қайин қобиғининг экстрактсиясида жойлашган натрий салицилат бўлиб, клиник амалиётга 200 йил олдин киритилган (Е. Стоне, 1829 йил) ва узок вақт давомида оғриқ ва иситмага қарши деярли битта дори воситаси бўлиб қолди. XIX-XX асрларда биринчи синтетик НЯҚП асетилсалитсил кислотаси пайдо бўлган ва глюкокортикоидлар кашф қилингунгача, 50 йил давомида яллиғланишни бостирувчи ягона восита бўлиб келган. Ацетилсалитсил кислотасининг кам самарадорлиги, юқори (яллиғланишга қарши) дозалари токсиклиги янги, салитсилат бўлмаган, НЯҚПларнинг ривожланиши учун туртки бўлди [27,31].

Ўтган асрнинг 50-60-йилларида улардан биринчиси фенилбутазон, кейин индометазин клиник амалиётда кенг қўлланила бошланди. Тез орада пропион (ибупрофен, кетопрофен), фенилсирка (диклофенак) ва фенолик (пирохикам) кислоталарнинг ҳосилалари пайдо бўлди. Шундан буён

НЯҚПлар оғриқ ёки яллиғланиш туфайли пайдо бўлган касалликлар терапиясида ўз ўрнини катъий равишда эгаллашди [27,31,32,34,44].

Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП) клиник амалиётда кенг қўлланиладиган, уларнинг кўпчилиги ретсептсиз ҳолда сотиб олинадиган дорилар гуруҳидир. Дунёда ўттиз миллиондан ортиқ одам ҳар куни НЯҚП ни истеъмол қилади, ушбу беморларнинг 40 фоизи 60 ёшдан ошган. 20% стационар беморлар НЯҚП ни қабул қилади. НЯҚПларнинг катта "машҳурлиги" уларнинг яллиғланишга қарши, оғриқ қолдирувчи ва антипиретик таъсирга эга эканлиги ва кўплаб касалликларда қайд этилган тегишли белгилар (яллиғланиш, оғриқ, иситма) бўлган беморларга ёрдам бериш билан изоҳланади. Ўтган 30 йил давомида НЯҚП сони сезиларли даражада ошди ва ҳозирги вақтда ушбу гуруҳга мансуб, таъсири ва хусусиятларидан фарқ қилувчи кўплаб препаратлар мавжуд [25].

Шу муносабат билан бугунги кунда Ўзбекистон фармацевтика бозорига диклофенак молекуласини ўз ичига олган дори-дармон ишлаб чиқиш ва жорий этиш долзарб масала ҳисобланади.

3. Ностероид яллиғланишга қарши препаратларнинг асосий тавсифлари ва қўлланилиши

Оғриқ ҳар бир инсонга таниш. Эҳтимол, умр бўйи оғриқ ҳисини ҳис қилмаган одам бўлмаса керак. Оғриқ сабабларининг хилма-хиллиги беморларнинг шифокорга юқори эътирозини белгилайди. Шунини таъкидлаш керакки, сўнгги йилларда фармацевциянинг ривожланишига қарамай, оғриқ синдромларининг тарқалиши камаймасди, аксинча, сурункали оғриқларда ҳам тенденциянинг ўсиш кузатилади. Оғриқ сабабини билиш муваффақиятли даволанишнинг калитларидан биридир. Аҳолининг 90% и оғриқ синдроми орасида энг кўп тарқалган бош оғриғидан азият чекади [25,27,38].

Уларнинг орасида шубҳасиз, зўриқишнинг бош оғриғи (60% гача) ва мигрень (23% гача) устунлик қилади. Биринчи ўнта шикоятда бош оғриғи билан бирга бел оғриғи, томоқ оғриғи ва бошқа оғриқлар ҳам мавжуд.

Катта ёшдаги аҳолининг тахминан 20% и уч кундан ортиқ давом этадиган мунтазам бел оғриғидан азоб чекади, шундан 20% оғриқ сурункали ва бир ойдан ортиқ давом этади. Бундан камида ўткир муаммолар мушакларнинг оғриғидир, у умумий аҳолининг 30-85% ташкил этади. Бундай ҳолатда миалгия вертеброгеник бел оғриғига (беморларнинг 60 фоизида) хамроҳ бўлиши мумкин, лекин бу хам бирламчи бўлиши мумкин [9,26,32].

Оғриқ синдромларининг тарқалиши ва пайдо бўлиши, турмуш тарзининг ўзгариши ва аҳоли умумий қариши билан боғлиқ. Беморлар преференцияларида асосий тенденция ўз-ўзидан даволаниш имконияти, яъни беҳушликнинг мустақил танлови ҳисобланади [43].

Айниқса, кекса одамларда тез-тез учрайдиган касалликларда НЯҚДВларга бўлган эҳтиёж ошиб бормоқда.

НЯҚДВларнинг асосий таъсири аракидон кислотасини простагландинларга, простациклин ва тромбоксанга айлантиришни тартибга солувчи циклооксигеназа (ЦОГ) фаоллигини ингибирлаш механизми билан боғлиқ. Бу гуруҳдаги препаратларнинг яллиғланишга қарши, оғриқ қолдирувчи таъсирлари ва токсик таъсирининг кучайиб кетишидаги фарқлар ЦОГ-ЦОГ-1 ва ЦОГ-2 нинг иккита изоформага таъсир қилишнинг турли қобилиятлари билан боғлиқ. Аналгетик ва яллиғланишга қарши таъсирлар, асосан, ЦОГ-2 ни ингибирланиши ва ЦОГ-1 сиқилиши ён таъсир ривожланиши билан боғлиқ. Шунинг учун, муайян вакилни танлаш асосан ЦОГ-2 га таъсир ўтказиш қобилияти билан белгиланади. Кейинги вақтда фармакологик таъсири бўйича салицилатларга яқин турадиган, лекин таъсири анча кучли, кор киладиган препаратлар олинди, улар ревматизмга қарши ишлатилади. Индометацин, бруфен, напроксен, диклофенак натрий ва бошқалар шулар жумласидандир [31,32,48].

Замонавий фармакологик бозорда ностероид яллиғланишга қарши дори воситалар(НЯҚДВ)нинг кенг тарқалганлиги сабабли, шифокорлар ҳамда беморлар улар тўғрисида бир қанча тизимлаштирилган

маълумотларга эҳтиёж сезишмоқда. НЯҚДВлар рақобатбардош ёки рақобатбардош бўлмаган циклооксигеназани (ЦОГ) ингибирлайди, шунингдек, простагландин-Н-синтаза деб аталади.

Бу яллиғланишнинг кўплаб медиаторлари синтезидаги асосий фермент бўлиб, уларнинг асосий қисми простагландинлардир. ЦОГ таъсири остида аракидон кислотасидан простагландинлар, бошқа фермент липоксигеназа таъсири остида лейкотриенлар ҳосил бўлади. НЯҚДВ таъсирининг асосини ташкил этадиган простагландинлар маҳаллий яллиғланиш реакцияларининг фаолиятини олдини олади ва самарали равишда тўхтатади [37,39,41].

Чунки простагландинлар:

- асаб тугунларини гистамин ва брадикинин каби бошқа яллиғланиш воситачиларининг таъсирига сезгир бўлиш; қон томирларининг ўтказувчанлигини ошириш ва вазодилатацияга олиб келади, бу эса маҳаллий томир реакцияларини ривожланишига олиб келади;
- инфламатуар экссудатларнинг шаклланишига ҳисса қўшадиган бир қатор иммунитетга мос ҳужайралар учун кемотакттик омиллар;
- интерлеукин-1нинг пироген таъсири гипоталам марказининг терморегуляция сезувчанлигини ошириши, иситма ривожланишига олиб келади.

НЯҚДВнинг асосий механизмлари уларнинг таъсири билан боғлиқ. Яллиғланиш жараёнининг патогенезида, кўплаб дори препаратлари универсалдир, аммо уларнинг кимёвий тузилишидаги фарқлар яллиғланиш, иситма ёки маҳаллий оғриқ синдромларининг турли йўналишларида устун таъсир кўрсатади.

НЯҚДВлар таъсирига қуйидагилар киради:

- тўқима ичкаридаги экссудацияни чекловчи, капилляр ўтказувчанликни пасайтириш;
- лизосомаларнинг барқарорлашуви, цитоплазмага киришни ва ташқаридаги лизосомал гидролазларнинг ҳужайра бўшлиғига кириб боришини олдини олади, бу зарар етказувчи таъсирга эга;

- оксидловчи ва гликолитик фосфорилланиш жараёнларида макроорганик фосфатлар (биринчи навбатда АТФ) ишлаб чиқаришни тормозлаш;
- яллиғланиш медиаторларининг синтезини ёки инактивациясини тормозлаш;
- яллиғланишнинг пролифератив фазасини тормозлашга олиб келадиган ситостатик таъсир [41].

Ностероид яллиғланишга қарши препаратларнинг гуруҳланиши 1-жадвалда келтирилган.

Аналгин (метамизол натрий). Аналгин шамоллашда инсон танасида оғриқ қолдирувчи, иситма туширувчи ва яллиғланишга қарши кучсиз таъсир кўрсатади. Таблеткалар НЯҚДВга тегишли бўлиб, ЦОГни блоклаб қўйиши, простагландинларнинг шаклланишини камайтириши мумкин. Бундан ташқари, метамизол натрий Бурдач ва Гауллнинг тўпламлари бўйлаб оғриқли импульсларни самарали равишда олдини олади ва шунингдек, таламик марказларнинг қўзғалувчанлиги даражасини сезиларли даражада оширади. Жуда кучсиз яллиғланишга қарши таъсири туфайли, таблеткалар сув-туз метаболизми ва ошқозон-ичак шиллик қаватига жуда кам таъсир кўрсатади. Аналгиннинг иситма туширувчи таъсири бошқа дориларга қараганда самаралидир.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар:• юқумли нейтропения;• жигар етишмовчилиги;• буйрак етишмовчилиги;• цитостатик нейтропения;• гемолитик анемия (наслий);• анемия;• Лейкопения;• Ҳомиладорликнинг еттинчи ва биринчи уч ойлигида тақиқланади [34].

Пропифеназон. Пропипфензолга асосланган яллиғланишга қарши препаратлар оғриқ қолдирувчи ва яллиғланишга қарши таъсирга эга. Бу организмда ностероид яллиғланишга қарши дорилар гуруҳига тегишли марказий аналгезик таъсирга эга.

Таркибида пропифеназон бўлган препаратлар простагландинларнинг биосинтезини ингибирлаш йўли билан яллиғланиш реакциясини тўхтатишга ёрдам беради.

Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар — АТХ код M01A	
Бутил-пиразолидонлар	Фенилбутазон • Мофебутазон* • Оксифенбутазон* • Клофезон* • Кебузон*
Сирка кислотаси ҳосилалари	Индометацин • Сулиндак* • Толметин* • Зомепирак* • Диклофенак • Алклофенак* • Бумадизон* • Этодолак* • Лоназолак* • Фентиазак* • Ацеметацин* • Дифенпирамид* • Оксаметацин* • Проглуметацин* • Кеторолак • Ацеклофенак • Буфексамак* • Диклофенакнинг бошқа препаратлар билан комбинацияси
Оксикамлар	Пироксикам • Теноксикам • Дроксикам* • Лорноксикам • Мелоксикам
Пропион кислота ҳосилалари	Ибупрофен • Напроксен • Кетопрофен • Фенопрофен* • Фенбуфен* • Беноксапрофен* • Супрофен* • Пирпрофен* • Флурбипрофен • Индопрофен* • Тиaproфен кислота* • Оксапрозин* • Ибупроксам* • Дексипрофен* • Флуноксапрофен* • Алминопрофен* • Декскетопрофен • Напроксинод* • Ибупрофеннинг бошқа препаратлар билан комбинацияси
Фенаматлар	Мефенам кислота* • Толфенам кислота* • Флуфенам кислота* • Меклофенам кислота* • Нифлум кислота*
Коксиблар	Целекоксиб • Рофекоксиб* • Валдекоксиб* • Парекоксиб • Эторикоксиб • Лумиракоксиб*
Бошқалар	Набуметон* • Азапропазон* • Глюкозамин • Бензидамин • Мукартрин* • Проквазон* • Орготеин* • Нимесулид • Фепразон* • Диацереин • Морнифлумат* • Тенидап* • Оксацепрол* • Хондроитин сульфат • Авокадо ва соя мойи*
* — Россияда регистрациядан ўтмаган препарат	

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар:

- Порфирия (юқори сезувчанлик);
- Индивидуал интолеранс.

Индометацин - индол сирка кислота унуми бўлиб, яллиғланишга қарши таъсири буйича анча самарали (салицилат ва бутадиондан кучли) препарат ҳисобланади. У оғриқ қолдиради, ҳам иситма туширади.

Индометацин ревматизм ва унга ўхшаш бўғим касалликлари (артрит, полиартритлар), подаграда кенг қўлланилади. Индометациннинг ножўя таъсири ҳам бор. У кўнгил айнаши, қайт қилиш, бош оғриги, бош айланиши, айрим ҳолларда эса агронулоцитоз ва апластик камқонликка сабаб бўлиши мумкин.

Умуман индометацин анча наф берадиган дори препарати бўлиши билан бирга, бир қадар зарарлидир. Индометацин ҳам, аспирин сингари, меъда-ўн икки бармоқ ичак яра касаллигида берилмайди [36,41,42].

Диклофенак (ортофен). Яллиғланишга қарши, оғриқ қолдирувчи ва иситма туширувчи таъсир этади. Яллиғланишга қарши ва оғриқ қолдирувчи таъсири буйича аспиридан, бутадиондан ва ибупрофендан кучли. Ревматизмга қарши самараси буйича преднизолон ва индометациндан қолишмайди.

Бруфен (ибупрофен). Фенилпропионат кислота унуми бўлиб, яллиғланишга қарши таъсири буйича бутадионга яқинлашади, лекин салицилатлардан кучли. Бруфен индометацинга нисбатан хавфсиз.

Ножўя таъсири ва берадиган асоратлари унча кўп эмас- асосан, меъда-ичак тизими фаолиятининг издан чиқишига сабаб бўлиши мумкин. Беморлар бу препаратни кўпроқ хуш кўради [36,42,50].

Напроксен- нафтил пропионат кислотаси унуми. Яллиғланишга қарши ва оғриқни қолдирувчи препарат. Таъсири узоқ вақт бўлгани учун бир кеча-кундузда фақат икки марта буюрилади. Оғриқ қолдирадиган таъсири анча сезиларли.

4. Диклофенак ва унинг асосида яратилган комбинирланган препаратлар ассортименти

Диклофенак- бўғимларнинг яллиғланиш касалликлари (ревматик артрит, ревматизм, спондилит, сурункали подагра артрити), дегенератив касалликлари (остеоартрит, остеохондроз), люмбаго, сиятик, невралгия, миалгия, бўғим тўқималарининг касалликлари (тендовагинит, бурсит, ревматик юмшоқ тўқима зарарланиши), яллиғланиши билан бирга кечувчи пост-травматик оғриқ синдромлар, операциядан кейинги оғриқ, ўткир подагра хуружи, бирламчи дисалгоменорея, аднексит, мигрен хуружлар, буйрак ва жигар коликлари, лор органлари инфекциялари, пневмония колдикларида қўлланилади [27,30].

Маҳаллий - пай жароҳатлари, мушак ва бўғимларга (букилиш, чиқиш, лат ейиш, яллиғланиш ва оғриқни қолдиришда), маҳаллийлаштирилган шакллари юмшоқ тўқима ревматизмида (оғриқ ва яллиғланишда).

Офталмологияда- инфекциясиз конъюктивит, олиб ташлаш операцияси ва линзалар имплантацияси давомида, эксимер лазердан фойдаланиш пайтидаги оғриқда, кўз оғриғи бўлган ва бўлмаган яралардан кейин пост-травматик яллиғланишда (операциядан олдин ва кейин миоз профилактикасида, оптик кўз асаб толаларининг систоид шиши профилактикасида). Циклооксигеназани ингибирлайди, натижада арахидон каскади реакцияси блокланади ва ПГЕ₂, ПГФ₂альфа, тромбоксан А₂, простаглицин, лейкотриен синтези бузилади и лизосомал фермент фаолиятига халақит беради; тромботцитлар агрегациясини камайтиради; узок вақт қўлланилганда десенсибилизацияловчи таъсирга эга. Бўғимларнинг шиши, эрталабки зиклик, тинч турганда ва ҳаракатдаги оғриқни камайтиради ва уларнинг функционал қобилиятини яхшилади. Шикастланиш ва операциядан кейинги яллиғланиш жараёнларида, ҳаракат вақтида ва тўсатдан пайдо бўладиган оғриқларни тезда қолдиради ва жароҳат жойидаги яллиғланиш шишишини камайтиради. Полиартрит бўлган беморлар даволаш курсини қабул қилганларида, унинг синовиал

суяқлик ва синовиал тўқималардаги концентрацияси қон плазмасидагига караганда юқори бўлади. Ацетилсалицил кислотаси, бутадион, ибупрофен яллиғланишга қарши яхши таъсир кўрсатади; индометацин билан таққослаганда клиник таъсирни кучайтириши ва барқарорлигининг яхшилиги ҳақида далиллар мавжуд; ревматизм ва Бехтерев касаллигида преднизолон ва индометацин тенгдир.

Диклофенак натрий бошқа НЯҚДВлар каби жиддий ножўя таъсирларни чақириши мумкин, жумладан, ошқозон-ичак трактидан қон кетиши, ошқозон ёки ичак яраси ва перфорацияси, хатто ўлимга ҳам сабаб бўлиши мумкин. Ушбу нохуш ҳолатлар ҳар қандай вақтда НЯҚДВ қабул қилган беморларда белгиларни намоён қилган ва қилмаган ҳолда юз бериши мумкин. НЯҚДВлари билан даволаш пайтида 5 та бемордан фақат 1 тасида ошқозон-ичак трактида жиддий ножўя таъсири кузатилади. Меъда-ичак органлари юқори бўлмаларининг яраси, қон кетиши ёки перфорация каби касалликлар НЯҚДВларини 1 йил давомида қўллаган беморларнинг тахминан 2-4% да ва 3-6 ой давомида даволанган беморларнинг тахминан 1% да кузатилмоқда. Дори препаратининг узок вақт давомида қабул қилиш юқоридаги меъда-ичак тракти касалликларида ҳавфли асоратлар келтириши мумкин, лекин қисқа муддатли даволашда қўллаш мумкин.

Фармаконадзор соҳасидаги хавфни баҳолаш қўмитаси (*The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*)нинг Европа тиббиёт агентлиги (*European Medicines Agency - EMA*) - диклофенак сақлаган дори препаратлари юрак-қон томир тизимида тизимли қўлланилиши (капсула, таблетка, инъекцион шакллари) ЦОГ-2 ингибитори бошқаруви, айниқса, диклофенакни узок муддатли даволашда ва юқори дозаларда (кунлик 150 мг) қўллаш жиддий хавф туғдиради, деган хулосага келишган. *PRAC* хулосасига кўра, тромбоемболик асоратлар хавфини камайтиришда, ЦОГ-2 ингибиторидан фойдаланиш пайтида, диклофенакни қўллашда бир нечта эҳтиёт чораларига риоя қилиш тавсия этилади.

Жиддий юрак-қон томир касаллиги, шу жумладан, сурункали юрак етишмовчилиги, юрак ишемик касаллиги, цереброваскуляр касалликлар, периферик томир касаллиги бўлган беморлар диклофенакдан фойдаланиши мумкин эмас. Ҳавфга сабаб бўлувчи омиллари бўлган беморлар (масалан, юқори қон босими, юқори холестерин, диабет, чекиш) диклофенакдан катта эҳтиёткорлик билан фойдаланишлари керак [30,31,44].

Диклофенакнинг комбинирланган препаратларини қўлланилиши

Диклофенакнинг В1, В6, В12 витаминлари билан комбинирланган препарати (Нейродикловит) нейротроп фаолиятини кучайтириши ва антигипоксанти таъсири туфайли турли оғриқ синдромларини даволашда кенг қўлланилмоқда. Бу бирикма диклофенакнинг оғриқ қолдирувчи ва яллиғланишга қарши таъсирини оширади, терапевтик дозаларини камайтириш ва катта дозаларни қабул қилганда келиб чиқадиган салбий оқибатларини юмшатиш учун имкон беради.

Замонавий клиник амалиётда В гуруҳ витаминларига талаб кўпдир. Уларнинг хилма-хил доирадаги хусусиятлари кенг фармодинамик таъсири ва метаболик жараёнларда кофермент шакллари сифатидаги иштироки билан изоҳланади.

Шундай қилиб, тиамин (витамин В1) хужайрадаги оксил ва углевод алмашинуви, асаб толалари импульсини тартибга солиш, оғриқ қолдирувчи таъсир ривожланишига хизмат қилади.

Пиридоксин (витамин В6) кўп ферментлар учун кофактор бўлиб, асаб тўқималарининг хужайраларига таъсир қилиб, нейромедиаторлар синтезида қатнашади [6].

Комбинирланган терапия (НЯҚДВ + В-витаминлар) шуни кўрсатдики, ножўя реакцияларни пайдо бўлиш частотасининг камайиши, оғриқларни қолдиришда НЯҚДВларни кам дозаларда фойдаланиш орқали кутилган даражага эришиш имконини берди [4,5,24].

Ўтказилган бир қатор клиник тадқиқотлар шуни кўрсатадики, В гуруҳ витаминлари НЯҚДВлар билан бир вақтда қўлланилганда белдаги оғриқни тезда камайтириши, НЯҚДВлар билан даволаш вақтини қисқартириш ва дозаларни камайтириш орқали ножўя таъсирини бартараф қилиши мумкин [8,13]. Масалан, А.Kuhlwein ва бошқ. диклофенакни кунига 75 мг миқдорда кам дозада қабул қилинган беморларда тадқиқот ўтказишди.

Тадқиқот бел умуртқасида ўткир оғриқ бўлган 123 та беморлар орасида ўтказилиб, уларга диклофенакни В гуруҳ витаминлари билан бирга қўллаш, ёки фақат диклофенак билан 7 кун давомида даволаш белгиланган эди. Беморларнинг 45 нафарида даволашнинг 3-4 кунидан кейин оғриқ синдромининг тўлиқ тушиши туфайли яқунланди, уларнинг 30 нафари комбинирланган даволаш гуруҳидан, 15 таси фақат диклофенак билан даволаш гуруҳидан ($p < 0.05$). Кўпроқ комбинирланган даволаш гуруҳи беморлари орасида қулай умуртқа поғонасининг ҳаракат ҳажмининг тикланиши ва оғриқларнинг камайиши каби барча кўрсаткичлар кузатилди [32,33,41].

Шундай қилиб, умуртқа оғриқ синдромини камайтириш бўйича В гуруҳ витаминларининг ижобий таъсири, даволаш вақтини қисқартириш ва диклофенак кундалик талабини камайтириш имконини берди. Ўтказилган тадқиқотлар В гуруҳ витаминлари ичида тиаминнинг энг катта роли НЯҚДВларнинг антиноцицептив таъсирини ошириши сабабли дозага боғлиқликни камайтириши тасдиқланди.

В гуруҳ витаминлари оғриқ синдромини камайтиришда ижобий таъсир кўрсатди. Фармакодинамик ва фармакокинетик маълумотларда цитохром Р450 3А4 (СУР3А4)нинг электродкаталитик фаолиятининг электрокимёвий тажрибалари тасдиқланган.

Диклофенак асосидаги комбинирланган аналгетиклар

Комбинирланган препаратларнинг таъсири уларнинг таркибига кирган компонентлар томонидан белгиланади [24].

Диклофенак- фенилсирка кислотаси ҳосиласи, ностероид яллиғланишга қарши дори бўлиб, ЦОГ 1 ва ЦОГ 2 ни ингибирлайди, арахидон кислота метаболизмини бузади, соғлом тўқималар ва яллиғланиш ўчоғидаги **Pg** миқдорини камайтиради ва яллиғланишнинг экссудатив ва пролифератив босқичларида ҳалақит беради. Яллиғланишга қарши, оғриқ қолдирувчи, иситмани туширувчи, антиагрегант таъсир қилади.

Парацетамол - нонаркотик анальгетик ; ЦОГ 1 ва 2 ни танламай блоклайди (асосан, марказий асаб тизими), сув-туз алмашинувини ва ошқозон-ичак тракти шиллиғи суюқлигига бир оз таъсир кўрсатади [34].

Парацетамолнинг ЦОГ 1 ва 2 га таъсири туфайли пероксидаза яллиғланган тўқима хужайраларини нейтраллаштиради, бу эса унинг яллиғланишга қарши таъсири йўқлигини тушунтиради.

Таянч-ҳаракат тизимининг яллиғланиш касалликлари (ревматик, псориастик, подагра артритлари; спондилит). Таянч-ҳаракат тизимининг дегенератив касалликлари (деформирланган остеоартроз, остеохондроз). Люмбаго, ишиас, невралгия, миалгия. Бўғим тўқималарнинг касалликлари (тендовагинит, бурсит). Яллиғланиш билан бирга кечувчи посттравматик оғриқ синдроми [33,39,42].

Ушбу гуруҳдаги дори препаратларнинг таъсири асосан диклофенакнинг фармакологик хусусиятлари боғлиқ.

АТХ классификаторида M01AB55 коди билан ифодаланади. Ҳозирги кунда дунё бўйича қуйида келтирилган диклофенак ва унинг комбинирланган препаратлари рўйхатга олинган: «Артротек» (ишлаб чиқарувчи: *Pharmacia Ltd.*, Буюк Британия), «Доларен» (ишлаб чиқарувчи: *Nabros Pharma Pvt. Ltd.*, Ҳиндистон), «Паноксен» (ишлаб чиқарувчи: *Anglo French Drugs & Industries Ltd.*, Ҳиндистон) [44,45,52].

Артротек. Бу препарат диклофенакнинг мизопростол билан комбинацияси бўлиб, перорал қўлланилади.

Мизопростол — простагландин P_gE₁ нинг синтетик аналог, ошқазонда HCl нинг базал ва стимуляция қилинган секрециясини бостиради, ўн икки бармоқли ичакда бикорбанат ҳосил бўлишига ёрдам беради, ошқозон шиллик қаватида қон айланишини яхшилади. Мизопростолнинг қўшилиши диклофенакнинг ЦОГ1 нинг назоратсиз ингибирланиши билан боғлиқ бўлган ошқозон ичак тракти учун салбий таъсирини камайтиради. «Артротек» қўлланилиши мос равишда, диклофенакни билан даволаниш билан бир хил.

Доларен ва Паноксен. Бу препаратлар диклофенакнинг парацетамол билан комбинацияси бўлиб, перорал қўлланилади. Парацетамол — нонаркотик анальгетик ; ЦОГ 1 ва 2 ни танламай блоклайди (асосан, марказий асаб тизими), сув-туз алмашинувини ва ошқозон-ичак тракти шиллиғи суюқлигига бир оз таъсир кўрсатади.

Парацетамолнинг ЦОГ 1 ва 2 га таъсири туфайли пероксидаза яллиғланган тўқима хужайраларини нейтраллаштиради, бу эса унинг яллиғланишга қарши таъсири йўқлигини тушунтиради. Парацетамолнинг қўшилиши диклофенакнинг оғриқ қолдирувчи таъсирини оширади.

I-БОБ БЎЙИЧА ХУЛОСАЛАР

Бугунги кунда аҳолини юқори самарадорликка эга бўлган, безарар ва арзон дори воситалари билан таъминлаш замонавий тиббиётнинг ўта муҳим, ажралмас қисми бўлиб ҳисобланади. Давлатмиз томонидан аҳолини юқори сифатли, безарар ва етарли даражадаги самарали дори воситалари билан таъминлаш ишларига алоҳида эътибор бериб келинмоқда. 2016 йилнинг 4 январида “Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисида”ги Ўзбекистон Республикаси Қонунининг янги таҳрирда қабул қилиниши соҳа юксалишининг кейинги босқичини бошлаб берди. Бутун дунёда турли ревматик касалликларни даволаш учун яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари (ЯҚНДВ)кеңг қўлланилади. Беморларнинг кўп қисми бу дори воситаларини яхши кўтарадилар,

аммо бир қатор беморларда гастроэнтерологик ножўя таъсир ривожланиб, баъзида препаратни қабул қилиш тўхтатилишини ҳам талаб қилади.

Дунёда НЯҚВ яратиш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: ушбу фармакотерапевтик гуруҳга мансуб монофаол ва комбинирланган препаратларни қўллаш учун қулай бўлган гел ва ичакда эрувчан капсула кўринишидаги дори шакллари яратиш; ичакда эрийдиган таблеткаларни таркиби ва технологиясини такомиллаштириш; сифат меъёрларини белгилаш; биологик эквивалент-лигини «Biowaver» тартибини қўллаган ҳолда исботлаш; турли қадоқларда сақланиш муддатини таъминлаш.

Комбинирланган дори воситалари – бу бир неча таъсир этувчи моддаларнинг қайд этилган комбинациясидир.

Комбинирланган препаратларнинг таъсири уларнинг таркибига кирган компонентлар томонидан белгиланади.

Диклофенак- фенилсирка кислотаси ҳосиласи, ностероид яллиғланишга қарши дори бўлиб, ЦОГ 1 ва ЦОГ 2 ни ингибирлайди, арахидон кислота метаболизмини бузади, соғлом тўқималар ва яллиғланиш ўчоғидаги **Pg** миқдорини камайтиради ва яллиғланишнинг экссудатив ва пролифератив босқичларида ҳалақит беради. Яллиғланишга қарши, оғриқ қолдирувчи, иситмани туширувчи, антиагрегант таъсир қилади. Яллиғланишга қарши ва оғриқ қолдирувчи таъсири бўйича аспиридан, бутадииондан ва ибупрофендан кучли. Ревматизмга қарши самараси бўйича преднизолон ва индометациндан қолишмайди.

Шунингдек, фармакологик гуруҳи яллиғланишга қарши ностероид дори воситаси билан бирга протон насос ингибиторлар, меъда ва ўн икки бармоқли ичак шиллиқ қобиғини ҳимояловчи, трофик ва регенератив жараёнларни рағбатлантирувчи препаратларнинг комбинациясини ўрганган ҳолда, Ўзбекистонда комбинирланган оғриқ қолдирувчи дори воситаларини яратиш юқори аҳамиятга эгадир.

II- БОБ. МАТЕРИАЛЛАР ВА ТАҲЛИЛ УСУЛЛАРИ

1. Дастлабки хом ашёлар таснифи

Дори турларини яратишда албатта дастлабки хом ашё - субстанцияларнинг физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш муҳим аҳамиятга эга. Улар ўз навбатида препаратни олиш технологик жараёнини ва таркиб танлашда дарак берувчи ҳисобланади [11,18].

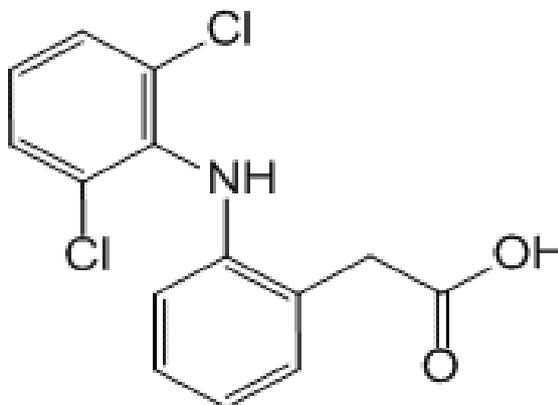
Хом ашёнинг хоссаларидан келиб чиқиб муайян таркиб ва технологик жараён танланади.

Диклофенак натрий

Diclophenacum

Диклофенак —фенилсирка кислотанинг ҳосиласи бўлиб, ностероид яллиғланишга қарши препарат(НЯҚП)дир [5,27]

Структура формуласи



$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$

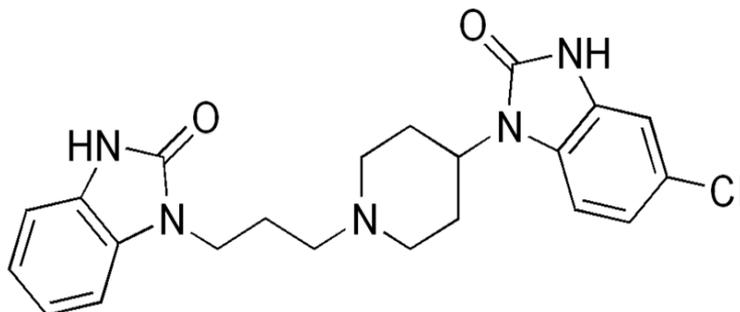
2-(2-(2,6-Дихлорфениламино)фенил)сирка кислотаси (натрийли тузи кўринишида)

Сарғиш-оқдан оч қаймоқ рангли кристалл кукун. Метанолда яхши эрувчан, этанолда эрувчан, хлороформда амалда эримайдиган, калийли тузи сувда эрийди.

Омепразол

Омепразол (англ. *Omeprazole*) - ошқозон кислотасининг секрециясини ингибирловчи, ошқозон яраси ва Золлингер-Эллисон синдромини даволашда ишлатиладиган препарат [28,29,53].

Структура формуласи



$C_{17}H_{19}N_3O_3S$

(*RS*)-5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил пиридин-2-ил) метил]сульфинил]-1H-бензимидазол

Оқ ёки оқ-сарғиш рангли кристалл кукун, этанол ва метанолда яхши, ацетон ва изопропанолда кучсиз, сувда жуда кам эрийди.

2. Қўлланилган ёрдамчи моддалар

Ёрдамчи моддалардан бугунги кунда амалда кенг қўлланилаётган ва топилиши осон ёрдамчи моддалардан фойдаланиш ишлаб чиқариш рентабеллигини оширади.

Дори турларини тайёрлашда ишлатиладиган барча ёрдамчи моддалар, уларнинг кимёвий, физик ва бошқа томонлардан бетараф бўлишига қарамасдан, биофармацевтик нуктаи назардан бефарқ деб бўлмайди. Улар маълум даражада дори моддаларнинг ажралиб чиқиш ва сўрилиш тезлигига таъсир кўрсатиб, дориларнинг таъсир кучини оширади ёки сусайтиради. Шунинг учун дори турини тайёрлашда танлаб олинadиган ёрдамчи моддалар ҳар бир дори модда учун ўзига хос бўлмоғи мақсадга мувофиқ.

Ассосиз равишда танлаб олинган ёрдамчи моддалар дори таъсирини камайтирибгина қолмай, умуман йўққа чиқариши мумкин. Таъсир қилувчи модда билан ёрдамчи моддалар ўзаро бирикиб, комплекс бирикма ҳосил

қилиши, адсорбцияланиши натижасида сўрилиш тезлиги кескин ўзгариши мумкин. Адабиётларда ёрдамчи моддаларнинг биофармацияга таъсирини кўрсатадиган илмий ишлар кўп.

Ёрдамчи моддалар фармацевтик амалиётда сифатли тайёр маҳсулот олиш мақсадида ишлатилади.

Биз олиб борган тажриба тадқиқотларимизда диклофенак ва омепразол хом ашёси билан биргаликда меъёрий хужжат талабларига жавоб берадиган қуйидаги ёрдамчи моддалардан фойдаланиб таблетка дори турини яратдик:

Лактоза	- ТУ 6-09-2293-79
Сахароза	- ГОСТ 5833-75
Кальций карбонат	- ГОСТ 4530-76
МКЦ	- ТУ 42-002-96 «Интрацел»
Картошка крахмали	- ГОСТ 7699-78
Кальция стеарати	- ТУ 6-09-42-33-76
Тозаланган сув	- ФС 42 Уз 0511-2012

3. Қўлланилган асбоб ва ускуналар

Таблетка дори препаратини яратишда бир қатор асбоб –ускуналар қўлланилиб, уларни тўғри танлаш маҳсулот сифатига тўла ўз таъсирини кўрсатади [7,11,12].

Тажрибалар ўтказишда қуйидаги ускуна ва дастгоҳлардан фойдаландик:

Оптик микроскоп - LEITZ «Biomed»

Электрон микроскоп - «В-242 Е» (Чехословакия)

Куқунлар сочилувчанлигини аниқловчи асбоб дастгоҳ - ВП-12-ТУ

Элаклар тўплами ва «ЭРВЕКА» фирмасининг тебранувчи асбоби

Сочилма зичликни аниқловчи асбоб - 545 АК-3

Қолдиқ намликни ўлчовчи асбоб- «Кетт» (Япония)

«Айланувчи кажава» - 545 АК-7 ТУ 64-7-296-78

Ишқаланишга бўлган қаттиқликни аниқловчи асбоб-барабан - 545 АК-1

Синишга бўлган қаттиқликни аниқловчи асбоб- «Эрвека» асбоби
Сочилувчан массани зичлаштирувчи асбоб - АК-3 тури УПО-42-25 ГОСТ
162640-85
Спектрофотометр СФ-46
Термостат ТС-80М-2
Қуритувчи жавон
Таблетка машинаси- «Эрвека» ва бошқа лаборатория асбоб ва ускуналари.

II-БОБ БЎЙИЧА ХУЛОСАЛАР

Дори турларини яратишда албатта дастлабки хом ашё - субстанцияларнинг физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш муҳим аҳамиятга эга. Улар ўз навбатида препаратни олиш технологик жараёнини ва таркиб танлашда дарак берувчи ҳисобланади.

Хом ашёнинг хоссаларидан келиб чиқиб муайян таркиб ва технологик жараён танланди.

Ёрдамчи моддалардан бугунги кунда амалда кенг қўлланилаётган ва топилиши осон ёрдамчи моддалардан фойдаланиш ишлаб чиқариш рентабеллигини оширади.

Дори турларини тайёрлашда ишлатиладиган барча ёрдамчи моддалар, уларнинг кимёвий, физик ва бошқа томонлардан бетараф бўлишига қарамасдан, биофармацевтик нуктаи назардан бефарқ деб бўлмайди. Улар маълум даражада дори моддаларнинг ажралиб чиқиш ва сўрилиш тезлигига таъсир кўрсатиб, дориларнинг таъсир кучини оширади ёки сусайтиради.

Шунинг учун, дори турини тайёрлашда танлаб олинadиган ёрдамчи моддалар ҳар бир дори модда учун ўзига хос бўлмоғи мақсадга мувофиқ.

Биз олиб борган тажриба тадқиқотларимизда диклофенак ва омепразол хом ашёси билан биргаликда меъёрий хужжат талабларига жавоб берадиган юқорида келтирилган ёрдамчи моддалар ва асбоб-ускуналардан фойдаланиб таблетка дори турини яратдик.

III-БОБ. АСОСИЙ ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ

1. Ўзбекистон Республикаси фармацевтик бозорида ЯҚДВ гуруҳига мансуб дори препаратларининг ҳолати

Ўзбекистон Республикасининг фармация саноати ва дори препаратлари сийёсатига кўра ишлаб чиқариш ҳажми тез ва жадал суръатлар билан ўсмоқда. Ўзбекистон Республикаси Президентининг бу соҳадаги бир катор қарорлари фармацевтик соҳа саноатида дори препаратларни таркибини биофармацевтик нуқтаи назардан яхшилаш ва ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштиришни кўпайтиришга кенг имкон яратади [1,2,3].

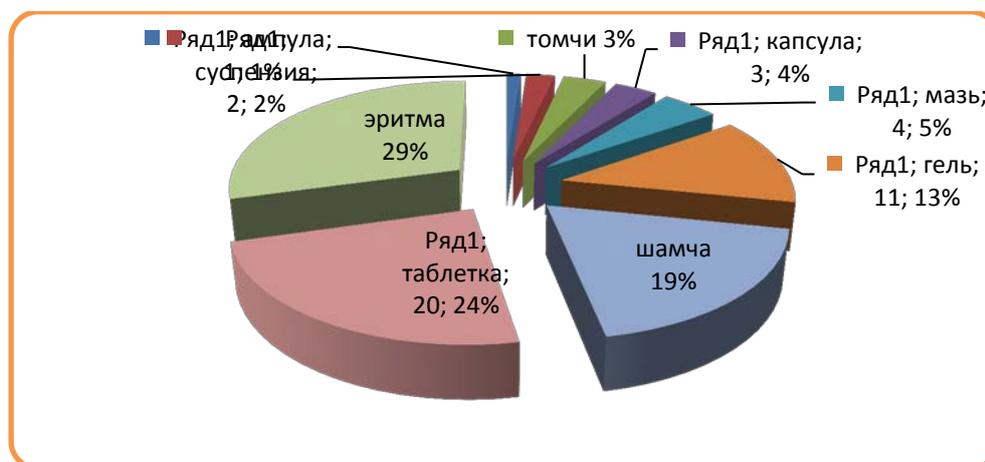
Ностероид яллиғланишга қарши дори воситаларининг (НЯҚДВ) кенг кўламда ишлатилиши уларнинг кучли оғриқ қолдириши, яллиғланишга қарши таъсири ва антипиретик хусусияти билан боғлиқ. Бу гуруҳ препаратларини катта ёшдаги одамларнинг 20 дан 40% гача миқдордагиси қабул қилади, уларнинг 6% 9 ойдан кўп муддатда қабул қилади. Кўплаб чет эл олимларининг нашрларида беморларни дориларни рецептсиз сотиб олишлари ва фақат 7% эркаклар ҳамда 12% аёлларгина шифокор маслаҳати билан дорини қабул қилишлари ёритилган. Буюк Британияда ҳар йили 24 миллион рецептура рўйхатга олинади, АҚШда эса НЯҚДВ дориларнинг сотув ҳажми 6 миллиардга етади. Ушбу кўрсаткичлардан кўринадикки, НЯҚДВ қўллаш даражаси бўйича антибиотиклардан кейинги иккинчи ўринни эгаллаб, ревматологияда асосий препаратлардан бири бўлиб келмоқда [25,32].

Бугунги кунда аҳолини юқори самарадорликка эга бўлган, безарар ва арзон дори воситалари билан таъминлаш замонавий тиббиётнинг ўта муҳим, ажралмас қисми бўлиб ҳисобланади. Давлатимиз томонидан аҳолини юқори сифатли, безарар ва етарли даражада самарали дори воситалари билан таъминлаш ишларига алоҳида эътибор бериб келинмоқда. Бу босқич тадқиқотларимиз Ўзбекистон Республикаси фармацевтик бозорида асосий таъсир этувчи моддаси диклофенак натрий

бўлган комбинирланган дори препаратларининг умумлаштирилган таҳлили олиб бориш ва қиёсий таққослашга бағишланди.

Тадқиқотларларда маҳаллий фармацевтика бозоридаги кенг кўламда ишлатиладиган ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари ассортиментининг умумлаштирилган таҳлили ўтказилди. Ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари ассортиментини таҳлил қилишда Ўзбекистон Республикасида қайд этилган дори воситалари ва тиббий буюмлар Давлат Реестри, «Drug-audit» маълумотлар базаси асос бўлди. Юқори ташкилотлар томонидан қабул қилинган фармацевтика саноатини янада ривожлантириш бўйича тегишли чора тadbирлар асосида, фармацевтика бозоридаги маҳаллий ишлаб чиқарувчи корхоналар маҳсулотлари улушини аниқлаш олиб борилган изланишнинг асосий мақсадини ташкил этди. 2015-2016 йиллардаги Ўзбекистон Республикаси фармацевтик бозорида асосий таъсир этувчи моддаси диклофенак натрий бўлган дори препаратларининг умумлаштирилган таҳлили олиб борилди. Тадқиқотларда НЯҚДВ гуруҳига мансуб асосий таъсир этувчи моддаси диклофенак натрий бўлган дори препаратларининг таблетка, капсула, шамча, суспензия, ампула, суртма, гель ва инъекция дори шакллариининг халқаро номлари бўйича ассортимент таҳлили шакллантирилди.

Олинган натижалар 1-расмда келтирилди.



1-расм. НЯҚДВ гуруҳига мансуб асосий таъсир этувчи моддаси диклофенак натрий бўлган дори препаратларининг ассортимент таҳлили

Олинган натижалардан қуйидагилар маълум бўлди: дори шакллари орасидаги фарқ солиштирилганда эритмалар (29%), таблетка (24%) ни, шу жумладан, шамчалар (19%), гель (13%), суртма (5%), капсула (4%), томчи (3%), суспензия (2%) ва 1% ампула дори шакллари ташкил қилди.

Кейинги тадқиқотларда ишлаб чиқарувчи корхоналар томонидан ишлаб чиқарилган асосий таъсир этувчи моддаси диклофенак натрий бўлган дори препаратларнинг ассортимент тузилиши таҳлил қилинди. Ҳорижий ва маҳаллий дори препаратларини таққослаш таҳлили эса хорижий давлатлардан келтирилган қайд қилинган НЯҚДВ гуруҳига мансуб асосий таъсир этувчи моддаси диклофенак натрий бўлган дори препаратларининг дори шакллари ассортиментини бўйича лидерликни Ҳиндистон (23), Россия (17), Ўзбекистон (15) ва бошқа давлатлардан келтирилган дори шакллари ташкил этади. Ўзбекистон Республикасида эритма дори шакли ишлаб чиқарилиши ва сотилиши бўйича бошқа дори шаклларига нисбатан олдинги ўринларни эгаллайди.

Олинган натижалар 2-жадвалда келтирилди.

Дори препаратларининг таркиби солиштирилганда маҳаллий ишлаб чиқарувчи корхоналар томонидан диклофенак натрийнинг фақат нонаркотик аналгетиклар гуруҳига мансуб парацетамол билан комбинирланган дори препарати ишлаб чиқарилаётганлиги кузатилди.

Таҳлил натижалари диклофенак натрийнинг парацетамол билан комбинирланган препаратларининг сон кўрсаткичлари паст эканлигини ва деярли мавжуд эмаслигини кўрсатди.

Шунинг учун, бундай камчиликларни бартараф этиш мақсадида, фармакологик гуруҳи ялиғланишга қарши ностероид дори воситаси билан бирга протон насос ингибиторлар, меъда ва ўн икки бармоқли ичак шиллиқ қобиғини ҳимояловчи, трофик ва регенератив жараёнларни рағбатлантирувчи препаратларнинг комбинациясини ўрганган ҳолда, Ўзбекистонда илк бор комбинирланган оғриқ қолдирувчи дори препаратини яратиш юқори аҳамиятга эгадир.

**Таъсир этувчи моддаси диклофенак натрий бўлган дори
препаратларнинг Ўзбекистон фармацевтик бозорига
олиб кирилишининг ўртача қиёсий ҳолати**

Ишлаб чиқарувчи лар	Мамлакат- лар номи	Жами	ампула	гель	томчи	капсула	мазь	эритма	шамча	суспензия	таблетка
Хорижий ишлаб чиқарув- чилар	Австрия	1				1					
	Аргентина	3		1				1			1
	Армения	4			1				3		
	Буюкбрита ния	2		1		1					
	Германия	2				1		1			
	Греция	2						2			
	Египет	2	1		1						
	Ҳиндис тон	23		9				7		1	6
	Хитой	2						1			1
	Словения	4						1	1		2
	Турция	3							3		
Франция	2							2			
МДҲ ишлаб чиқарувчи -лар	Белорусия	4					1	3			
	Латвия	1					1				
	Молдова	4		1					3		
	Россия	12		1	1			2	4		4
	Украина	1									1
Маҳаллий ишлаб чиқарувчи -лар	Ўзбекисто н	17					1	9	2		5

Шундай қилиб, олинган натижалар шуни кўрсатдики, маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан импорт ўрнини босувчи НЯҚДВ гуруҳига мансуб асосий таъсир этувчи моддаси “диклофенак натрий” бўлган дори препаратларининг таблетка, капсула, ампула, суртма дори шакллари ишлаб чиқариш, такомиллаштириш, шу билан бирга фармакологик гуруҳи ялиғланишга қарши ностероид дори воситаси билан бирга протон насос

ингибиторлар, меъда ва ўн икки бармоқли ичак шиллик қобиғини химояловчи, трофик ва регенератив жараёнларни рағбатлантирувчи препаратларнинг комбинациясини ўрганган ҳолда, комбинирланган оғриқ қолдирувчи дори воситаларини яратиш ва тиббиёт амалиётига жорий қилиш долзарбдир.

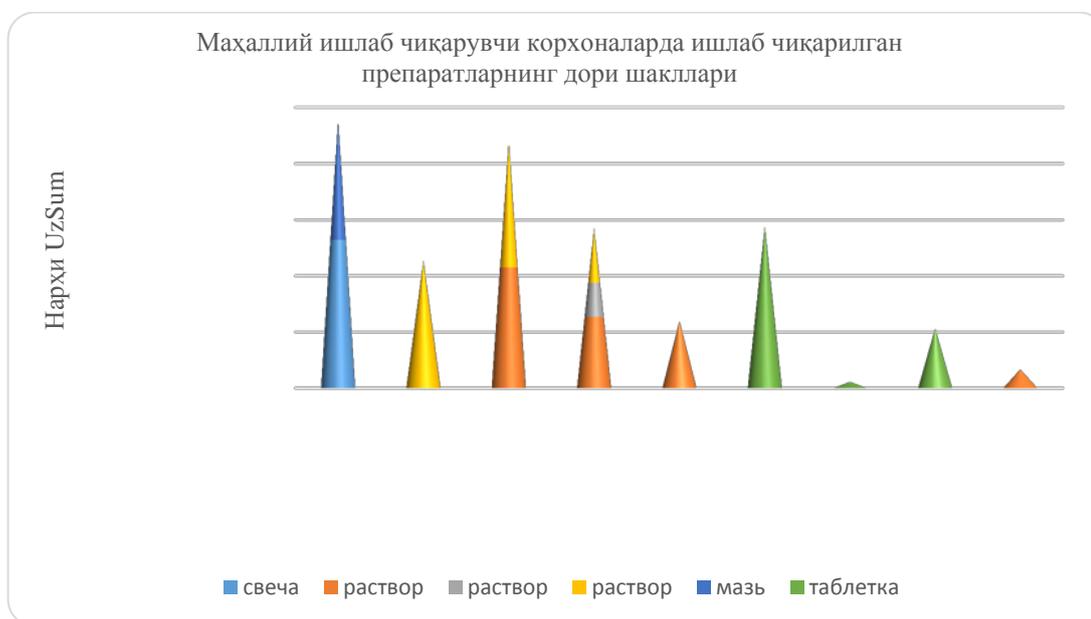
2. Сирка кислотаси ҳосиласи бўлган оғриқ қолдирувчи дори воситаларининг ассортимент маркетинг таҳлили

Тадқиқот учун танлаб олинган оғриқ қолдирувчи сирка кислотаси ҳосиласи бўлган диклофенак асосида комбинирланган оғриқ қолдирувчи таблетка дори турини яратиш ва ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш бугунги кун фармацевтика саноати олдида турган муҳим вазифалардан биридир.

Ушбу бўлимда келтирилган тадқиқот натижалари айнан нега муҳим вазифалардан бири эканлигини асослаш учун бажарилган. Бу босқич тадқиқотларимиз мақсади ҳам диклофенак асосидаги оғриқ қолдирувчи комбинирланган препаратларнинг Ўзбекистон бозоридаги ўрнини аниқлашга бағишланган.

Тадқиқотлар контент-анализ усулида олиб борилган. Бунда дори препаратларининг таҳлили «Drug audit» маълумотлар базасининг 2014, 2015 ва 2016йй. маълумотлари ва дори препаратларини қайд этувчи Давлат реестри асосида таҳлил қилинди. Тадқиқотлар асосан диклофенак натрий асосидаги препаратларни ўрганишга қаратилди. Олиб борилган таҳлилий тадқиқотлар маҳаллий фармацевтика бозорида диклофенак натрий асосидаги препаратларнинг қуйидаги шаклларда учрашини намоён қилди: эритма, таблетка, суппозитория, гель, томчи, суспензия ва инъекцион эритмалар. Дори шакллари бўйича олиб борилган таҳлил натижасида қуйидаги ҳолат кузатилди: биринчи ўринда эритмалар (29%), иккинчи ўринда таблеткалар (24%), сўнгра суппозиториялар (19%), геллар (13%), суртмалар (5%), капсулалар (4%), томчилар (3%) ва инъекцион эритмалар (1%)га тўғри келди. Булар ичидаги миқдори барча дори турлари

ичида фақат диклофенак сақлагани 98,5%, комбинирланган препаратлар (диклофенак асосидаги кўп компонентли) 1,5% ни ташкил этди. Хориж ва маҳаллий ишлаб чиқарилган ва қайд этилган дори препаратларини қиёсий ўрганиш натижасида уларнинг асосий миқдори хорижий давлатларга тўғри келганлиги намоён бўлди. Жумладан, таблеткаларни таҳлил қилинганда қуйидаги кетма-кетлик намоён бўлди – Россия, Ҳиндистон, Ўзбекистон... Диклофенак сақлаган инъекцион эритмалар миқдори эса биринчи ўринда Россия ва иккинчи ўринда Украинага тўғри келди. Шунини ҳам айтиш керакки диклофенак асосидаги комбинирланган препаратлар маҳаллий фармацевтик бозорда 3-5% атрафдалиги кузатилди.



2-расм. Ўзбекистон Республикасида ишлаб чиқарилган дори препаратларнинг улуши

Юқоридаги расмдан кўришиб турибдики, Ўзбекистон Республикасида эритма дори шакли ишлаб чиқарилиши ва сотилиши бўйича бошқа дори шакллариغا нисбатан олдинги ўринларни эгаллайди. Ундан кейинги ўринларда ТОРИМЕД ФАРМ (суртма ва шамча дори шакллари) ва АТМ ФАРМ (таблетка дори шакли) томонидан ишлаб чиқарилган дори препаратлари ички бозорни таъминлаш билан бир каторда экспорт қила олиши мумкинлигини кўрсатади. Кейинги босқич тадқиқотлар истеъмолчиларни анкета қилишга бағишланди. (%) та

истеъмолчидан сўровнома ўтказилди. Сўровнома натижасида истеъмолчининг ижтимоий-демографик портрети тузилди. Истеъмолчилар асосан Тошкент шаҳрида яшовчи, олий маълумотли 53-74 ёшли аёллардан иборат бўлиб, уларнинг асосий қисми (58%) бу дори препаратларини истеъмол қилиб турадиганлар бўлиб улар диклофенак асосидаги дори препаратларни истеъмол қилганларидан кейин ўзларини яхши ҳис этишларини айтишган. Шунингдек, уларнинг асосий қисми (47%) бу препаратларнинг маҳаллий бўлишлигини ҳоҳлашлигини билдиришган. 59% истеъмолчи таблеткаларни, 28% - капсулаларни, ҳамда 25% суртмаларни муайян дори шакли деб ҳисоблашларини айтишган.

Шундай қилиб, маҳаллий бозорнинг яхлит сегментатив ҳолати дикло-фенак асосидаги дори препаратларини ишлатилишини ижобий ривожига таъсирини кўрсатаётганини, шунингдек бу гуруҳ дориларга талабнинг ўсиб бориши уларни ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш мақсадга мувофиқ эканлигини кўрсатди. Бу дори препаратларини ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш ва оммага ахборотни етказиш долзарб масалалардан биридир ва диклофенак асосидаги дори препаратларини маҳаллий фарма-цевтик бозорда ўз ўрнини янада топиши катта аҳамият касб этади.

3. Дастлабки хом ашёнинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш

Таблетка дори турини яратишда технологик жараён параметрлари, шунингдек тайёр маҳсулот хоссалари, бошланғич материаллар физик-кимёвий ва технологик хоссалари бутун комплексига боғлиқ бўлади. Бу дори турлари массаси маълум технологик хоссаларга эга бўлиб, уларни тўғри белгилай олиш тайёр маҳсулотнинг керакли сифат кўрсаткичларига эришишга имконият беради [11,12,23,18].

Юқоридагилардан келиб чиқиб, бу дори турларини яратишда субстанциянинг технологик хоссаларидан фракцион таркиб, сочилма зичлиги, сочилувчанлиги, табиий оғиш бурчаги, зичланиш коэффиценти,

қолдиқ намлик ва субстанциянинг нам ютиши каби хоссалари ўрганилди.

Тадқиқот натижалари 3-жадвалда келтирилди.

3-жадвал

Диклофенак натрий субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган кўрсаткичлар
Ташқи кўриниши	Қуролланмаган кўз билан	Сарғиш-оқдан оч қаймоқ рангли кристалл кукун
Фракцион таркиб:	мкм, %	
+2000		8,12
-2000+1000		29,45
-1000+500		37,31
-500+250		19,47
-250		5,65
Сочилувчанлик	10^{-3} кг/с	6,1
Табиий оғиш бурчаги	Градус	37
Сочилма зичлик	кг/м ³	595
Зичланиш коэффициенти		2,4
Қолдиқ намлик	%	2.9

Олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра, ўрганилаётган диклофенак натрий субстанцияси анизодиаметрик заррачаларга мансуб бўлиб, майда заррачалардан ташкил топган кристалл кукундан иборат эканлиги аниқланди. Жадвалда келтирилган фракцион таркиб маълумотларидан кўриниб турибдики, текширилаётган субстанция заррачаларининг кўпроқ қисми, 250мкм дан кичик фракцияда тарқалган.

Шунингдек, тадқиқот натижалари диклофенак натрий кукунининг негатив сочилувчанлик хусусиятли эканлигини кўрсатиб, прессланувчанлиги ва зичланиши бўйича ижобий кўрсаткичларни намоён этди. Бу

кўрсаткичлар эса ўз навбатида диклофенак натрийдан дори шакллари яратишда ёрдамчи моддалар қўллаш зарурлигини кўрсатади.

4-жадвалда омепазол субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари келтирилди. Олиб борилган тадқиқотлар натижаларига кўра, ўрганилаётган омепазол субстанцияси анизодиаметрик заррачаларга мансуб бўлиб, майда кристал заррачалардан ташкил топгани аниқланди. Жадвалда келтирилган фракцион таркиб маълумотларидан кўришиб турибдики, текширилаётган субстанция заррачаларининг кўпроқ қисми, -2000+1000 ва -1000+500 мкм фракцияда тўғри келади.

4-жадвал

Омепазол субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган кўрсаткичлар
Ташқи кўриниши	Қуролланмаган кўз билан	Оқ ёки оқ-сарғиш рангли кристалл кукун
Заррачалар шакли		
Фракцион таркиб:	мкм, %	
+2000		9,05
-2000+1000		30,41
-1000+500		38,26
-500+250		17,25
-250		5,03
Сочилувчанлик	10^{-3} кг/с	3,4
Табиий оғиш бурчаги	Градус	34
Сочилма зичлик	кг/м ³	599
Зичланиш коэффициенти		2,6
Қолдиқ намлик	%	3,2

Шунингдек, тадқиқот натижалари омепразол кукунининг негатив табиий оғиш бурчаги, сочилувчанлик хусусиятли эканлигини кўрсатиб, зичланиши бўйича ижобий кўрсаткичларни намоён этди. Бу кўрсаткичлар эса ўз навбатида омепразолдан дори шакллари яратишда ёрдамчи моддалар қўллаш зарурлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, диклофенак натрий ва омепразол субстанцияларини технологик хоссаларини ўрганиш натижалари таблетка дори препарати яратишдаги бошланғич ишлар бўлиб, улар «Ортоф -S» таблетка таркиби ва технологиясини яратишда ишлатилади. Бу тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб ёрдамчи моддалар қўшмасдан бу субстанциялардан таблетка дори тури олиб бўлмайди.

4. «Ортоф -S» таблеткаларини муайян таркиб ва технологиясини танлаш

Тадқиқотимиз объекти сифатида диклофенак натрий ва омепразол субстанцияларини олдик. Органолептик таҳлилга кўра диклофенак оқ-сарғиш рангли кристалл кукун ва омепразол оқ рангли кристалл кукун. Дастлабки хом ашёларни физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш натижалари диклофенак ва омепразол асосида комбинирланган таблеткалар олишда таркибга ёрдамчи моддалар қўшиш лозимлигини кўрсатди [7,12,22,23].

Тадқиқотларда бугунги кунда фармация саноатида кенг қўлланилаётган қуйидаги ёрдамчи моддалардан ва уларнинг турли композициясидан фойдаланилди: глюкоза, лактоза, картошка крахмали, микрокристаллик целлюлоза, кальций карбонати, аэросил, кальций стеарат, ПВП, магний стеарат, стеарин кислотаси кабилар.

Адабиётлардан маълумки, таблеткалар бир неча усулда олиниши мумкин бўлиб, тўғридан-тўғри пресслаб олиш корхона учун арзон ҳисобланади, яъни бу технология бир қатор жараёнларни четлаб ўтишига тўғри келади. Биз тадқиқотларимизда юқоридаги ёрдамчи моддалар хоссаларидан келиб чиқиб йигирмадан ортиқ таркиб танладик ва «Ортоф-S»

таблеткаларини тўғридан-тўғри пресслаш усулида олишга ҳаракат қилдик. Аммо олинган таблеткалар сифати бўйича талабга жавоб бермади, яъни парчаланиши ва қаттиқлиги XI ДФ сининг таблеткаларга қўйилган талабларига жавоб бермади. Шунинг учун кейинги тадқиқотлар таблеткаларни нам донадорлаш усулида олишга бағишланди.

Мақсадга эришиш учун юқорида келтирилган ёрдамчи моддаларни алоҳида ва композицияларда қўллаб 20 дан ортиқ таркиб танланди ва ўрганилди. Бунда лактоза, картошка крахмали, ПВП ва стеарат кальцийли таркиблар ижобий кўрсаткичлар намоён қилди.

Бунда таблетка массасининг ижобий кўрсаткичлар намоён қилиши бўйича бир-бирига яқин 5 та таркибда олинган натижалар келтирилди.

Парчалантирувчи сифатида картошка крахмали ва антифрикцион модда сифатида кальций стеарати олинган таркиб барча талабларга тўлиқ жавоб берди. Тўлдирувчиларни танлашда дори воситасининг нам ютиш кинетикаси ва олдинги тадқиқотлар асос қилиб олинди.

Кейинги тадқиқотларимиз юқорида келтирилган таркиблар бўйича тайёрланган таблетка массасини физик ва технологик кўрсаткичларини ўрганишга бағишланди. Таблетка массалари бир хил, аниқ бўлмаган шаклда бўлиб, оқ рангли ва ўзига хос специфик ҳидга эканлиги кузатилди.

Олинган натижалар 5-жадвалда келтирилди.

Ўрганилган технологик кўрсаткичлардан фракцион таркиб, сочилма зичлик, эркин тушиш бурчаги, сочилувчанлик кабилар деярли ҳар бир таркибда ижобий кўрсаткичларга эга эканлиги ёки бир бирига яқин кўрсаткичларни намоён қилгани кузатилди. Бу эса ўз навбатида таркиб учун танланган ёрдамчи моддаларнинг технологик хоссаларини бир-бирига яқинлигидан ва ижобий эканлигидан далолат беради.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, кейинги тадқиқотларимизда таблеткалар нам донадорлаш усулида олинди. Нам донадорлаш усулида таблетка олишда намловчи моддалар тури, миқдори, концентрацияси жуда катта аҳамият касб этади. Намлаш учуш тозаланган сув, шакар шарбати,

**Нам донадорлаб олинган таблеткалар сифат кўрсаткичларини
ўрганиш натижалари**

т / №	Ингредиентлар	Ташқи кўриниши	Синишга бўлган қаттиқлик, Н	Парчала-ниш, дақ.	Ишқаланиш-га бўлган қаттиқлик, %
1	Диклофенак натрий Омепразол Лактоза Жўхори крахмали Стеарат магний	Оқ ёки оч қаймоқ рангли, четлари бутун таблеткалар	26,2±0,04	15±0,05	72,3±0,03
2	Диклофенак натрий Омепразол Глюкоза Картошка крахмали Аэросил Стеарин кислотаси	Оқ ёки оч қаймоқ рангли, четлари бутун таблеткалар	30,2±0,03	14±0,01	76,2±0,02
3	Диклофенак натрий Омепразол Лактоза МКЦ Стеарат магний	Оқ ёки оч қаймоқ рангли, четлари бутун таблеткалар	54,7±0,05	13±0,03	62,7±0,02
4	Диклофенак натрий Омепразол Лактоза ПВП МКЦ Картошка крахмали Стеарат кальций	Оқ ёки оч қаймоқ рангли, четлари бутун таблеткалар	63,0±0,04	10±0,04	98,7±0,03
5	Диклофенак натрий Омепразол МКЦ ПВП Стеарин кислотаси	Оқ ёки оч қаймоқ рангли, четлари бутун таблеткалар	42±0,04	16±0,02	97,3±0,05

турли концентрациядаги этил спирти - 40, 50, 70% ва 2-10% картошка крахмали эритмасидан фойдаландик. Олиб борилган тадқиқот натижалари 5% крахмал эритмасининг намловчи модда сифатида ишлатилиши мақсадга мувофиқ эканлигини, яъни олинган таблеткалар XI ДФ сида келтирилган таблеткаларга қўйилган талабларга тўла жавоб беришлигини кўрсатди.

Ўрганилган сифат ва миқдори кўрсаткичлари натижаларидан қуйидагилар кузатилди: №2, №3, таркиблар бўйича олинган таблеткаларнинг XI ДФ си талабларига синишга бўлган қаттиқлиги, парчаланиши бўйича талабга жавоб бермаслиги ва №1 ва №5 таркиб билан олинган таблеткаларнинг эса фақат парчаланиш кўрсаткичлари бўйича ва №4 таркибда олинган таблеткаларнинг барча талабларга тўла жавоб берганлиги аниқланди. Юқоридагилардан келиб чиқиб кейинги тадқиқотлар №4 таркиб бўйича ўтказилди. №4 таркиб билан олинган таблеткалар синишга бўлган қаттиқлиги 67 Н, парчаланиши 9 дақ. ва ишқаланишга бўлган қаттиқлиги 98,79% эканлиги аниқланди. Бунда намловчи модда сифатида 5% крахмал эритмасидан фойдаланилди.

Шундай қилиб, №4 таркиб билан нам донадорлаш усулида олинган таблеткалар XI ДФ си талабларига тўлиқ жавоб беришлиги аниқланди.

Навбатдаги тадқиқотлар танлаб олинган таркиб асосида тайёрланган «Ортоф-S» таблетка массасини технологик кўрсаткичларини ўрганишга бағишланди.

Олинган натижалар б-жадвалда келтирилди.

Бу тадқиқотларда прессланадиган массанинг технологик кўрсаткичлардан қуйидагилар ўрганилди: фракцион таркиб, сочилма зичлик, сочилувчанлик, эркин тушиш бурчаги, зичланиш коэффиценти, прессланувчанлик коэффиценти, прессланувчанлик ва қолдиқ намлик кабилар [22,36,47,48].

Юқорида келтирилган тадқиқотлар XI ДФ си ва адабиётларда келтирилган усулларда ўрганилди. Тадқиқотлар натижасида қўлланилган

ёрдамчи моддалар моддаларнинг баъзи, яъни сочилувчанлик, сочилма зичлик кўрсаткичларини яхшиланганлигини кўрсатгани кузатилди.

б-жадвал

«Ортоф-S» таблеткаси прессланадиган массасининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган кўрсаткичлар
Ташқи кўриниши	Қурол-ланмаган кўз билан	Бир хил оқ ёки оч қаймоқ рангли, ҳидсиз гранулалар
Фракцион таркиб:	мкм, %	
+2000		9,14
-2000+1000		29,45
-1000+500		36,29
-500+250		19,41
-250		5,71
Сочилувчанлик	10^{-3} кг/с	6,3
Табиий тушиш бурчаги	Градус	35
Сочилма зичлик	кг/м ³	597
Прессланувчанлик	Н	38
Прессланиш коэффиценти		1,21
Зичланиш коэффиценти		2,6
Қолдиқ намлик	%	3,1

Шунингдек, 3-4-жадвалдаги кўрсаткичлар субстанцияларни грануляция қилингандан сўнг сочилувчанлиги катталашганини (диклофенак) ва сочилма зичлик икки марта ортганини (диклофенак ва омепразол) кўрсатди. Гранулалаш давомида заррачалар ўлчами катталашгани, олинган натижалар уларни асосан -1000+500 мкм фракцияда эканлигини кўрсатди.

Қуйидаги технологик кўрсаткичлардан, сочилма зичлик 597 кг/м^3 , сочилувчанлик $6,3 \cdot 10^{-3} \text{ кг/с}$, табиий тушиш бурчаги 35 градус, прессланувчанлик коэффициенти $1,21$, зичланиш коэффициенти $2,6$ эканлиги кузатилди ва уларнинг субстанцияга нисбатан нисбатан ижобий хоссага эга бўлганлиги кўринди. Қолдиқ намлик $3,1 - 3,6 \%$ бўлиши муайян эканлиги аниқланди. Олинган натижалар эса ўз навбатида ёрдамчи моддалар ва технологик жараён тўғри танланганидан далолат беради.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқот натижасида «Ортоф-S» таблеткалари учун муайян таркиб ва технология танлаб олинди.

Олинган натижалар 7-жадвалда келтирилди.

7-жадвал

Ингредиентлар	Таркиб номери ва ингредиентлар миқдори, г				
	№1	№2	№3	№4	№5
Диклофенак натрий	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Омепразол	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Глюкоза		0.167			0.1
Лактоза	0.17		0.15	0,07	
Аэросил		0.003			
Картошка крахмали		0.057		0.1	
Жўхори крахмали	0.057				
МКЦ			0.077	0.047	0.067
ПВП				0.01	0.06
Кальций стеарат				0,003	
Стеарин кислота		0.003			0,003
Магний стеарат	0.003		0.003		
Ўртача оғирлиги	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

3-расмда тавсия этаётган «Ортоф-S» таблеткаларини олиш схемаси келтирилди.

Юқорида келтирган схематик кўриниш корхона шароитида олинадиган препаратлар технологиясига ўхшаш ва уни тавсия этаётган «Ортоф-S» таблеткаларимизни саноат миқёсида ишлаб чиқаришда қўллаймиз.

5. Тавсия этилаётган «Ортоф -S» таблеткасининг миқдор ва сифат кўрсаткичларини баҳолаш

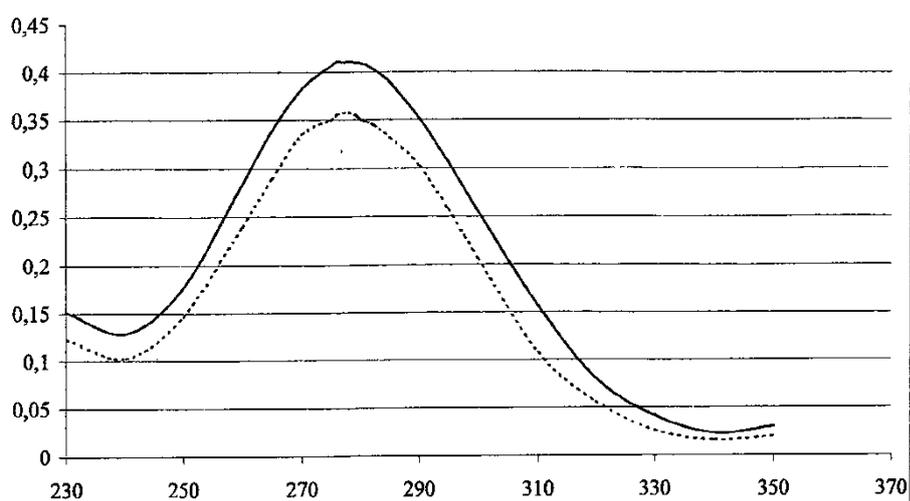
Дори объектив идентификация қилиш учун физик ва физик-кимёвий текшириш усуллари кўпроқ аҳамиятга эга. Физик-кимёвий услублардан нур ютишга ихтисослашган усуллар фармацевтик анализга киритиш учун қулай ҳисобланади. Препаратлар анализига спектрофотометрия катта объективликка эришишга имкон беради. Адабиётларда диклофенак натрийни таҳлил қилишнинг бир қанча усуллари келтирилган, улардан нейтралзация, фотоколориметрия, потенциометрия, УФ-спектрофотометрия ВЭЖХ усуллари катта аҳамиятга эга [4,13,19].

Спектрофотометрик усул корхона шароитида ўтказилиши мумкин бўлган энг қўп тарқалганлигини эътиборга олиб, биз тавсия этаётган дори препаратимиз учун спектрофотометрик усулни танлаб олдик.

«Ортоф -S» таблеткасининг таркибидаги диклофенак натрий миқдорини аниқлаш учун бу усулни ишлаб чиқиш препаратнинг спектрал хусусиятларини ўрганишдан бошладик. Кейинчалик текширилган намуналар асосий модданинг таркиби унинг стандарти бўйича солиштирилиб баҳоланади.

Аниқ натижалар олинадиган миқдорий анализ учун оптимал концентрация 0,03% ҳисобланади. 200-400 нм диопозон соҳасидаги эритманинг УФ спектри 4-расмда келтирилди.

Субстанциянинг сувдаги 50% ли эритмасининг спектрал натижасидан кўриниб турибдики, у 276 нм. тўлқин узунлигида максимум нур ютишга эга. Ушбу тўлқин узунлигида нур ютиш етарли сезувчанлиги билан ҳарактерланади ва миқдорий таҳлилда ушбу тўлқин узунлигидан фойдаланилади.



4-расм. Диклофенак натрийнинг УФ-спектри

«Ортоф -S» таблеткаларидаги диклофенак натрий миқдорини аниқлаш

Миқдорий таҳлил учун 0,17 г (аниқ тортма) атрофида парошок керак бўлади. Уни 100мл ли ўлчов колбасида 20 мл тозаланган сувда 5 дақиқа аралаштириб турган ҳолда эритамиз ва чизиғигача тозаланган сув билан тўлдирамиз. Сўнгра эритмани бурмали фильтр ёрдамида филтрлаймиз (А эритма). Биринчи 10-15 мл филтратни олиб ташлаб, 50 мл ли ўлчов колбасига А эритмадан 2 мл солиб колба чизиғигача 0,1 М натрий гидроксид билан тўлдирамиз (В эритма).

В эритманинг оптик зичлиги 276 нм тўлқин узунлигида 10 мм калинликдаги кюветада СФ-46 спектрофотометрда ўлчанади. Эритма сифати 0,1 М натрий гидроксид эритмаси сифати билан тўғри келади.

Параллел равишда диклофенак натрий стандарт эритмаси (РСО)нинг оптик зичлиги ўлчанди.

Диклофенак натрийнинг фоиз ҳисоби диклофенак натрий стандарт намунасига нисбатан қуйидаги формула бўйича ҳисобланади:

$$Z = \frac{D_1 \times C_0 \times 100\%}{D_0 \times C_1}$$

Булардан:

C_0 -диклофенак натрий стандарт намуна эритмасининг концентрацияси;

C_1 -текширилаётган эритма концентрацияси;

D_1 –текширилаётган эритма оптик зичлиги;

D_0 –диклофенак натрий стандарт намуна эритмасининг оптик зичлиги.

Аниқланган натижалар 8-жадвалда кўрсатилган.

8-жадвал

Тортма, г	Диклофенак натрийнинг топилган миқдори		Метрологик тавсиф
	г	%	
0,1705	0,052	104	P= 95,0 X=99,34 f= 6 S ₁ =5,61 S= 2,37 S ² = 0,89 e=2,20
0,17039	0,051	102	
0,1704	0,0495	99	
0,17001	0,0515	103	
0,17045	0,049	98	
0,17033	0,052	104	
0,17051	0,051	102	

Жадвалдан кўришиб турибдики, диклофенак натрийнинг миқдорини ўлчаш учун спектрофотометрик усулнинг ўзи етарли, хатолиги катта эмас, усул сезувчанлиги юқорилиги билан фарқланади.

Диклофенак натрий субстанциясидаги асосий таъсир этувчи модда диклофенак натрийнинг миқдори 0,0463 дан 0,0538 гача бўлиши мумкин.

«Ортоф -S» таблеткаларидаги омепразол миқдорини аниқлаш

ЮССХ усули. 100 мг омепразол сақлаган 1500 мг (аниқ тортма) атрофидаги массани 100 мл ли ўлчов колбасига солиб, устига 80 мл 0,1 М натрий гидроксид эритмаси солинади. Аралашма ультратовуш оқимида 10 дақиқа давомида қолдирилиб, 20 мл кўзгалувчан фаза кўшилади ва яна

ультратовуш оқимида 5 дақиқага қолдирилади. Эритма устига 0,1 М натрий гидроксид эритмаси ўлчов колбасининг чизиғигача қуйилади ва «кўк лента» фильтридан филтрланади, кейин тешиклари 0,45 мкм дан кичик ўлчамдаги мембранали филтрдан ўтказилиб, филтратнинг биринчи қисми олиб ташланади (1 эритма).

5 мл ли филтрат 10 мл ли ўлчов колбасига солинади ва ўлчов колбасининг чизиғигача қўзғалувчан фаза қўшилади. Ҳосил бўлган эритма тешиклари 0,45 мкм дан кичик ўлчамдаги мембранали филтрда филтрланади (синов эритмаси).

Хроматография шартлари:

- УБ детекторли Юқори Самарали Суюқлик Хроматографи (ЮССХ)
- колонка ўлчами (150 x 3,8) мм;
- сорбент NovaPaK C18 ёки аналог;
- қўзғалувчан фаза оқим тезлиги - 0,8 мл/мин;
- тўлқин узунлиги - 280 нм;
- наъмуна ҳажми - 20 мкл

Хроматографга кетма-кет РСО омепазол А эритма, В эритма ва тажриба эритмаси киритилади.

Омепазол пикининг сақлаш муддати тахминан 8 дақиқа.

Таблетка ичидаги омепазол миқдори миллиграмларда (X) қуйидаги формула ёрдамида аниқланади:

$$X_1 = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 10 \cdot P \cdot b}{S_0 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot 5 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50} ,$$

Бу ерда,

- S_1 - тажриба эритмаси хроматограммасида омепазол чўққисининг юзаси;
- S_0 - РСО омепазол А эритмаси хроматограммасида омепазол чўққисининг юзаси;
- a_0 - РСО омепазол массасининг оғирлиги, мг;

a_1 - тажриба эритмаси массасинг оғирлиги, мг;

P - РСО даги омепразол миқдори, %;

B - таблетканинг ўртача оғирлиги, мг;

Омепразолнинг ўртача 1 та таблеткадаги миқдори 18,0 мг дан 22,0 мг гача бўлиши керак.

Изоҳ. 1. Қўзғалувчан фазани тайёрлаш. 1000 мл ли ўлчов колбасига 1400 мг натрий дифосфат солиб, сув билан эритилиб, белгисигача сув билан етказилади. Эритманинг рН кўрсаткичи 7,6 бўлгунча ортофосфат кислотаси қўшилади (Г эритма). Ҳосил бўлган эритмага (73:22:5) нисбатда ацетонитрил (ТУ 6-09-14-2 И 7-84) ва метил спирти қўшиб аралаштирилади.

Эритманинг сақлаш муддати 1 ой.

2. РСО омепразол эритмасини тайёрлаш. 100 мл ли ўлчов колбасига 50 мг (аниқ тортма) омепразол солиб, устига 20 мл 0,1 М натрий гидроксид эритмаси қўшилади. Аралашма ультратовуш оқимида 10 дақиқа давомида қолдирилиб, 20 мл қўзғалувчан фаза қўшилади ва яна ультратовуш оқимида 5 дақиқага қолдирилиб, белгисигача 0,1 М натрий гидроксид эритмаси қўшилади ва «кўк лента» фильтридан филтрланади (А эритма).

25 мл ли ўлчов колбасига 50 мг (аниқ тортма) омепразол солиб, устига 1 мл А эритмаси қўшилиб, белгисигача қўзғалувчан фаза қўшилади ва аралаштирилади. Ҳосил бўлган эритма тешиклари 0,45 мкм дан кичик ўлчамдаги мембранали фильтрда филтрланади (Б эритмаси). Эритма янги тайёрланади.

3. Хроматографик системанинг яроқлилигини текшириш учун эритма тайёрлаш. 10 мл ли ўлчов

колбасига 1мл А эритма солинади. Устига 1 мг омепразол сульфон қўшиб аралаштирилади, белгисигача қўзғалувчан фаза қўшилади ва аралаштирилади (В эритма). Эритма янги тайёрланади.

4. Хроматографик системанинг яроқлилигини текшириш. Хроматографик система қуйидаги ҳолларда яроқли ҳисобланади:

- чўққининг самарадорлиги, омепразол пикининг чўққиси 3000 назарий чўққидан кам бўлмаслиги;

- омепразол сульфон (омепразол пики) чўққисининг ушланиш вақти тахминан 0,85 атрофида бўлиши керак;

- омепразол сульфон ва омепразолнинг керакли даражага чиқиши учун, хроматографик шароитлар, ацетонитрил ва қўзғалувчан қазадаги Г эритма нисбатларини ўзгартириш мумкин;

- хроматограммадаги РСО омепразол эритмасидаги омепразол чўққи юзаси, нисбий стандарт оғиш белгилашлари ҳисобланганда 2% дан ошмайди;

- омепразола сульфон ва омепразолнинг чўққиси ўртасида ажратиш мезони камида 2.2 бўлиши керак.

Дозаланиш бир хиллигини аниқлаш

Тажриба учун олинган таблеткалардан 30 та танлаб олиб (ХI ДФ, жилд-2, 156 б), ҳар бир 10 та таблеткада дори моддасининг миқдори аниқланади. Битта таблетка олиб 100мл ли ўлчов колбасида 20 мл тозаланган сувда 5 дақиқа аралаштириб турган ҳолда эритамиз ва чизиғигача тозаланган сув билан тўлдирамиз. Сўнгра эритмани бурмали фильтр ёрдамида фильтрлаймиз. Эритма сифати тозаланган сув сифати билан тўғри келди. Параллел равишда диклофенак натрий стандарт эритмаси (РСО)нинг оптик зичлиги ўлчанди [19].

Таҳлил натижаларининг метрологик тавсифи 9-жадвалда келтирилди.

9-жадвал

Тортма, г	Диклофенак натрийнинг топилган миқдори		Метрологик тавсиф
	г	%	
0,17039	0,051	102	P= 95,0 X=100,7 f= 4 S _I =3,34 S= 1,82 S ² = 0,81 e=2,25
0,1704	0,0495	99	
0,17001	0,0515	103	
0,17045	0,049	98	
0,17033	0,052	104	

Жадвалдан кўришиб турибдики, диклофенак натрийнинг миқдори деярли нормага тўғри келди. (1та таблеткадаги диклофенак натрийнинг миқдorigа ўртача кўрсаткичдан $\pm 15\%$ га четланишга рухсат берилади).

Таблеткадаги диклофенак натрий таҳлили учун спектрал таҳлил усули шу тарзда ишлаб чиқилган.

Ш-БОБ БЎЙИЧА ХУЛОСАЛАР

Ўзбекистон Республикасининг фармацевтика саноати ва дори препаратлари сийосатига кўра ишлаб чиқариш ҳажми тез ва жадал суръатлар билан ўсмоқда. Ўзбекистон Республикаси Президентининг бу соҳадаги бир қатор қарорлари фармацевтик соҳа саноатида дори препаратларни таркибини биофармацевтик нуқтаи назардан яхшилаш ва ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштиришни кўпайтиришга кенг имкон яратади.

Тадқиқот учун танлаб олинган оғриқ қолдирувчи сирка кислотаси ҳосиласи бўлган диклофенак асосида комбинирланган оғриқ қолдирувчи таблетка дори турини яратиш ва ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш бугунги кун фармацевтика саноати олдида турган муҳим вазифалардан биридир.

Бу тадқиқотларда прессланадиган массанинг технологик кўрсаткич-

лардан куйидагилар ўрганилди: фракцион таркиб, сочилма зичлик, сочилувчанлик, эркин тушиш бурчаги, зичланиш коэффиценти, прессланувчанлик коэффиценти, прессланувчанлик ва қолдиқ намлик кабилар. Юқорида келтирилган тадқиқотлар XI ДФ си ва адабиётларда келтирилган усулларда ўрганилди. Тадқиқотлар натижасида қўлланилган ёрдамчи моддалар моддаларнинг баъзи, яъни сочилувчанлик, сочилма зичлик кўрсаткичларини яхшиланганлигини кўрсатгани кузатилди.

Олиб борилган тадқиқот натижасида «Ортоф-S» таблеткалари учун муайян таркиб ва технология танлаб олинди.

Дори объектив идентификация қилиш учун физик ва физик-кимёвий текшириш усуллари кўпроқ аҳамиятга эга. Физик-кимёвий услублардан нур ютишга ихтисослашган усуллар фармацевтик анализга киритиш учун қулай ҳисобланади. Препаратлар анализидида спектрофотометрия катта объективликка эришишга имкон беради. Адабиётларда диклофенак натрийни таҳлил қилишнинг бир қанча усуллари келтирилган, улардан нейтрализация, фотоколориметрия, потенциометрия, УФ-спектрофотометрия, ВЭЖХ усуллари катта аҳамиятга эга.

Спектрофотометрик усул корхона шароитида ўтказилиши мумкин бўлган энг кўп тарқалганлигини эътиборга олиб, биз тавсия этаётган дори препаратимиз учун спектрофотометрик усулни танлаб олдик.

«Ортоф -S» таблеткасининг таркибидаги диклофенак натрий миқдорини аниқлаш учун бу усулни ишлаб чиқиш препаратнинг спектрал хусусиятларини ўрганишдан бошладик. Кейинчалик текширилган намуналар асосий модданинг таркиби унинг стандарти бўйича солиштирилиб баҳоланади.

Субстанциянинг сувдаги 50% ли эритмасининг спектрал натижасидан кўриниб турибдики, у 276 нм. тўлқин узунлигида максимум нур ютишга эга. Ушбу тўлқин узунлигида нур ютиш етарли сезувчанлиги билан ҳарактерланди ва миқдорий таҳлилда ушбу тўлқин узунлигидан фойдаланилди.

IV - БОБ. «ОРТОФ-S» ТАБЛЕТКАСИНИ БИОСАМАРАДОРЛИГИНИ АНИҚЛАШ ВА САҚЛАНИШ МУДДАТЛАРИНИ БЕЛГИЛАШ

Бугунги кун фармацевциясининг муаммоларидан бири маҳаллий хом ашёлар асосида янги биофаоллиги юқори дори препаратлари яратиш бўлса, иккинчиси бор дори турларининг биосамарадорлигини оширишдан иборатдир. Дори воситаларининг терапевтик самарасини баҳолайдиган биофармацевтик тадқиқотлардан бири унинг биологик самарадорлигидир [10].

Биофармацевтик тадқиқотларнинг 1-босқичи дори препаратининг эрувчанлигини аниқлаш ва дори препаратидан асосий таъсир этувчи модданинг ажралиб чиқиш тезлигини белгилашдан иборатдир. Эрувчанлик тести дори препаратининг биологик фаоллигини аниқлашда асосий тавсифловчи тадқиқотлардан бири эканлиги амалда исботланган, чунки унинг “in vivo” тажрибалари билан таққосланиш корреляцияси доимо уларнинг бир бирини ўрнини босишини таъминлайди. Шу сабабли корхона шароитида уларнинг эрувчанлиги фақатгина эрувчанлик тести билан баҳоланади.

Биологик самарадорлик одатда in vitro тажрибалари билан бошланиб in vivo тажрибаларида тугайди ва клиник тадқиқотлар учун тавсия этилади [6,10].

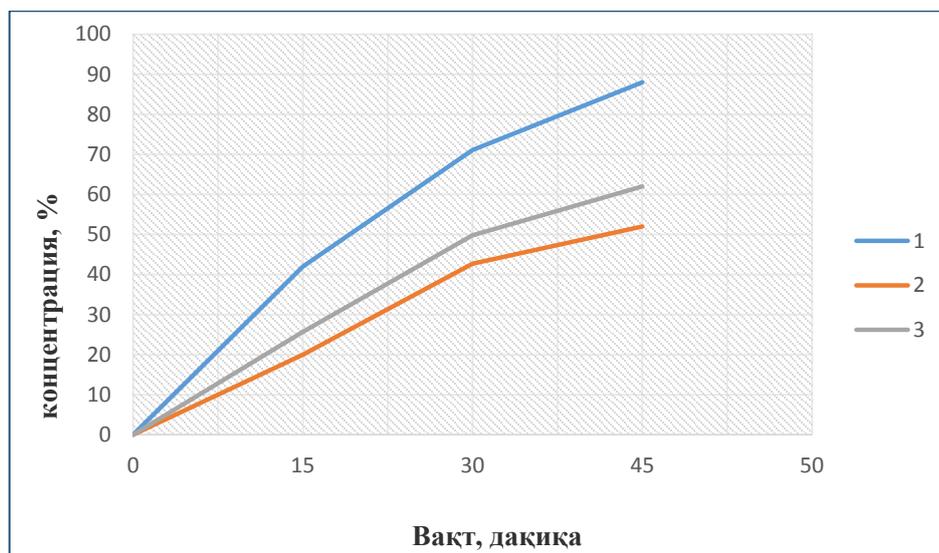
1. «Ортоф-S» таблеткасини биосамарадорлигини in vitro усулида аниқлаш

Дори воситаларининг терапевтик самарасини баҳолайдиган биофармацевтик тадқиқотлардан бири унинг биологик самарадорлигидир.

Дори воситаларининг биофармацевтик хоссаларини in vitro тажрибаларида баҳолашнинг асосий усулларидан бири, XI ДФ га киритилган “Айланувчи кажава” усули ҳисобланади. Маълумки, таъсир этувчи модда ажралиб чиқиш тезлигига турли омиллар ўз таъсирини кўрсатади, булардан қўлланилган ёрдамчи моддалар, эритувчи муҳит ва рН муҳити, кажава айланиш тезлиги. Эритувчи муҳитнинг мўътадил рН

кўрсаткичини танлаш учун турли рН кўрсаткичга эга эритувчи муҳитлар қўлланилади.

5-расмда эритувчи муҳитнинг рН кўрсаткичи «Ортоф-S» таблеткаларини эришига кўрсатган таъсири ўрганилган натижалари келтирилди.

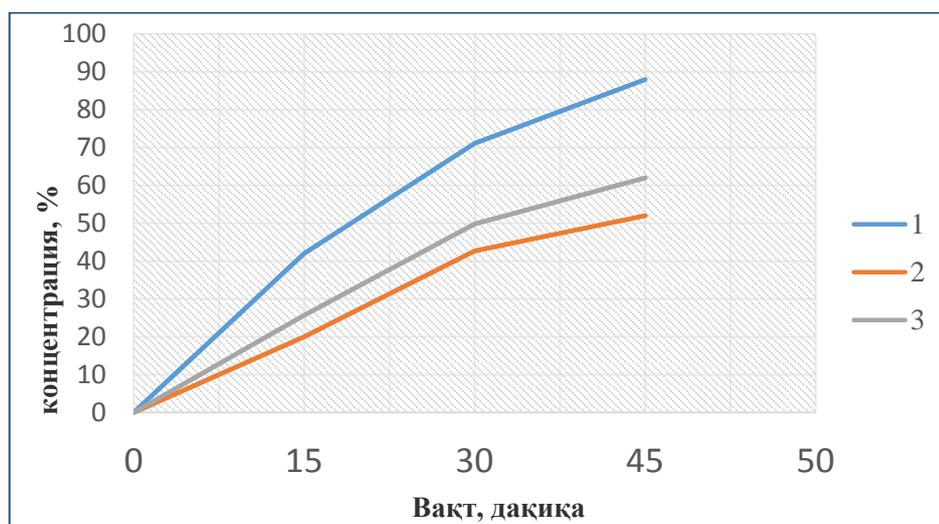


5-расм. Эритувчи муҳитининг «Ортоф-S» таблеткалари таркибидаги диклофенак натрийни эрувчанлигига таъсири

1-нейтрал муҳит (тозаланган сув)

2-кислотали муҳит (0,1 н HCl эритмаси)

3-ишқорий муҳит (0,1 н NaOH эритмаси)



6-расм. Эритувчи муҳитининг «Ортоф-S» таблеткалари

таркибидаги омепразолни эрувчанлигига таъсири

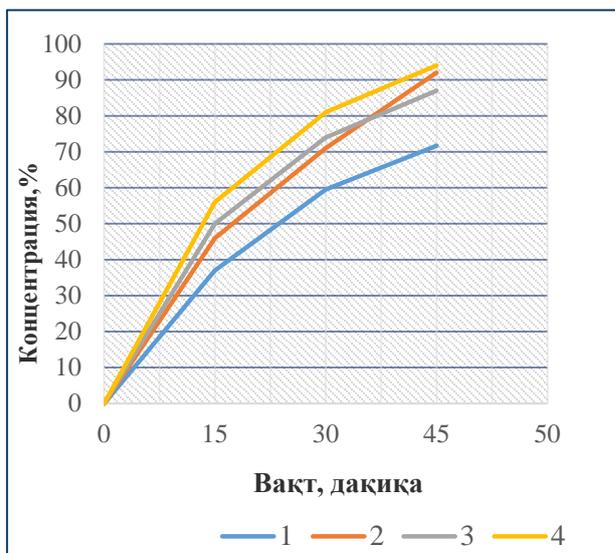
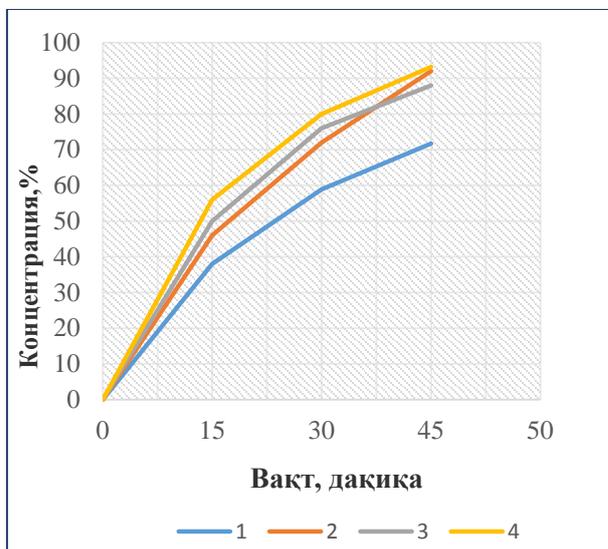
1-нейтрал муҳит (тозаланган сув)

2-кислотали муҳит (0,1 н HCl эритмаси)

3-ишқорий муҳит (0,1 н NaOH эритмаси)

Олиб борилган тадқиқотлар натижасида эритувчи муҳит қилиб «Ортоф-S» таблеткалари учун тозаланган сув деб белгиланди. Тажрибаларда эритувчи муҳит ҳажми 1000 мл ни ташкил этди.

“Эрувчанлик тести”ни ишлаб чиқишда кажаванинг мўътадил айланиш тезлигини танлаш борасидаги тадқиқотлар айланишлар сони 50, 100, 200, 250 ай/дақ. тезликларда олиб борилади. (7-8-расм).



**7-расм. «Ортоф-S»
таблеткаларидан диклофенак
натрийни ажралиб чиқиш**

**тезлигига кажавани айланиш
тезлигининг таъсири**

**8-расм. «Ортоф-S»
таблеткаларидан омепразолни
ажралиб чиқиш тезлигига**

**кажава айланиш тезлигининг
таъсири**

- 1- кажава айланиш тезлиги 50 ай/дақ.
- 2- кажава айланиш тезлиги 100 ай/дақ.
- 3- кажава айланиш тезлиги 200 ай/дақ.
- 4- кажава айланиш тезлиги 250 ай/дақ.

Расмда келтирилган маълумотларга кўра, «Ортоф-S» таблеткаларидан фаол модданинг ажралиб чиқиш тезлиги турли айланиш тезликларида орттириб борилди. Натижаларга асосан, 100 ай/дақ. кажава айланиш тез-лигида таъсир этувчи моддалар миқдори 45 дақиқа ичида 80% ни ташкил этди, бу кўрсаткич XI ДФ талабларига мос келади.

Юқоридаги шароитда фаол модданинг ажралиб чиқиш кинетикаси биринчи тартибли кинетикага тўғри келади. Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, тайёр маҳсулот сифатини биофармацевтик нуқтаи назардан баҳолаш учун кажава айланиш тезлиги 100 ай/дақ. таклиф этилди.

Эритма ҳажми 1000 мл, муҳити эса тозаланган сув деб олинди.

**2. Тавсия этилаётган «Ортоф-S» таблеткасини сақлаш шароитини
ўрганиш ва турғунлиги муддатини белгилаш**

Кейинги тадқиқотларимизда турли шароитларнинг таклиф этилаётган «Ортоф-S» таблетка дори турига таъсири ва уларнинг сақланиш муддатларини аниқлаш борасидаги тажрибаларни олиб бордик. Тажрибалар табиий усулда $20 \pm 2^\circ$ ва “тезлаштирилган эскиртириш” усулларда 60°C ҳароратда олиб борилди [9,16]. Тадқиқотнинг кейинги босқичида таблеткалар 4 хил турдаги кадоқ идишларига кадоқланди:

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

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

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

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

Таблеткаларнинг сақлаш шароитини табиий усулда ўрганиш оддий шароитда юқоридаги кадоқларга солинган ҳолда лаборатория шкаф ва стеллажларда ўтказилди. Ҳар олти ойда таблеткаларнинг юқоридаги кўрсаткичлари аниқлаб борилди.

Тадқиқот натижалари 10-жадвалда келтирилган.

«Ортоф-S» таблеткаларини турғунлиги ва кўрсаткичларини табиий усулда $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ ҳароратда ўрганиш натижалари

Аниқланадиган кўрсаткичлар	Сақланиш давомийлиги, кунлар	Қадоқ тури			
		пластмасса қопқоқли (ТУ-64-2-250-75) рангсиз шиша идиш (ТУ-64-228-84)	пластмасса қопқоқли (ТУ-64-2-250-75) оловранг шиша идиш (ОСТ 64-2-71-8)	контур-уячасиз усти полиэтилен билан ламинирланган қоғоздан тайёрланган қадоқ ТУ13-7308001-477-85	контур-уячали поливинилхлоридли (ЭП-73) ва алюминий фолгали (ТУ 48-21-270-78) қадоқ
Ташқи кўриниши	Бошланғич намуна	Оқ ёки оч қаймоқ рангли, четлари бутун таблеткалар	Оқ ёки оч қаймоқ рангли, четлари бутун таблеткалар	Оқ ёки оч қаймоқ рангли, четлари бутун таблеткалар	Оқ ёки оч қаймоқ рангли, четлари бутун таблеткалар
Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, %	Бошланғич намуна	0,299±3,7	0,301±3,3	0,299±3,4	0,301±4,6
Парчаланувчанлиги, дақ	#	8,40	9,00	10,03	9,10
Синишга нисбатан қаттиқлиги, Н	#	65,00	55,60	57,50	49,10
Ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги, %	#	97,89	98,05	97,78	98,59

Таъсир этувчи модда миқдори, %	Д	#	99,89	99,56	99,68	98,98
	О	#	99,15	99,70	99,59	98,95
Эриши, %		#	91,12	90,65	97,11	97,30
Ташқи кўриниши		6 ойда	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади
Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, %		#	0,299±4,0	0,296±4,2	0,299±4,1	0,300±3,9
Парчаланувчанлиги, дак		#	9,10	9,45	9,02	9,15
Синишга нисбатан қаттиқлиги, Н		#	51,8	49,2	56,5	51,7
Ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги, %		#	97,15	98,78	97,80	99,10
Таъсир этувчи модда миқдори, %	Д	#	99,58	99,88	99,99	99,95
	О	#	98,99	99,67	98,99	98,95
Эриши, %		#	90,83	94,55	90,16	90,56
Ташқи кўриниши		12 ойда	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади
Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, %		#	0,301±3,4	0,299±3,8	0,298±4,7	0,301±4,1
Парчаланувчанлиги, дак		#	9,05	9,55	8,28	9,45
Синишга нисбатан қаттиқлиги, Н		#	58,1	56,3	55,5	49,5

Ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги, %		#	97,57	97,45	97,43	98,05
Таъсир этувчи модда миқдори, %	Д	#	99,78	99,65	99,54	99,20
	О	#	99,45	99,69	99,66	99,54
Эриши, %		#	91,45	90,32	93,00	94,72
Ташқи кўриниши		18 ойда	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади
Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, %		#	0,299±4,1	0,298±3,5	0,299±3,3	0,299±3,3
Парчаланувчанлиги, дақ		#	8,89	9,00	9,35	9,05
Синишга нисбатан қаттиқлиги, Н		#	50,9	50,7	49,3	45,9
Ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги, %		#	98,61	97,56	98,37	98,07
Таъсир этувчи модда миқдори, %	Д	#	99,92	98,98	99,90	99,58
	О	#	98,98	99,67	99,09	99,12
Эриши, %			85,32	90,77	94,38	92,39
Ташқи кўриниши		30 ойда	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади
Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, %		#	0,299±4,1	0,297±3,5	0,297±3,5	0,300±3,2
Парчаланувчанлиги, дақ		#	9,00	9,35	9,55	10,05

Синишга нисбатан каттиқлиги, Н		#	55,3	53,0	4898	53,9
Ишқаланишга нисбатан каттиқлиги, %		#	97,63	97,63	97,88	97,09
Таъсир этувчи модда миқдори, %	Д	#	99,35	99,38	99,84	98,99
	О	#	98,98	99,08	99,45	99,34
Эриши, %		#	99,15	92,67	93,05	92,38
Ташқи кўриниши		36 ойда	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади
Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, %		#	0,299±3,7	0,298±3,6	0,296±3,2	0,301±3,4
Парчаланувчанлиги, дақ		#	9,35	9,25	9,51	10,05
Синишга нисбатан каттиқлиги, Н		#	53,5	52,9	59,0	55,9
Ишқаланишга нисбатан каттиқлиги, %		#	99,63	98,17	98,55	99,83
Таъсир этувчи модда миқдори, %	Д	#	98,99	99,48	99,78	99,49
	О	#	99,45	99,43	98,37	99,03
Эриши, %		#	91,34	91,00	90,55	91,28

**«Ортоф-S» таблеткаларини турғунлиги ва кўрсаткичларини 60⁰ С ҳароратда «тезлаштирилган эскиртириш»
усулда ўрганиш натижалари**

Аниқланадиган кўрсаткичлар	Сақланиш давомийлиги, кунлар	Қадок тури			
		пластмасса қопқоқли (ТУ-64-2-250-75) рангсиз шиша идиш (ТУ-64-228-84)	пластмасса қопқоқли (ТУ-64-2-250-75) оловранг шиша идиш (ОСТ 64-2-71-8)	контур-уячасиз усти полиэтилен билан ламинирланган қоғоздан тайёрланган қадок ТУ13-7308001-477-85	контур-уячали поливинилхлоридли (ЭП-73) ва алюминий фолгали (ТУ 48-21-270-78) қадок
Ташқи кўриниши	Бошланғич намуна	Оқ ёки оч қаймоқ рангли, четлари бутун таблеткалар	Оқ ёки оч қаймоқ рангли, четлари бутун таблеткалар	Оқ ёки оч қаймоқ рангли, четлари бутун таблеткалар	Оқ ёки оч қаймоқ рангли, четлари бутун таблеткалар
Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, %	Бошланғич намуна	0,298±4,5	0,299±4,7	0,301±4,4	0,303±3,6
Парчаланувчанлиги, дақ	#	9,40	9,15	9,50	9,10
Синишга нисбатан қаттиқлиги, Н	#	55,00	50,60	53,50	47,10
Ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги, %	#	98,54	99,05	98,78	99,60

Таъсир этувчи модда микдори, %	Д	#	99,34	99,56	98,68	99,98
	О	#	98,98	99,11	98,99	98,98
Эриши, %		#	90,18	94,45	96,78	95,79
Ташқи кўриниши		46 кунда	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади
Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, %		#	0,304±4,5	0,295±3,5	0,298±3,9	0,297±4,9
Парчаланувчанлиги, дак		#	9,15	8,45	9,22	8,40
Синишга нисбатан қаттиқлиги, Н		#	51,85	49,28	56,51	61,36
Ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги, %		#	98,35	97,78	98,80	97,10
Таъсир этувчи модда микдори, %	Д	#	99,56	99,76	99,60	98,95
	О	#	98,94	98,68	99,65	98,99
Эриши, %		#	91,83	84,55	92,11	94,56
Ташқи кўриниши		92 кунда	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади

Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, %	#	0,300±3,5	0,298±3,3	0,298±4,7	0,302±5,1	
Парчаланувчанлиги, дақ	#	9,00	8,55	9,20	8,67	
Синишга нисбатан қаттиқлиги, Н	#	48,9	54,3	51,5	49,5	
Ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги, %	#	97,56	98,92	99,43	99,00	
Таъсир этувчи модда микдори, %	Д	#	98,69	99,25	100,58	99,26
	О	#	98,65	99,77	99,78	99,21
Эриши, %	#	90,24	94,22	94,00	93,71	
Ташқи кўриниши	138 кунда	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади	
Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, %	#	0,299±3,6	0,298±3,9	0,297±3,9	0,296±4,3	
Парчаланувчанлиги, дақ	#	8,56	9,10	9,35	10,05	
Синишга нисбатан қаттиқлиги, Н	#	52,7	53,8	46,9	46,6	
Ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги, %	#	97,68	98,25	97,41	97,57	

Таъсир этувчи модда микдори, %	Д	#	98,96	99,28	98,99	98,56
	О	#	99,77	99,04	98,78	98,96
Эриши, %		#	90,33	93,65	95,34	94,57
Ташқи кўриниши		184 кунда	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади
Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, %		#	0,295±4,7	0,296±4,1	0,296±3,9	0,300±3,9
Парчаланувчанлиги, дақ		#	9,35	9,50	9,55	10,00
Синишга нисбатан қаттиқлиги, Н		#	53,7	56,1	49,8	56,6
Ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги, %		#	98,67	97,77	97,57	97,89
Таъсир этувчи модда микдори, %	Д	#	99,59	99,46	99,99	99,76
	О	#	99,44	98,99	99,00	99,22
Эриши, %		#	89,60	90,64	91,51	90,22
Ташқи кўриниши		230 кунда	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади
Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, %		#	0,295±4,7	0,296±4,1	0,296±3,9	0,300±3,9
Парчаланувчанлиги, дақ		#	9,35	9,50	9,55	10,00

Синишга нисбатан қаттиқлиги, Н	#	53,7	56,1	49,8	56,6	
Ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги, %	#	98,67	97,77	97,57	97,89	
Таъсир этувчи модда микдори, %	Д	#	99,59	99,46	99,99	99,76
	О	#	99,59	99,46	99,99	99,76
Эриши, %	#	89,60	90,64	91,51	90,22	
Ташқи кўриниши	276 кунда	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади	Ўзгармади	
Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, %	#	0,295±4,7	0,296±4,1	0,296±3,9	0,300±3,9	
Парчаланувчанлиги, дақ	#	9,35	9,50	9,55	10,00	
Синишга нисбатан қаттиқлиги, Н	#	53,7	56,1	49,8	56,6	
Ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги, %	#	98,67	97,77	97,57	97,89	
Таъсир этувчи модда микдори, %	Д	#	99,59	99,46	99,99	99,76
	О	#	98,44	99,02	89,99	99,35
Эриши, %	#	89,60	86,64	91,51	90,22	

Кейинги жадвалда 60°C хароратда тўрт хил кадоқдаги таблеткаларнинг сақлаш муддатини “тезлаштирилган эскиртириш” усулдаги натижалари келтирилди. Жадвалдаги натижалардан кўриниб турибдики, юқорида келтирилган кадоқлардаги таблеткаларнинг сақланиш муддатини табиий ва “тезлаштирилган эскиртириш” усулда ўрганиш таблеткаларнинг турғунлиги, ташқи кўриниши, чинлиги, эрувчанлик, каттиқлик, парчаланиши ва дори моддасининг миқдори каби сифат кўрсаткичларини таъминлайди [6,16,50].

Шундай қилиб, танланган таркиб ва таклиф этилаётган технология бўйича тайёрланган «Ортоф-S» таблеткаларини кадоқлашда қўлланилган кадовловчи идишлар 3 йил давомида табиий шароитда, ҳамда “тезлаштирилган эскиртириш” усулларда турғунлигини кўрсатди.

IV-БОБ БЎЙИЧА ХУЛОСАЛАР

Дори воситаларининг терапевтик самарасини баҳолайдиган биофармацевтик тадқиқотлардан бири унинг биологик самарадорлигидир.

Биофармацевтик тадқиқотларнинг 1-босқичи дори препаратининг эрувчанлигини аниқлаш ва дори препаратидан асосий таъсир этувчи модданинг ажралиб чиқиш тезлигини белгилашдан иборатдир.

Дори воситаларининг биофармацевтик хоссаларини *in vitro* тажрибаларида баҳолашнинг асосий усулларида бири, XI ДФ га киритилган “Айланувчи кажава” усули ҳисобланади. Маълумки, таъсир этувчи модда ажралиб чиқиш тезлигига турли омиллар ўз таъсирини кўрсатади, булардан қўлланилган ёрдамчи моддалар, эритувчи муҳит ва рН муҳити, кажава айланиш тезлиги. Эритувчи муҳитнинг мўътадил рН кўрсаткичини танлаш учун турли рН кўрсаткичга эга эритувчи муҳитлар қўлланилади.

Юқоридаги шароитда фаол модданинг ажралиб чиқиш кинетикаси биринчи тартибли кинетикага тўғри келади. Юқоридагиларни инобатга

олган ҳолда, тайёр маҳсулот сифатини биофармацевтик нуқтаи назардан баҳолаш учун кажава айланиш тезлиги 100 ай/дақ. таклиф этилди.

Эритма ҳажми 1000 мл, муҳити эса тозаланган сув деб олинди.

Кейинги тадқиқотларимизда турли шароитларнинг таклиф этилаётган «Ортоф-S» таблетка дори турига таъсири ва уларнинг сақланиш муддатларини аниқлаш борасидаги тажрибаларни олиб бордик. Тажрибалар табиий усулда $20\pm 2^{\circ}$ ва “тезлаштирилган эскиртириш” усулларда 60°C ҳароратда олиб борилди.

Таблеткаларнинг сақлаш шароитини табиий усулда ўрганиш оддий шароитда юқоридаги келтирилган тўрт хил қадоқларга солинган ҳолда лаборатория шкаф ва стеллажларда ўтказилди. Ҳар олти ойда таблеткаларнинг таблеткаларнинг турғунлиги, ташқи кўриниши, чинлиги, эрувчанлик, қаттиқлик, парчаланиши ва дори моддасининг миқдори каби сифат кўрсаткичлари аниқлаб борилди.

60°C ҳароратда тўрт хил қадоқдаги таблеткаларнинг сақлаш муддатини “тезлаштирилган эскиртириш” усулдаги натижалари келтирилди.

Танланган таркиб ва таклиф этилаётган технология бўйича тайёрланган «Ортоф-S» таблеткаларини қадоқлашда қўлланилган қадовловчи идишлар 3 йил давомида табиий шароитда, ҳамда “тезлаштирилган эскиртириш” усулларда турғунлигини кўрсатди.

УМУМИЙ ХУЛОСАЛАР

1. Назарий ва амалий тадқиқотлар асосида Ўзбекистон фармацевтика бозори ўрганилиб, диклофенак асосидаги комбинирланган препаратларнинг асосан хориждан келтирилаётгани аниқланди. Уларни мамлакатимизга олиб кирилиши йиллар бўйича камайиб бораётганини эътиборга олиб бу препаратларни яратиш ва ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш долзарб эканлиги аниқланди.

2.Олиб борилган тажрибалар асосида «Ортоф-S» таблеткаларининг илмий асосланган таркиби ва мўътадил технологияси яратилди.

3.Тавсия этилаётган «Ортоф-S» таблеткаларининг сифат кўрсаткичлари ўрганилди.

4.Тавсия қилинаётган «Ортоф-S» таблеткаларидаги таъсир этувчи модданинг миқдорий кўрсаткичлари спектрофотометрик (СФ) усулда ишлаб чиқилди.

5.Тавсия қилинаётган «Ортоф-S» таблеткаларини *in vitro* тажрибаларида биофармацевтик хоссалари ўрганилди. Эритувчи муҳит сифатида нейтрал муҳит танлаб олинди ва муҳит ҳажми 1000 мл деб белгиланди.

6.Тавсия қилинаётган технология ва таркиб билан олинган «Ортоф-S» таблеткалари барча кўрсаткичлари бўйича XI ДФ талабларига жавоб берди ва сақланиш муддатлари тақлиф этилаётган қадоқ идишларида 3 йил деб белгиланди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

I. Норматив-ҳуқуқий ҳужжатлар:

1. Ўзбекистон Республикасининг “Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисида”ги Қонуни (2016 йил 4 январ, янги таҳрир)
2. Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг №49 Қарори “О регулировании импорта готовых лекарственных средств постановлении кабинета министров республики Узбекистан” (25.02.2011 г)
3. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2007 йил 17 ноябрдаги ПП-731-сонли “2011 йилгача бўлган даврда фармацевтика соҳаси корхоналарини модернизация қилиш, техникавий ва технологик жиҳатдан қайта жиҳозлаш дастури тўғрисида”ги Қарори

II. Дарслик ва ўқув қўлланмалар:

4. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XII. М., 2011. 956 с.
5. Страчунский Л.С., Козлов С. Н. Нестероидные противовоспалительные средства (методическое руководство). Смоленск: СГМУ.2000. 54 с.
6. Биофармация: учебник для студентов вузов/ [под ред.А.И. Тихонова]. - Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. - 240с
7. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств, т.1,2. Харьков: “НФАУ” - 2002, 1272 с.
8. Гаевый М. Д., Галенко-Ярошевский П. А., Петров В. И. и др. Фармакотерапия с основами клинической фармакологии / Под ред. В. И.Петрова.— Волгоград, 1998.— 451 с.
9. Лоуренс Д. Р., Беннит П. Н. Клиническая фармакология: В 2-х т.: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1993.
10. Тихонов А.И. Биофармация. Харків: “НФАУ” - 2003, 238 с.
11. Промышленная технология лекарств /Под ред. Проф. В.И. Чуешова. Том 2. Харьков. 2002. 398 с.

12. Теоритические основы технологии лекарственных средств. Учебное пособие. Береговых В.В., Сапожникова Э.А., Джалилов Х.К. и др. Ташкент 2011. 244 с.
13. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. 3. Контроль качества фармацевтических субстанций / УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; А. А. Шерякова. - Минск: Минский государственный ПТК полиграфии им. В. Хоружей, 2009. - с. ISBN 985-6742-40-4.
14. Доклинические исследования лекарственных средств: Методические рекомендации МЗ Украины,-Киев,2002
15. Вальтер М.Б., Тютенков О.Л., Филиппин Н.А. Постадийный контроль в производстве таблеток. -М.: Медицина, 1982.
16. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре.- И-42-2-82.-М.,1983.
17. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Нестероидные противовоспалительные средства: Методическое пособие. — Смоленская государственная медицинская академия.
18. Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. – М.: Гоотар-Медиа, 2010. – 624с.
19. Государственная фармакопея СССР, XI издание – Москва: “Медицина”- 1990, 154 с.
20. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. 2014.

III. Илмий журналлардаги мақолалар:

21. Карпов Ю.А. Комбинированная терапия как важный элемент достижения целевого уровня АД у больных АГ /Трудный пациент.- №4.- 2008.- С.19-23
22. Современное состояние создания, производства и исследования таблетированных лекарственных препаратов. / М.М. Васенда, Н.М. Белей,

- М.Б. Демчук, В.Тригубчак, М.Б. С.М. Гуреева, А.Мельник, В.Я. Шалата, Т.А. Денежный // Фармацевтический журнал. - 2009. - № 4 (9). - С. 77-80.
- 23.** Бутанян Н. Д., Ариффулина З. А., Кацитадзе Н. Ш. и др. Дженерики - достойная альтернатива оригинальным лекарственным препаратам // Бюллетень ВНЦ БАВ, 2002. - N 1. - С. 5 - 15.
- 24.** EMA / CHMP / 281825 / 2015, Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products (London, April 2015).
- 25.** Ананьева Л.П. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях // Л.П. Ананьева // Consilium medicum. 2002. - Т.4. - № 8. -С. 416-426.
- 26.** Бунчук Н.В. Анкилозирующий спондилит: новые возможности и перспективы фармакотерапии // Н.В. Бунчук // Фарматека. 2006. - № 6. -С. 26-31.
- 27.** Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и соавт. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-пресс, 2009.167с.
- 28.** Омепразол. Реестр лекарственных средств. РеЛеС.ру (21.04.2001). Проверено 21 июня 2008. Архивировано 29 февраля 2012 года.
- 29.** Omeprazole — Compound Summary. PubChem. The National Library of Medicine (25.03.2005). Проверено 21 июня 2008. Архивировано 29 февраля 2012 года.
- 30.** Buer J. K. Origins and impact of the term 'NSAID'. (англ.) // Inflammopharmacology. — 2014. — Vol. 22, no. 5. — P. 263–267. — DOI:10.1007/s10787-014-0211-2. — PMID 25064056.
- 31.** Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C (June 2006). «Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials» (Free full text). BMJ (Clinical research ed.) **332** (7553): 1302–8. DOI:10.1136/bmj.332.7553.1302. ISSN 0959-8138. PMID 16740558.

32. Исаков В. А. Как определить степень риска у пациента, принимающего НПВП, выбрать алгоритм его ведения? / Гастроэнтерология. № 2. 2006
33. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. PLoS Med 8(9): e1001098.
34. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C (June 2006). «Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials» (Free full text). BMJ (Clinical research ed.) 332 (7553): 1302–8. DOI:10.1136/bmj.332.7553.1302. ISSN 0959-8138. PMID 16740558.
35. Карпов Ю.А. Комбинированная терапия как важный элемент достижения целевого уровня АД у больных АГ // Трудный пациент.- №4.- 2008.- С. 26
36. Д.Н.Шукурова, Х.М.Юнусова, З.Х.Зуфарова Изучение технологических свойств прессуемой массы таблеток Ибуасктамол // Материалы Республиканской научно-практической кон-ференции (с международным участием) «Интеграция образования, наука и производства в фармации» 2014 й.стр.119-120.
37. Студеникин В. М., Пак Л. А., Турсунхужаева С. Ш. и др. Мигрень и современные подходы к ее лечению // Мед. совет. 2010. № 9–10. С. 80–83.
38. Скобенко Е. В., Студеникин В. М., Высоцкая Л. М. Термопатологические синдромы у детей: генез нарушений терморегуляции и их классификация // Соціальна педіатрія і реабілітологія. 2007. № I (IV). К.: «Інтермед». С. 305–309.
39. Al-Janabi A. A. In vitro antibacterial activity of ibuprofen and acetaminophen // J. Glob. Infect. Dis. 2010. Vol. 2. P. 105–108.
40. Pierce C. A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review // Ann. Pharmacother. 2010. Vol. 44. P. 489–506.

41. Топчий Н. В., Топорков А. С. Оптимизация применения нестероидных противовоспалительных препаратов в общей медицинской практике // РМЖ. 2011; 19 (2): 27–32.
42. Derry C., Derry S., Moore R. A., McQuay H. J. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2009, Jul 8; (3): CD001548. Review. PubMed PMID: 19588326.
43. Hersh E. V., Kane W. T., O’Neil M. G., Kenna G. A., Katz N. P., Golubic S., Moore P. A. Prescribing recommendations for the treatment of acute pain in dentistry // Compend Contin Educ Dent. 2011, Apr; 32 (3): 22, 24–30; quiz 31–2. PubMed PMID: 21560740.
44. Ушкалова Е.А. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства-новый взгляд на эффективность и безопасность // Фарматека.- Москва,2004.-№7.-С.26-32.

IV. Интернет сайтлари

45. Источник: <http://instruksiya-otzyvy.ru /446-ortofen-po-primeneniyu-analogi-tabletki-maz-gel-ukoly-v-ampulah-dlya-inekciy-artrit.html>
46. www.pharmtech.com/fixed-dose-combinations
47. <http://1hc.biz/health/medical-1650.html>
48. <http://madedrugs.ru/post/sushka-tabletochnyx-granulyatov/>
49. <http://www.stat.uz>
50. [www.bayvet.ru/show preparat.php?id=161](http://www.bayvet.ru/show_preparat.php?id=161)
51. www.businesspravo.ru
52. http://www.dsm.ru/content/file/cpravka_may_2012.pdf.
53. <http://www.medical911.ru/>

ИЛОВА