

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017. FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ШАРИПОВА САОДАТ ТУРСУНБАЕВНА

**ЎСИМЛИК ХОМ АШЁЛАРИ АСОСИДА ДИУРЕТИК ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШНИНГ ФАРМАКО-
ТЕХНОЛОГИК АСПЕКТЛАРИ**

15.00.01 - дори технологияси

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

Тошкент – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of the abstract of doctor philosophy dissertation(PhD)

Шарипова Саодат Турсунбаевна

Ўсимлик хом ашёлари асосида диуретик дори воситаларини ишлаб чиқиш-нинг фармакотехнологик аспекти.....3

Шарипова Саодат Турсунбаевна

Фармакотехнологические аспекты разработки диуретических лекарственных средств на основе растительного сырья.....21

Sharipova Saodat Tursunbaevna

Pharmacological aspects of the development of diuretic medicines based on plant raw materials.....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....42

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017. FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ШАРИПОВА САОДАТ ТУРСУНБАЕВНА

ЎСИМЛИК ХОМ АШЁЛАРИ АСОСИДА ДИУРЕТИК ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШНИНГ ФАРМАКО-
ТЕХНОЛОГИК АСПЕКТЛАРИ

15.00.01 - дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/Far17 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

| | |
|----------------------------|--|
| Илмий раҳбар: | Юнусова Холида Маннановна фармацевтика фанлари доктори, профессор |
| Расмий оппонентлар: | Зайнутдинов Хикматилла Суннатович фармацевтика фанлари доктори, профессор Тагиева Эльмира Исмаиловна фармацевтика фанлари номзоди, доцент |
| Етакчи ташкилот: | А.Султонов номли Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий тадқиқот институти |

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017. FAR. 32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz.)

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

Диссертация автореферати 2019 йил «__» _____ куни тарқатилди.

(2019 йил «__» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси).

И.И.Алимджанов

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

Ё.С.Кариева

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

Ф.Ф.Урманова

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

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда диуретик препаратлар юрак етишмовчилиги симптомлари ривожланишига олиб келадиган артериал гипертонияда кенг қўлланилади. Ҳозирда артериал гипертония кенг тарқалган ноинфекцион патология сифатида тавсифланмоқда ва унинг тарқалиши эпидемиологик характерга эга. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (БЖССТ)нинг маълумотига кўра, «дунёни ўрта ёшли аҳолисининг 20–30% ушбу патология билан жабрланган, 65 ёшдан катталарда эса артериал гипертония тарқалиши 2 баробар ортади ва 50-65% ташкил қилади»¹. Шунинг учун маҳаллий доривор ўсимликлардан самарадорлиги бўйича хорижий аналоглардан фарқ қилмайдиган диуретик дори воситаларни ишлаб чиқиш замонавий фармацевтика саноатининг муҳим вазифаларидан биридир.

Бугунги кунда жаҳон миқёсида ўсимлик хом ашёлари асосида юқори самарали безарар дори препаратлар, жумладан артериал гипертонияни даволашда қўлланиладиган дори воситалар таркибини аниқлаш, уларнинг инновацион технологиясини ва замонавий таҳлил усуллари яратиш, ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш борасида илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Хориждан импорт килинаётган дори воситаларининг улушини камайтириш, маҳаллий фармацевтик корхоналарида ишлаб чиқарилаётган рақобатбардош препаратлар ассортиментини кенгайтириш ҳамда ишлаб чиқариш ҳажмларини кўпайтириш иқтисодий ва ижтимоий муаммоларни ечишда муҳим ўрин тутмоқда.

Мамлакатимизда фармацевтика саноатини ривожлантириш, генерик ва оригинал препаратларни ишлаб чиқиш ҳамда уларни жорий қилишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «фармацевтика саноатини ривожлантириш, аҳоли ва даволаш муассасаларини сифатли, ҳавфсиз ва арзон дори-дармон воситалари билан таъминлаш»² юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу вазифаларни бажаришда «Зомин-фарм», «Паркент-фарм», «Сирдарё-фарм», «Косонсой-фарм», «Бўстонлик-фарм», «Нукус-фарм» каби иқтисодий ишлаб чиқариш зоналарини ташкил этилиши, аҳолини самараси юқори дори препаратлари билан таъминлашда инновацион технологияларни ишлаб чиқиш, илғор замонавий таҳлил усуллари билан фойдаланиб ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш ушбу соҳани ривожлантиришнинг устувор йўналиши сифатида муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 31 октябрдаги ПҚ-2647-сон «Аҳолини дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлашни янада яхшилашга доир чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2018 йил 23

¹ Климов А. В., Денисов Е. Н., Иванова О. В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения // Молодой ученый. - 2018.- №50.- С. 86-90.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарорлари, 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармони ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Диссертация изланишларида қўлланилган ўсимликлар таркибидаги биофаол моддаларни ўрганиш, стандартлаш бўйича республикамиз олимлар Х.М.Комилов ва Ф.Ф.Ўрмоновларнинг олиб борган тадқиқотлари алоҳида аҳамиятга эга. Улар томонидан ҳар томонлама ўтказилган комплекс тадқиқотлари натижасида диуретик таъсирга эга таркибида иккита ўсимлик хом ашёси: тубулғибаргли бўймадарон гуллари - *Achillea filihndulinae* L. ва доривор қашқарбеда ўти - *Melilotus officinalis* Desr. ни 1:1 нисбатда сақловчи “Мелифлос” йиғмаси таклиф этилган ва Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан амалиётга қўллашга рухсат этилган.

Дунё миқёсида ўсимлик хом ашёларидан дори препаратлари яратиш бўйича бир қатор ишлар амалга оширилган. Жумладан, Р.В. Дудкин, В.В.Кисличенко, А.Н. Темирбулатова, А.А. Щипанова, С.Н. Башкирова, А.И. Зиновьев, Н.В.Никитина, М.М.Миронова, С.И.Степанова, С.С.Камаева, K.Si-borne, D.Blumberg, G.Visser, B.Noto, R.Beitz, G.BMensink, B.Tisher, M.Thamm, Sun-Myeong Osk, Seung-Sik Hwang, Hoyeon Co, Sungy Park, Jeong-Su Park олиб бораётган илмий ишлари аҳамиятга лойиқ.

Ушбу диссертация ишида Ўзбекистонда ўсадиган тубулғибаргли бўймадарон ва доривор қашқарбедани 1:1 нисбатда сақловчи комплекс фитопрепарат - «Мелифлос» йиғмасидан илк бор пешоб ҳайдовчи таъсирга эга препаратларнинг таркиб ва технологияси яратиш бўйича олиб борилган илмий тадқиқотлар ҳали олиб борилмаган.

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

Тадқиқотнинг мақсади диуретик таъсирга эга «Мелифлос» йиғмаси асосида қуруқ экстракт, таблетка ва капсула дори турлари технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

қуруқ экстракт, таблетка ва капсула шаклидаги диуретик таъсирга эга

препаратларнинг илмий асосланган таркиби ва технологиясини танлаш, тайёр маҳсулот сифатига таъсир этувчи омилларни ўрганиш ва ишлаб чиқариш технологияларининг асосий мезонларини аниқлаш;

тавсия қилинган препаратларнинг таъсир этувчи моддаларини миқдорий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш;

тавсия этилаётган таркиб ва технологияда олинган таблетка ва капсулаларнинг фармакотехнологик хоссаларини *in vitro* усулида ўрганиш;

тавсия этилаётган куруқ экстракт, таблетка ва капсулаларнинг сақланиш шароити ва яроқлилик муддатини белгилаш;

тавсия этилаётган дори препаратларини тиббиётда қўллашга ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун меъёрий - техник ҳужжатларни тайёрлаш ва ЎзР ССВ ҳузуридаги «Дори воситалари, тиббий ашё ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» ДУК га тақдим этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ўз таркибида иккита ўсимлик хом ашёси: тубулғибаргли бўймадарон гуллари - *Achillea filifoliosa* L. ва доривор қашқарбеда ўти - *Melilotus officinalis* Desr. ни 1:1 нисбатда сақловчи комплекс фитопрепарат - «Мелифлос» йиғмаси, дихлотиазид ва улар асосида олинган дори шакллари танланган.

Тадқиқотнинг предмети диуретик таъсирга эга дори воситаларининг истеъмолга қулай экстракт, таблетка ва капсула дори шаклларининг таркиби, технологияси ва сифат меъёрларини ишлаб чиқиш, стандартлаш ва яроқлилик муддатларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда дастлабки хом ашё ва ёрдамчи моддаларнинг технологик хоссалари аниқлашда физик кимёвий усуллардан фойдаланилди. Тавсия этилаётган препаратларнинг миқдорий таҳлили спектрофотометрия ва хроматоспектрофотометрия усулларда; парчаланувчанлиги, эришини аниқлаш «айланма кажава» асбобида *in vitro* усулида ва лаборатория идентификаторида амалга оширилди. Натижаларнинг статистик таҳлилида Стьюдент критерийсидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор диуретик таъсирга эга «Мелифлос» йиғмаси асосидаги дори турлари таркиби ва технологияси яратилган;

«Мелифлос» йиғмаси асосида куруқ экстракт олишнинг муайян шароитлари ва рационал технологиялари ишлаб чиқилган;

диуретик таъсирга эга бўлган «Мелифлос» таблеткаси ва капсуласининг илмий асосланган муайян таркиблари ва технологиялари яратилган;

«Мелифлос» куруқ экстракти асосидаги «Мелтиазид» комбинирланган таблеткалар таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган;

биофармацевтик жиҳатдан тавсия этилаётган дори турларининг юқори биосамарадорлиги исботланган;

турли кадоқлов материалларига кадоқланган таблетка ва капсула дори турларининг сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддатлари белгиланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси куйидагилардан иборат:

маҳаллий ўсимлик хом ашёдан юқори диуретик фаолиққа эга курук экстракт ва унинг асосида қаттиқ дори турлари технологияси ишлаб чиқилган;

«Мелифлос» таблеткасининг тажриба-саноат регламенти ҳамда меъёрий ҳужжатлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиқ даражаси замонавий технологик, физик, физик-кимёвий, биофармацевтик, фармакологик ва статистик усулларидан фойдаланилганлиги ҳамда саноат-тажриба шароитдаги синови билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий доривор ўсимликлардан диуретик таъсир кўрсатувчи «Мелифлос» курук экстракти, таблеткалари ва капсулалари ҳамда «Мелтиазид» комбинирланган таблеткаларининг муайян таркиби ва технологияси ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «Мелифлос» таблеткаларини ишлаб чиқариш технологияси бўйича МЧЖ «САМО» билан ҳамкорликда тажриба-саноат регламенти ишлаб чиқилганлиги ва тасдиқланганлиги ҳамда ушбу экстракт ва дори препаратига корхона фармакопея мақолалари лойиҳалари ЎЗР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази» Давлат унитар корхонасига қўриб чиқиш учун тақдим этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Диуретик таъсирга эга дори препаратларининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Мелифлос» курук экстракти ва таблеткалари учун корхона фармакопея мақолалари лойиҳалари ЎЗР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази» Давлат унитар корхонасига тақдим этилган (2019 йил 31 майдаги №29/01-346-сон хати, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Ушбу корхона фармакопея мақолаларининг тасдиқланиши диуретик таъсир этувчи дори воситаларини олиш имконини беради;

«Мелифлос» таблеткаларини ишлаб чиқариш технологияси бўйича тажриба-саноат регламенти (ОПР 2072225- 03-19) МЧЖ «САМО» билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган («Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУКнинг 2019 йил 31 майдаги №29/01-346-сон хати). Мазкур ҳужжатнинг тасдиқланиши натижасида диуретик дори воситалар учун меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқилиши ва рўйхатга олиниши таъминланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 30 та, жумладан 13 халқаро ва 17 та республика илмий – амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 41 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссиясининг томонидан фалсафа фанлари доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижалари чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан 10 та республика ва 1 та ҳорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ҳамда иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожлаништиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ўсимлик хом ашёлари асосида дори препаратларини яратиш асослари**» деб номланган биринчи боби адабиётлар шарҳига бағишланган бўлиб, унда диуретик препаратларни ишлаб чиқишда ўсимлик хом ашёларидан фойдаланишнинг аҳамияти, «Мелифлос» йиғмасининг бошланғич компонентлари - тубулғибаргли бўймадарон ва доривор қашқарбеда ҳақида умумий маълумотлар келтирилган. Адабиётлар шарҳида аҳолини дори воситалари билан таъминлашда таблетка ва капсулаларнинг тайёр дори турлари арсеналида тутган ўрни, табиий диуретик препаратларни яратиш ҳолати ва истиқболлари кўрсатиб берилган.

Диссертациянинг «**Бўймадарон ва доривор қашқарбеда асосида дори препаратлар яратиш борасидаги тадқиқотлар**» деб номланган иккинчи бобида куруқ экстракт технологиясини ишлаб чиқиш, экстракция ва қуритиш жараёнига технологик параметрларнинг таъсирини ўрганиш, куруқ экстрактнинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш, субстанция ва прессланадиган массанинг технологик хоссаларини аниқлаш, таблетка ва капсулаларнинг муайян технологиясини танлаш натижалари келтирилган.

Тажирибаларда «Мелифлос» йиғмасидан биологик фаол моддаларни ажратиб олишнинг муайян шароитларини аниқлаш мақсадида экстракция жараёнининг самарадорлигига таъсир этувчи турли омиллар: экстрагент тури, хом ашёнинг майдалик даражаси, гидромодуль, жараённинг

давомийлиги ва экстракциялар сони, экстракция олиб борилган ҳарорат кабилар ўрганилди.

Ўтказилган тадқиқот натижалари 1-жадвалда келтирилди.

1-жадвал

Экстрактив моддалар ва флавоноидлар йиғиндисини ажралиб чиқишига экстрагент турининг таъсири

| Экстрагент | Экстрактив моддалар миқдори, % | Флавоноидлар йиғиндисини миқдори, % |
|-----------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| Тозаланган сув | 19,25 | 0,052 |
| 30% этил спирти | 18,50 | 0,049 |
| 40% этил спирти | 17,31 | 0,047 |
| 70% этил спирти | 15,45 | 0,039 |
| 90%-этил спирти | 12,57 | 0,033 |

Тадқиқотларда хом ашёнинг майдалик даражаси 1 - 2 мм бўлганида флавоноидлар йиғиндисининг унуми уларнинг хом ашёдаги миқдорига нисбатан олганда максимал - 92,10% бўлиши аниқланди. Флавоноидлар йиғиндисининг унуми экстракция давомийлиги билан чизиқли боғлиқликда эканлигини, икки мартаба ўтказилган экстракция эса хом ашёдан ўртача 85-90% биофаол моддаларнинг ажралиб чиқишини таъминлашини кўрсатди.

Экстракция қилинган хом ашё (шрот) таркибида қолиб кетадиган фаол моддаларнинг миқдори (йўқотиш) - 8-12% ташкил этди (2-жадвал).

2-жадвал

Асосий омилларнинг экстракция жараёнига таъсири

| Экстракция шарт-шароитлари | Флавоноидлар йиғиндисининг унуми уларнинг хом ашёдаги миқдорига нисбатан, % | |
|--|---|-------|
| Хомашёнинг майдалик даражаси, мм | 2 мм дан йирикроқ | 38,45 |
| | 1 – 2 мм | 92,10 |
| | 1 мм дан майдароқ | 46,15 |
| Экстракция жараёни олиб борилган ҳарорат, °С | 30-40 | 32,98 |
| | 50-60 | 38,89 |
| | 70-80 | 54,43 |
| | 90-100 | 92,15 |
| Умумий гидромодуль | 1:10 | 92,24 |
| | 1:20 | 87,42 |
| | 1:30 | 79,67 |
| | 1:40 | 65,76 |
| Экстракция давомийлиги, дақ | 10 | 65,89 |
| | 20 | 76,54 |
| | 30 | 85,60 |
| | 40 | 92,40 |

Тадқиқотлар асосида куруқ экстрактнинг қуйидаги технологияси ишлаб чиқилди: «Мелифлос» йиғмасига қирувчи хом ашёлар 2 мм гача майдаланади, устидан 1:10 нисбатда 90-100⁰С сув қуйилади ва 40 дақиқа давомида экстракция қилинади. Олинган суюқ экстракт 40⁰С ҳароратда 0,69 мПа босимда дастлабки суюқлик ҳажмининг тахминан 1/10 қолгунича буғлатилади.

Кубдаги сувли қолдиқ идишга қуйиб олинади ва ажратилади. Тозаланган экстракт $5,2 \text{ кг/см}^3$ ($0,52 \text{ МПа}$) босимда ва киришда 200°C , чиқишда эса 80°C ҳароратда қуритилади. Суюқлик оқими тезлиги $2,0\text{-}2,5 \text{ л/с}$ оралиғида сақлаб турилади.

Тадқиқотларда пурқаб қуритиш усули массанинг суюқланиб кетишига олиб келди ва вакуум қуритиш усулидан фойдаланишга қарор қилинди. Олинган куруқ экстрактнинг физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш натижалари 3-жадвалда келтирилди.

3-жадвал

«Мелифлос» куруқ экстрактининг физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш натижалари

| Кўрсаткичлар | Олинган натижалар | Аниқлаш усули |
|---|---|--|
| Ташқи кўриниши | Ранги қизилдан тўқ-кўнғиргача бўлган, ўзига хос (специфик) хидли, гигроскопик, аморф кукун | XI ДФ, 2-жилд, органолептик |
| Чинлиги: а) флавоноидлар йиғиндиси б) кумаринлар в) кверцетин | мос келади Спектрнинг УБ соҳасидаги ютиш (max $271\pm 3 \text{ нм}$); Спектрнинг УБ соҳасидаги ютиш (max $430\pm 3 \text{ нм}$) | цианидин реакцияси УБ-спектрофотометрияси УБ-спектрофотометрияси |
| Оғир металллар, % | 0,01 дан кам | XI ДФ, 2-жилд, 161-б. |
| Намлик, % | 4,45 | XI ДФ, 2-жилд, 161-б. |
| Микробиологик тозалик | мос келади | XI ДФ, 2-жилд, 193-б. ва 29.09.2005 й. даги 2-сон ўзгартиришлар |

Шунингдек, олинган кўрсаткичларга таянган ҳолда «Мелифлос» куруқ экстракти юқори гигроскопикликка эгаллиги кўринди. Масалан, атрофмуҳитнинг нисбий намлиги 58%, 79%, 90% ва 100% бўлганида 7 кундан сўнг ютиб олинган намлик миқдори мос равишда 78,92%, 90,86%, 106,67% ва 121,55%ни ташкил этди. Технологик кўрсаткичларни ўрганиш куруқ экстракт заррачаларининг катта қисми (32,20%) 250 мкм дан кичикроқ ўлчамга эга эканлигини кўрсатди. У қониқарсиз сочилувчанлик ($0,601 \cdot 10^{-3} \text{ кг/с}$), кичик сочилувчан зичлик ($241,35 \text{ кг/м}^3$), юқори зичланиш коэффициенти, табиий оғиш бурчаги (44 градус) ва қолдиқ намлик (10,23% гача) эга бўлди.

«Мелифлос» таблеткаларининг оптимал таркибини танлаш ва рационал технологиясини ишлаб чиқиш

Тадқиқотларнинг бу босқичида тўғридан-тўғри пресслаш усулида «Мелифлос» таблеткаларини олганда прессланадиган массанинг прессинструментга ёпишиб қолиш ҳолати кузатилди ва кейинги тадқиқотлар нам донадорлаш усулидан фойдаланилди. Бунда лактоза, сахароза, крахмал, целлюлоза ҳосилалари (МКЦ, ГМПЦ), кальций карбонат каби ёрдамчи моддаларни ишлатиш имконияти ўрганилди. Парчалантирувчи сифатида картошка крахмали, антифрикцион модда сифатида эса кальций стеарат ишлатилди. Намлаш учун тозаланган сув, қанд қиёми, турли

концентрациялардаги этил спирти (30, 40, 50, 70, 90%) ва 2-10% крахмал шилимшиғи ишлатилди. Паст концентрацияли крахмал шилимшиғи таблеткалар қаттиқлигини камайтириши, юқори концентрациялиги эса таблеткаларнинг парчаланиш вақтини узайтириши аниқланди. Сув ва қанд қиёми ишлатилганда кумоклар ҳосил бўлиб, тайёр маҳсулот сифатига салбий таъсир кўрсатди. Турли концентрациялардаги этил спиртининг қўлланиши сифатли гранула олиш имконини берди.

Барча таркиблар бўйича олинган таблеткалар қаттиқлиги бўйича XI ДФ талабларига жавоб берди. Турли ёрдамчи моддалардан фойдаланиб ўрганилган бир қатор таркибларда олинган таблеткалар қониқарсиз парчаланиш вақтига - 20 дақ. эга бўлди. Прессланадиган масса таркибига МКЦ ва крахмалнинг тенг миқдорда киритилиши парчаланиш вақтини қисқартирди, бироқ ушбу таблеткалар талаб даражасидаги қаттиқликка эга бўлишмади. Сахароза ишлатилганда гранулятнинг пресс-инструмент юзасига ёпишиб қолиши кузатилди. Лактоза, МКЦ ва кальций стеарати сақлаган таркиб бўйича олинган таблеткалар XI ДФ талабларига жавоб берди (4-жадвал).

4-жадвал

«Мелифлос» таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

| Сифат кўрсаткичлари | Натижалар |
|---|---------------------------------|
| Ташқи кўриниши | Жигар рангли ҳолдор таблеткалар |
| Таблетка баландлигини унинг диаметрига мутаносиблиги, % | 38 |
| Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, % | 0,501±3,45 |
| Синишга бўлган қаттиқлиги, Н | 58,2 |
| Ишқаланишга бўлган қаттиқлиги, % | 99,71 |
| Парчаланиши, дақ | 11 |
| Эриши, % | 97,5 |

Ишлатилган ёрдамчи моддаларнинг мажмуаси субстанциянинг технологик хоссаларини яхшилади: прессланадиган массанинг сочилувчанлиги ва сочилувчан зичлиги 2-3 баробар ортди. Донадорлаш заррачалар ўлчамларининг анча йириклашишига олиб келди ва массанинг асосий қисми -1000+500 мкм фракциясига тўғри келди. Прессланадиган массанинг табиий оғиш бурчаги (30 градус), прессланиш (1,23) ва зичланиш (2,5) коэффицентлари куруқ экстрактнинг шу кўрсаткичларидан ижобий чиқди.

«Мелтиазид» комбинирланган таблеткаларининг оптимал таркиб ва технологиясини ишлаб чиқиши

Ушбу босқич тадқиқотларда объект сифатида «Мелифлос» куруқ экстракти ва дихлотиазиддан фойдаландик. Тадқиқотлар натижасида куруқ экстрактнинг ва дихлозид кукунининг технологик хоссаларининг салбий натижа кўрсатганлиги сабабли ёрдамчи моддалар қўлладик. 5-жадвалда бири-бирига яқин кўрсаткичли 5 та таркиб бўйича прессланадиган массасининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари келтирилди.

«Мелтиазид» прессланадиган массасининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

| Ўрганилаётган кўрсаткичлар | Олинган натижалар (таркиблар бўйича) | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| Фракцион таркиб, мкм, %: | | | | | |
| +2000 | 15,19 | 11,10 | 9,10 | 12,52 | 14,05 |
| -2000+1000 | 22,50 | 24,05 | 23,06 | 21,43 | 31,34 |
| -1000+500 | 37,19 | 39,23 | 36,85 | 36,45 | 27,67 |
| -500+250 | 19,87 | 21,57 | 25,32 | 24,71 | 21,79 |
| -250 | 5,25 | 3,60 | 5,67 | 4,89 | 5,20 |
| Сочилувчанлик, 10 ⁻³ кг/с | 2,55 | 2,42 | 3,45 | 4,34 | 2,67 |
| Табий оғиш бурчаги, градус | 35,56 | 40,16 | 37,96 | 34,11 | 39,78 |
| Сочилма зичлик, кг/м ³ | 721,34 | 754,32 | 767,04 | 744,34 | 765,81 |
| Прессланувчанлик, Н | 32,56 | 37,45 | 41,23 | 39,11 | 40,77 |
| Зичланиш коэффиценти | 1,99 | 1,54 | 1,78 | 1,80 | 1,65 |
| Қолдиқ намлик, % | 4,98 | 5,71 | 4,81 | 5,07 | 4,89 |

Олинган натижалар кўшилган ёрдамчи моддалар технологик хоссани ўзгартирганини кўрсатди. Фракцион таркиб ўзгарган, прессланувчанлик 80 дан 41га тушган. Қолдиқ намлик эса 10,42% дан 5,71% га тушган ва бу кўрсаткич ўз навбатида кукуннинг адгезион хоссаларига таъсир кўрсатган.

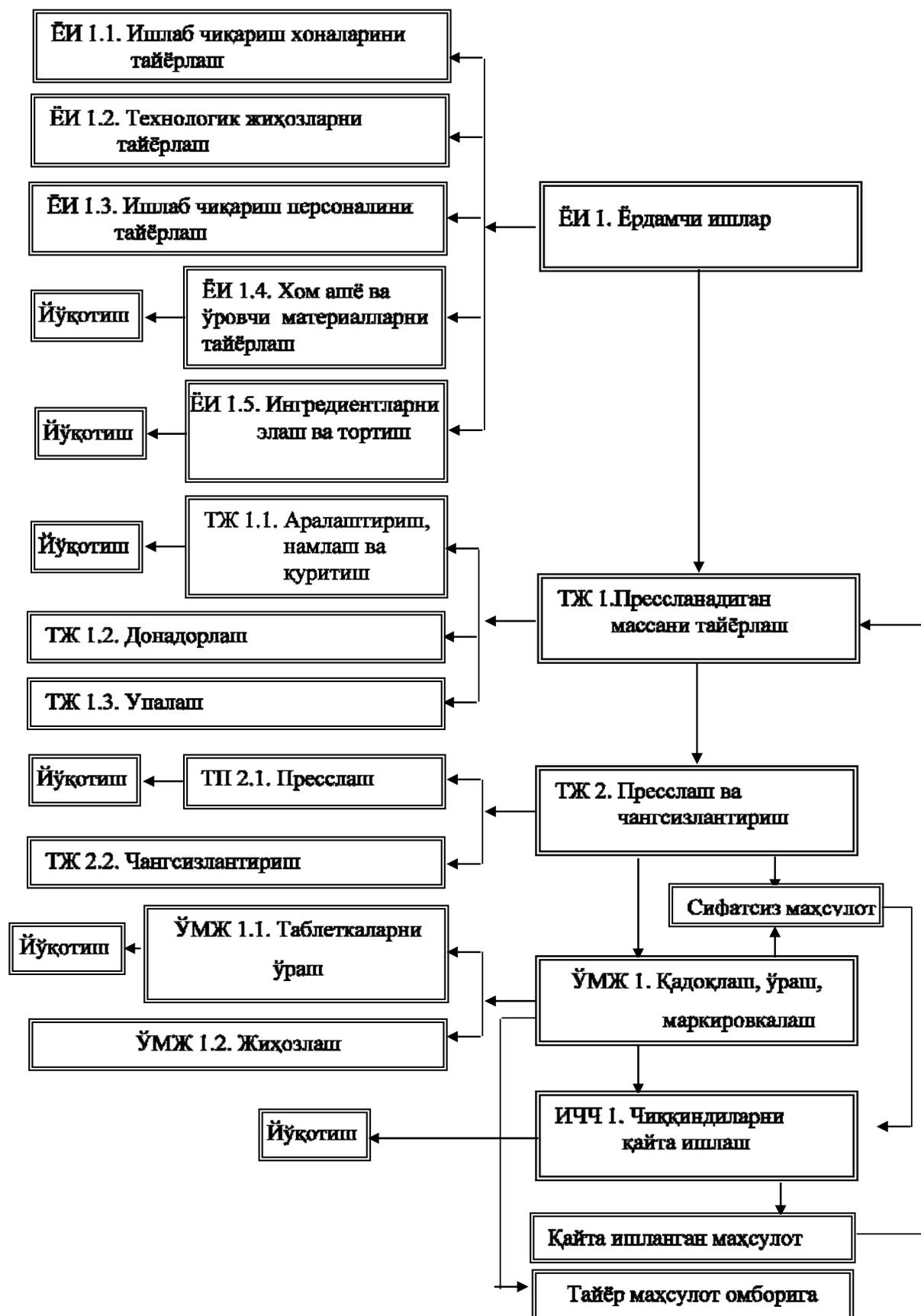
Тавсия этилаётган таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари 6-жадвалда келтирилди. Келтирилган натижалардан кўриниб турибдики 4-таркибда олинган таблеткалардан бошқалари талаб даражасида эмас.

6-жадвал

«Мелтиазид» таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

| Ўрганилган хоссалар | Таркиблар | | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Ташқи кўриниши | Жигар рангли ҳолдор таблеткалар | -//- | -//- | -//- | -//- |
| Ўртача оғирлик ва ундан четланиш, % | 0,501±3,39 | 0,511±5,12 | 0,490±5,56 | 0,501±4,33 | 0,502±3,67 |
| Синишга бўлган қаттиқлик, Н | 25 | 26 | 25 | 55 | 25 |
| Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, % | 85,33 | 87,45 | 60,78 | 87,45 | 64,20 |
| Парчаланувчанлик, дақ. | 14 | 16 | 18 | 12 | 17 |
| Эрувчанлик, % | 97,5 | 90,4 | 97,8 | 99,1 | 97,7 |

«Мелифлос» ва «Мелтиазид» таблеткаларини олиш технологик жараёни схемаси 1-расмда келтирилди.



1-расм. «Мелифлос» ва «Мелтиазид» таблеткаларини ишлаб чиқаришнинг технологик схемаси

«Мелифлос» капсулаларининг оптимал таркибини танлаш ва рационал технологиясини ишлаб чиқиши

Ўрганилган «Мелифлос» қуруқ экстрактининг салбий технологик хоссалари капсула дори шаклини яратишда ёрдамчи моддалардан фойдаланиш лозимлигини кўрсатди. Тажрибаларда қуруқ экстрактнинг сочилма зичлиги кўрсаткичларидан келиб чиқиб капсула ўлчамини аниқлаш мақсадида қуруқ экстракт қанча ҳажмни эгаллаши аниқланди.

7-жадвалда олинган натижалар келтирилди.

7-жадвал

«Мелифлос» капсуласи учун муайян ўлчамни танлаш натижалари

| Капсула ўлчами | Капсула сифимининг ўртача ҳажми, см. куб. | 0,3г қуруқ экстрактнинг эгаллаган ҳажми, % | Капсуланинг бўш ҳажми, % |
|----------------|---|--|--------------------------|
| 000 | 1,37 | 11,7 | 88,3 |
| 00 | 0,95 | 16,8 | 83,2 |
| 0 | 0,68 | 23,5 | 76,5 |
| 1 | 0,5 | 32,0 | 68,0 |
| 2 | 0,37 | 43,2 | 56,8 |
| 3 | 0,30 | 53,3 | 46,7 |
| 4 | 0,21 | 76,2 | 24,8 |
| 5 | 0,13 | > 100 | — |

Кўриниб турибдики. №5 ўлчамли капсула бизнинг массамизни жойлашга тўғри келмайди, яъни терапевтик доза тўлиқлигича бу сифимга сифмайди. Бу мақсадда биз №3 ёки №4 капсулалардан фойдаланишимиз мумкин экан. «Мелифлос» капсуласи учун муайян таркиб танлаш мақсадида бир қатор ёрдамчи моддалардан фойдаланилди. Бу мақсадда бир қатор ёрдамчи моддаларнинг қуруқ экстракт билан аралашмасининг технологик хоссалари ўрганилди.

Олинган натижалар 8-жадвалда келтирилди.

8-жадвал

«Мелифлос» капсуласи учун муайян таркиб танлаш борасидаги тадқиқот натижалари

| № | Қуруқ экстрактнинг ёрдамчи моддалар билан аралашмаси | Сочилувчанлик, г/сек | Табий оғиш бурчаги, градус | Сочилма зичлик кг/м ³ | Ҳажмий зичлик, г/куб. см. | Нам ютиш, % |
|---|--|----------------------|----------------------------|----------------------------------|---------------------------|-------------|
| 1 | Магний оксиди | 5,01 ± 0,11 | 46 ± 5 | 0,49 ± 0,06 | 0,79 ± 0,02 | 5,65 ± 0,15 |
| 2 | Сахароза | 4,91 ± 0,11 | 36 ± 5 | 0,60 ± 0,10 | 0,78 ± 0,03 | 7,91 ± 0,11 |
| 3 | Лактоза | 5,99 ± 0,12 | 30 ± 5 | 0,57 ± 0,05 | 0,79 ± 0,06 | 7,98 ± 0,15 |
| 4 | Картошка крахмали | 6,10 ± 0,14 | 35 ± 5 | 0,54 ± 0,10 | 0,69 ± 0,09 | 9,54 ± 0,11 |
| 5 | Аэросил | 6,78 ± 0,11 | 32 ± 5 | 0,43 ± 0,12 | 0,55 ± 0,06 | 3,43 ± 0,12 |
| 6 | Магний карбонати | 4,95 ± 0,14 | 39 ± 5 | 0,47 ± 0,11 | 0,82 ± 0,05 | 5,11 ± 0,10 |
| 7 | Кальций карбонат | 6,94 ± 0,10 | 35 ± 5 | 0,55 ± 0,11 | 0,78 ± 0,09 | 5,51 ± 0,15 |

Олинган натижалар аэросил ишлатилган аралашмада сочилувчанлик нам ютиш кўрсаткичлари пасайгани ҳисобига яхшиланганини кўрсатди. Бундан ташқари сочилма зичликнинг бир-бирига яқинлиги уларнинг прессланувчанлигини камайтиради. Бу кўрсаткич капсулаларни ташиш ва сақлашда қўл келади.

Кейинги босқич тадқиқотлар ёрдамчи моддаларнинг сочилувчанликка таъсирини ўрганишга бағишланди. Жадвалдан кўриниб турибдики, ёрдамчи моддаларнинг нам ютиш кўрсаткичи бир-бирига яқин бўлмаган кўрсаткичларни намоеён қиляпти ва ўз-ўзидан сочилувчанлика турли таъсир кўрсатаяпти. Кальций карбонат, магний оксид, магний карбонат куруқ экстракт билан юқори намлик сақлашига қарамасдан ижобий сочилувчанликни намоеён қиляпти. Барча кўрсаткичлар бўйича аэросил билан куруқ экстракт композицияси ижобий натижалар кўрсатди. Маълумки, аэросил сочилувчанликни йўқотмагани ҳолида 40% гача сувни шимиб олиш хусусиятига эга. Шунингдек, 0,05–1% концентрацияда аэросил кукун аралашмасини сочилувчанлигини яхшилайди. 1–2% концентрацияда эса яхши парчалантирувчи таъсирга эга. Шу сабабли тадқиқотларимизда таркибга неча фоиз аэросил қўшиш лозимлиги аниқланди. Кейинги босқичларда «Мелифлос» куруқ экстрактини сочилувчанлигини яхшилаш мақсадида аэросил концентрациясини танлаш борасида тадқиқотлар олиб борилди.

0,3–0,5% аэросил қўшилганда композиция сочилувчанлиги 1,2 дан 1,6 мартагача ортгани кузатилди. Сочилувчанлик 1,6 марта ошгани сабабли кейинги тадқиқотларда антифрикцион модда сифатида аэросил 0,3–0,5% миқдорда ишлатилди.

Кейинги тадқиқотларда аэросилли композициянинг нам ютиш динамикаси ўрганилди. 2% концентрациядаги аэросил композициянинг сезиларли даражада нам ютишини камайтириши ва аэросил миқдорини 2% дан ортиши композициянинг нам ютишига деярли таъсир этмаслиги кузатилди. Шу сабабли аэросилнинг миқдорини 2% гача олиш мақсадга мувофиқ деб топилди. Аммо аэросилнинг катта сочилма зичлиги ҳисобига таъсир этувчи модда билан қўшганда кичик ўлчамли капсула сифими етарли эмаслиги аниқланди. Шу сабабли тўлдирувчини танлаш борасида тадқиқотлар олиб борилди ва олинган натижалардан келиб чиқиб тўлдирувчи сифатида магний карбонат олиш мақсадга мувофиқ деб белгиланди. Шундай қилиб, № 1 ўлчамли капсула танлаб олинди. Бунда капсулаланган массанинг ўртача оғирлиги - 0,5г. Олинган капсулаларнинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш уларнинг талаб даражасида эканлигини кўрсатди.

Диссертациянинг «**Бўймадарон ва доривор қашқарбеда асосида олинган препаратлар таъсир этувчи моддаларини миқдорини аниқлаш**» деб номланган учинчи бобида «Мелифлос» йиғмаси асосида олинган препаратлар таъсир этувчи моддаларини миқдорини аниқлаш борасидаги тадқиқотлар келтирилди. «Мелифлос» куруқ экстрактининг биофаол моддалари бўлиб флавоноидлар йиғиндиси ва кумаринлар ҳисобланади. Шу сабабли миқдорий таҳлил усулларининг асоси қилиб замонавий сезгир

усуллардан спектрофотометрия ва хроматоспектрофотометрия усуллари танланди. Олиб борилган тадқиқотлар асосида «Мелифлос» куруқ экстракти, таблеткаси ва капсуласи ҳамда «Мелтиазид» комбинирланган таблеткалари таркибидаги флаваноидлар йиғиндиси ва кумаринлар миқдорини аниқлаш мақсадида спектрофотометрик ва хроматоспектрофотометрик миқдорий таҳлил усуллари ишлаб чиқилди. Бу усуллар тайёр маҳсулотнинг сифатини баҳолашда ва эрувчанлик тестини таҳлил қилишда қўллаш учун тавсия этилди.

Диссертациянинг «Тавсия этилаётган препаратларнинг фармакотехнологик аспектларини *in vitro* ва *in vivo* усулларида ўрганиш борасидаги тадқиқотлар» деб номланган тўртинчи бобида *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида олиб борилган биофармацевтик тадқиқотлар натижалари келтирилган. «Мелифлос» ва «Мелтиазид» таблеткалари илк бор ишлаб чиқилганлиги боис «Эриш тести» ни ишлаб чиқиш, яъни тажриба ўтказиладиган шароитларни илмий жиҳатдан асослаш керак. Маълумки, фаол модданинг ажралиб чиқиш тезлиги эритувчи муҳитнинг ҳажми ва рН ҳамда кажаванинг айланиш тезлиги каби омилларга боғлиқ.

Эритувчи муҳит ҳажми миқдорий таҳлил усулининг сезгирлигидан келиб чиққан ҳолда танланди. У 1000 мл ни ташкил этди. Кейинги тадқиқотлар эритувчи муҳитнинг оптимал рН ни танлашга қаратилди. Шу мақсадда, рН қиймати турлича бўлган эритувчи муҳитлар: тозаланган сув - нейтрал муҳит сифатида, 0,1моль/л хлорид кислотаси эритмаси – кислотали муҳит сифатида ва 0,1моль/л натрий гидроксид эритмаси – ишқорий муҳит сифатида ишлатилди (9-жадвал).

Олинган маълумотлар эритувчи муҳит сифатида тозаланган сувдан фойдаланилганда фаол модда дори туридан кўпроқ (89,7%) ажралиб чиқишини кўрсатди. 0,1моль/л хлорид кислотаси эритмаси ва 0,1моль/л натрий гидроксид эритмасидан фойдаланилганда нисбатан кичикроқ қийматли кўрсаткичлар олинди - мос равишда 51,4% ва 62,0%.

9-жадвал

Эритувчи рН муҳитининг «Мелифлос» ва «Мелтиазид» таблеткаларидан фаол моддаларни ажралиб чиқиш тезлигига таъсирини ўрганиш натижалари

| Ўрганилаётган шароит | | | Тавсия этаётган таблеткалар ва уларнинг таъсир этувчи ингредиентлари | | | | | |
|----------------------|-----------|--------------|--|------------|--------------|------------|-------------|----|
| | | | «Мелифлос» | | «Мелтиазид» | | | |
| | | | Флаваноидлар | Кумаринлар | Флаваноидлар | Кумаринлар | Дихлотиазид | |
| | | | Концентрация, % | | | | | |
| Ўрганилган муҳитлар, | нейтраль | Вақт, дақиқа | 15 | 39 | 37 | 25 | 55 | 55 |
| | | | 30 | 51 | 49 | 33 | 43 | 43 |
| | | | 45 | 81 | 75 | 39 | 47 | 47 |
| | кислотали | Вақт, дақиқа | 15 | 28 | 31 | 31 | 55 | 55 |
| | | | 30 | 29 | 30 | 31 | 43 | 43 |
| | | | 45 | 29 | 33 | 37 | 47 | 47 |
| | ишқорий | Вақт, дақиқа | 15 | 30 | 40 | 54 | 55 | 56 |
| | | | 30 | 29 | 36 | 62 | 57 | 63 |
| | | | 45 | 32 | 44 | 75 | 76 | 85 |

Олинган натижалардан кўришиб турибдики, «Мелифлос» таблеткалари таркибидаги фаол моддаларнинг эритувчи муҳитга ажралиб чиқиши нейтрал муҳитда, «Мелтиазид» таблеткаларидан эса - ишқорий муҳитда ижобий бўлди. Тажрибаларнинг алоҳида туркумида фаол моддаларнинг тўлиқ ажралиб чиқишига кажава айланиш тезлигининг таъсири (50, 100, 150 ва 200 айл/дақ) ўрганилди.

Олинган натижалар 10-жадвалда келтирилди.

Жадвалда келтирилган кўрсаткичлар асосида айланма кажаванинг дақиқасига 100 ва ундан катта айланиш тезлигида биофаол моддалар эритувчи муҳитга интенсив ажралиб чиқди.

Иқтисодий томонлар нуқтаи назаридан келиб чиқиб «айланма кажава» нинг айланиш тезлиги дақиқасига 100 маротаба бўлиши мақсадга мувофиқ деб белгилаб олинди ва бу кўрсаткичлар МХлар мажмуасида ўз аксини топди.

10-жадвал

Тавсия этилаётган таблеткалар таъсир этувчи моддаларининг ажралиб чиқишига айланма кажава тезлигининг таъсирини ўрганиш натижалари

| Ўрганилаётган шароит | | | Тавсия этилаётган таблеткалар ва уларнинг таъсир этувчи ингредиентлари | | | | |
|---------------------------------|-----|----|--|------------|--------------|------------|-------------|
| | | | «Мелифлос» | | «Мелтиазид» | | |
| | | | Флаваноидлар | Кумаринлар | Флаваноидлар | Кумаринлар | Дихлотиазид |
| | | | Концентрация, % | | | | |
| Айланма кажава тезлиги, ай/дақ. | 50 | 15 | 33 | 34 | 28 | 52 | 56 |
| | | 30 | 51 | 53 | 34 | 58 | 62 |
| | | 45 | 66 | 65 | 37 | 67 | 67 |
| | 100 | 15 | 58 | 54 | 55 | 54 | 61 |
| | | 30 | 68 | 60 | 71 | 65 | 75 |
| | | 45 | 88 | 83 | 87 | 89 | 97 |
| | 150 | 15 | 49 | 42 | 45 | 58 | 59 |
| | | 30 | 77 | 55 | 48 | 64 | 68 |
| | | 45 | 85 | 89 | 68 | 77 | 75 |
| | 200 | 15 | 45 | 43 | 56 | 54 | 57 |
| | | 30 | 65 | 76 | 69 | 69 | 69 |
| | | 45 | 82 | 84 | 87 | 93 | 85 |

Юқоридагиларга асосланиб, тайёр маҳсулот сифатини биофармацевтик нуқтаи назардан баҳолаш учун қуйидаги шарт-шароитлар тавсия этилади: кажава айланиш тезлиги ҳар иккала таблетка учун - 100 айл/дақ, эритувчи муҳит «Мелифлос» таблеткаси учун - тозаланган сув, «Мелтиазид» таблеткаси учун-ишқорий муҳит деб белгиланди. Эритувчи муҳит ҳажми ҳар иккала таблетка учун - 1000 мл. Клиника олди фармакологик тадқиқотлар диуретик таъсири бўйича тавсия этилаётган препаратлар ҳорижий «Гербафоль» препаратидан (Россия Федерацияси) кам эмаслигини кўрсатди.

Диссертациянинг «Тавсия этилаётган препаратларнинг турғунлиги ва яроқлилик муддатини ўрганиш борасидаги тадқиқотлар» деб

номланган бешинчи боби тавсия этилаётган таркиб ва технология асосида тайёрланган препаратларнинг турғунлигини аниқлашга қаратилди. Ишлаб чиқилган дори препаратларининг сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддатларини белгилаш $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ҳароратда табиий сақлаш шароитида ҳамда “тезлаштирилган эскириш” усулида олиб борилди. «Мелифлос» куруқ экстракти, таблеткаси ва капсуласи ҳамда «Мелтиазид» таблеткасининг яроқлилик муддати турли қадоқларда ўрганилди. Бунда «Мелифлос» куруқ экстракти, таблеткаси ва «Мелтиазид» таблеткаси учун яроқлилик муддати - 3 йил ҳамда «Мелифлос» капсулалари учун - 2 йил деб белгиланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор «Мелифлос» йиғмасидан таъсир этувчи моддаларнинг ажралиб чиқиш кинетикасига турли омилларнинг (экстрагент тури, гидромодуль, хом ашёнинг майдалик даражаси, экстракциянинг давомийлиги ва неча маротаба такроран ўтказилиши) таъсири ўрганилди ва мацерация усули тавсия этилди.

2. Тавсия этилаётган «Мелифлос» асосидаги дори препаратларида ишлатиладиган хом ашёларнинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари ўрганилди. Улар асосида «Мелифлос» куруқ экстракти, таблеткаси ва капсуласи ҳамда «Мелтиазид» комбинирланган таблеткалари таркиби илмий асосланди, уларнинг сифатига таъсир этувчи мезонлар аниқланди ва технологик жараён учун нам донадорлаш усулида яратилди.

3. Тавсия этилаётган препаратларнинг сифат кўрсаткичларини амалдаги МХ талабларига мос келиши ўрганилди ва қониқарли натижалар олинди. Ушбу препаратларнинг таъсир этувчи моддалари миқдорини аниқлаш учун ҳозирги кунда кенг ишлатиладиган физик-кимёвий таҳлил усулларидан фойдаланиш имконияти мавжудлиги кўрсатиб берилди ва амалий жиҳатлари ҳал қилинди.

4. Тавсия этилаётган препаратларнинг биофармацевтик хоссалари *in vitro* ва *in vivo* усулларида ўрганилиб, уларнинг биосамарадор эканлиги исботланди. «Мелифлос» таблеткалари ва капсулалари ҳамда «Мелтиазид» таблеткалари учун «айланма кажава» тезлиги дақиқасига 100 ай/дақ деб танлаб олинди. «Мелифлос» таблеткалари ва капсулалари учун нейтрал муҳит (тозаланган сув) ва «Мелтиазид» таблеткалари учун ишқорий муҳит (0,1 моль/л ишқор эритмаси) танлаб олинди ҳамда муҳит ҳажми барча тавсия этилаётган препаратлар учун 1000 мл деб белгиланди.

5. «Мелифлос» куруқ экстракти ва таблеткаси диуретик фаоллиги бўйича ҳориждан келтириладиган «Гербафоль» препаратига биоэквивалент эканлиги аниқланди ва бу препарат ўрнини босувчи сифатида тавсия қилинди.

6. Барча препаратлар турғунлиги турли қадоқларда табиий усулда ва «тезлаштирилган эскириш» усулида ўрганилди. Сақланиш шароити аниқланиб, «Мелифлос» куруқ экстракти, таблеткаси ва «Мелтиазид»

таблеткалари учун яроқлилик муддатлари 3 йил, «Мелифлос» капсулалари учун - 2 йил деб белгиланди. Натижалар меъёрий ҳужжатларда ўз аксини топди.

7. Амалга оширилган тадқиқотлар натижалари асосида «Мелифлос» таблеткалари учун тажриба-саноат регламенти, куруқ экстракт ва таблеткалар учун ВФМ лойиҳалари тузилиб, тиббиёт амалиётида фойдаланишга ва ишлаб чиқаришга руҳсат олиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази» Давлат унитар корхонасига тақдим этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSC.27.06.2017.FAR.32.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ШАРИПОВА САОДАТ ТУРСУНБАЕВНА

**ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ
ДИУРЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ
РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

15.00.01 - технология лекарств

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

Ташкент-2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.3.PhD/Far17.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

| | |
|-------------------------------|--|
| Научный руководитель: | Юнусова Холида Маннановна фармацевтика фанлари доктори, профессор |
| Официальные оппоненты: | Зайнутдинов Хикматилла Суннатович доктор фармацевтических наук, профессор Тагиева Эльмира Исмаиловна кандидат фармацевтических наук, доцент |
| Ведущая организация: | Узбекский химико-фармацевтический научно-исследовательский институт им. А.Султанова |

Защита диссертации состоится « ___ » _____ 2019 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

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

Автореферат диссертации разослан « ___ » _____ 2019 года
(реестр протокола рассылки № ___ от « ___ » _____ 2019 г.).

И.И.Алимджанов

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

Ё.С.Кариева

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

Ф.Ф.Урманова

Председатель Научного семинара при
научном совете по присуждению
ученых степеней, д.фарм.н.,
профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире диуретические препараты широко применяются при артериальной гипертензии, приводящей к развитию симптомов сердечной недостаточности. В настоящее время артериальная гипертензия характеризуется как масштабная неинфекционная патология и её распространённость носит эпидемический характер. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «данной патологией страдают 20–30% населения мира среднего возраста, а у лиц старше 65 лет распространённость артериальной гипертензии увеличивается почти в 2 раза и достигает 50–65%»¹. В связи с этим, разработка диуретических лекарственных средств из отечественных лекарственных растений, не отличающихся по эффективности от зарубежных аналогов, одна из важнейших задач современной фармацевтической промышленности.

На сегодняшний день во всем мире проводятся научные исследования по определению состава высокоэффективных, безопасных лекарственных препаратов на основе растительного сырья, в частности применяемых для лечения артериальной гипертензии, разработке их инновационных технологий и современных методов анализа, локализации производства. Уменьшение доли лекарственных средств, импортируемых из-за рубежа, расширение ассортимента конкурентоспособных препаратов, производимых на отечественных фармацевтических предприятиях, а также увеличение объемов производства занимает важное место в решении экономических и социальных проблем.

В республике отдельное внимание уделяется развитию фармацевтической промышленности, разработке генерических и оригинальных препаратов, а также их внедрению. В четвертом направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важные задачи, такие как «развитие фармацевтической промышленности, обеспечение населения и медицинских учреждений качественными, безопасными и доступными лекарственными средствами»². Образование экономических производственных зон «Зомин-фарм», «Паркент-фарм», «Сирдарё-фарм», «Косонсой-фарм», «Бустанлик-фарм», «Нукус-фарм», создание инновационных технологий для обеспечения населения лекарственными препаратами с высокой доступностью, локализация производства с использованием передовых современных методов анализа для решения поставленных задач имеет важное значение в качестве приоритетного направления в развития данной отрасли.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Респуб-

¹ Климов А. В., Денисов Е. Н., Иванова О. В. Артериальная гипертензия и ее распространённость среди населения // Молодой ученый. — 2018. — №50. — С. 86-90.

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

лики Узбекистан ПП-2647 от 31 октября 2016 года «О мерах по дальнейшему улучшению обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» и ПП-3489 от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», а также указом УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью» и другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Особого внимания заслуживают работы, проведенные учеными нашей республики Х.М.Комиловым и Ф.Ф.Урмановой, по изучению и стандартизации биологически активных веществ, содержащихся в растениях, применяемых в диссертационном исследовании. В результате проведенных ими всесторонних комплексных исследований предложен сбор «Мелифлос», диуретического действия, имеющий в своем составе два растительных сырья: цветки тысячелистника таволголистного - *Achillea filifoliosa* L. и траву донника лекарственного - *Melilotus officinalis* Desr. В соотношении 1:1; данный сбор разрешен Министерством здравоохранения к применению в практике.

Во всем мире ведутся работы по созданию лекарственных препаратов из растительного сырья. В частности, заслуживают внимания научные работы, проводимые Р.В. Дудкиным, В.В.Кисличенко, А.Н.Темирбулатовой, А.А.Щипановой, С.Н.Башкировой, А.И.Зиновьевым, Н.В.Никитиной, М.М.Мироновой, С.И.Степановой, С.С.Камаевой, K.Siborne, D.Blumberg, G.Visser, B.Noto, R.Beitz, G.BMensink, B.Tisher, M.Thamm, Sun-Myeong Osk, Seung-Sik Hwang, Hoyeon Co, Sungy Park, Jeong-Su Park.

Научные исследования, проводимые в данной диссертационной работе, по разработке состава и технологии препаратов диуретического действия из сбора «Мелифлос» - комплексного фитопрепарата, содержащего прирастающие в Узбекистане тысячелистник таволголистный и донник лекарственный в соотношении 1:1, не проводились.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка и внедрение в медицинскую практику оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений».

Целью исследования является разработка технологий сухого экстракта, таблетированных и капсулированных лекарственных форм на основе сбора «Мелифлос», обладающего диуретическим действием.

Задачи исследования:

подбор научно-обоснованных составов и технологий препаратов в форме сухого экстракта, таблеток и капсул, обладающих диуретическим действием, изучение факторов, влияющих на качество готовой продукции и определение основных критериев технологий производства;

разработка методов количественного определения действующих веществ в предлагаемых препаратах;

изучение фармакотехнологических свойств таблеток и капсул, полученных по предлагаемому составу и технологии, в опытах *in vitro*;

установление условий хранения и сроков годности предлагаемого сухого экстракта, таблеток и капсул;

подготовка нормативно-технической документации для получения разрешения на применение в медицине и производство предлагаемых лекарственных препаратов и предоставление в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз.

Объектом исследования служил сбор «Мелифлос» - комплексный фитопрепарат, содержащий в своем составе два растительных сырья: цветки тысячелистника таволголистного - *Achillea filifoliosa* L. и траву донника лекарственного - *Melilotus officinalis* Desr. в соотношении 1:1, дихлотиазид и лекарственные формы на их основе.

Предметом исследования была разработка состава, технологии и норм качества удобного в применении экстракта, таблетированных и капсулированных форм лекарственных средств диуретического действия, стандартизация и определение сроков годности.

Методы исследования. Для изучения технологических показателей сырья и вспомогательных материалов применяли физико-химические методы. Количественное определение предлагаемых препаратов проводили спектрофотометрическим и хроматоспектрофотометрическим методами; распадаемость и растворимость определяли при помощи прибора «Вращающаяся корзинка» методом *in vitro* и на лабораторном идентификаторе. Для статистической обработки результатов использовали критерий Стьюдента.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработан состав и технология лекарственных форм на основе сбора «Мелифлос» диуретического действия;

разработаны оптимальные условия и рациональная технология получения сухого экстракта на основе сбора «Мелифлос»;

созданы научно обоснованные оптимальные составы и технологии таблеток и капсул «Мелифлос» диуретического действия;

на основе сухого экстракта «Мелифлос» разработан состав и технология комбинированных таблеток «Мелтиазид»;

с биофармацевтической точки зрения доказана высокая биологическая эффективность предлагаемых лекарственных форм;

установлены условия хранения и сроки годности таблетированных и капсулированных лекарственных форм, упакованных в различные тароупаковочные материалы.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработана технология сухого экстракта из отечественного растительного сырья, обладающего высокой диуретической активностью и лекарственные формы на его основе;

разработан опытно-промышленный регламент и нормативные документы на таблетки «Мелифлос».

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных результатов определяется использованием современных технологических, физических, физико-химических, биофармацевтических, фармакологических и статистических методов, а также апробацией их в опытно-промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость исследований подтверждается разработкой оптимального состава и технологии сухого экстракта, таблеток и капсул «Мелифлос», а также комбинированных таблеток «Мелтиазид» диуретического действия на основе местных лекарственных растений.

Практическая значимость результатов исследований заключается в разработке и утверждении опытно-промышленного регламента совместно с ООО «SAMO» на технологию производства таблеток «Мелифлос», а также тем, что в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз представлены для рассмотрения проекты фармакопейных статей предприятия на экстракт и лекарственные препараты.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при разработке состава и технологии лекарственных препаратов диуретического действия:

проекты фармакопейных статей предприятия на сухой экстракт и таблетки «Мелифлос» представлены в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (письмо №29/01-346 от 31 мая 2019 года, письмо Министерства здравоохранения № 8н-3/280 от 15 октября 2018 года). Утверждение данных фармакопейных статей предприятия предоставит возможность получения лекарственных средств диуретического действия;

разработан и утвержден совместно с ООО «SAMO» опытно-промышленный регламент на технологию производства таблеток «Мелифлос» (ОПР 2072225- 03-19) (письмо ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» №29/01-346 от 31 мая 2019 года). Утверждение

данного документа обеспечит разработку и регистрацию в установленном порядке нормативных документов на диуретическое лекарственное средство.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 30 научно-практических конференциях, в том числе 13 международных и 17 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликована 41 научная работа, из них 11 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 10 статей опубликованы в республиканских и 1 статья в зарубежных журналах.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, определены цели и задачи, объект и предмет исследования, приведено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, названной «**Основы создания лекарственных препаратов на основе растительного сырья**» и посвященной обзору литературы, приведены общие сведения о применении растительного сырья для разработки диуретических препаратов, а также об исходных компонентах сбора «Мелифлос» - тысячелистнике таволголистном и доннике лекарственном. В литературном обзоре показано место таблеток и капсул в арсенале готовых лекарственных форм при обеспечении населения лекарственными средствами, состояние и перспективы создания диуретических препаратов.

Во второй главе диссертации, названной «**Исследования в области разработки лекарственных препаратов на основе тысячелистника и донника лекарственного**» приведены результаты разработки технологии сухого экстракта, изучения влияния технологических параметров на процесс экстракции и сушки, изучения показателей качества сухого экстракта, определения технологических свойств субстанции и прессуемой массы, подбора оптимальной технологии таблеток и капсул.

С целью определения оптимальных условий для выделения биологически активных веществ сбора «Мелифлос» были изучены различные факторы, влияющие на эффективность процесса экстракции: такие как, вид

экстрагента, степень измельченности сырья, гидромодуль, длительность процесса и кратность экстракций, температура экстрагирования.

Результаты проведенных исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние вида экстрагента на выделение экстрактивных веществ и сумму флавоноидов

| Экстрагент | Количество экстрактивных веществ, % | Количество суммы флавоноидов, % |
|---------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| Вода очищенная | 19,25 | 0,052 |
| 30% этиловый спирт | 18,50 | 0,049 |
| 40% этиловый спирт | 17,31 | 0,047 |
| 70% этиловый спирт | 15,45 | 0,039 |
| 90-% этиловый спирт | 12,57 | 0,033 |

В исследованиях было определено, что при степени измельченности сырья равного 1-2 мм, выход суммы флавоноидов относительно их содержания в сырье был максимальным – 92,10%. Было показано, что выход суммы флавоноидов находится в линейной зависимости от продолжительности экстракции, а при двухкратной экстракции – из сырья выделяется 85-90% биологически активных веществ.

Потери активных веществ, оставшихся в экстрагированном сырье (шроте), составили 8-12% (таблица 2).

Таблица 2

Влияние основных факторов на процесс экстракции

| Условия экстрагирования | | Выход суммы флавоноидов относительно их содержания в сырье, % |
|---|------------|---|
| Степень измельченности сырья, мм | Более 2 мм | 38,45 |
| | 1 – 2 мм | 92,10 |
| | Менее 1 мм | 46,15 |
| Температура, при которой проводилась экстракция, °С | 30-40 | 32,98 |
| | 50-60 | 38,89 |
| | 70-80 | 54,43 |
| | 90-100 | 92,15 |
| Общий гидромодуль | 1:10 | 92,24 |
| | 1:20 | 87,42 |
| | 1:30 | 79,67 |
| | 1:40 | 65,76 |
| Продолжительность экстракции, мин | 10 | 65,89 |
| | 20 | 76,54 |
| | 30 | 85,60 |
| | 40 | 92,40 |

На основании исследований была разработана следующая технология сухого экстракта: сырье, входящее в состав сбора «Мелифлос» измельчали до 2 мм, в соотношении 1:10 заливали водой температуры 90-100⁰С и экстрагировали в течение 40 минут. Полученный жидкий экстракт упаривали при температуре 40⁰С и давлении 0,69 мПа до 1/10 от объема первоначальной жидкости. Водный остаток из куба переносили в емкость и

отделяли. Очищенный экстракт сушили под давлением $5,2 \text{ кгс/см}^3$ ($0,52 \text{ МПа}$) и температуре 200°C при входе и 80°C при выходе. Скорость течения жидкости поддерживали в интервале $2,0-2,5 \text{ л/с}$.

В исследованиях использование распылительной сушки привело к псевдоожигению массы и было решено использовать метод вакуумной сушки. Результаты изучения физико-химических свойств полученного сухого экстракта приведены в таблице 3.

Таблица 3

**Результаты изучения физико-химических свойств
сухого экстракта «Мелифлос»**

| Показатели | Полученные результаты | Метод определения |
|---|--|--|
| Внешний вид | Аморфный порошок, от красного до темно-бурого цвета, со своеобразным (специфическим) запахом, гигроскопичный | ГФ XI, 2-том, органолептически |
| Подлинность: а) сумма флавоноидов б) кумарины в) кверцетин | соответствует Спектр поглощения в УФ области (max $271 \pm 3 \text{ нм}$); Спектр поглощения в УФ области (max $430 \pm 3 \text{ нм}$) | цианидиновая реакция УФ-спектрофотометрия УФ-спектрофотометрия |
| Тяжелые металлы, % | Менее 0,01 | ГФ XI, 2-том, с. 161 |
| Влажность, % | 4,45 | ГФ XI, 2-том, с. 161 |
| Микробиологическая чистота | соответствует | ГФ XI, 2-том, с.193 и изменения №2 от 29.09.2005 г. |

Также, основываясь на полученных показателях, выявлена высокая гигроскопичность сухого экстракта «Мелифлос». Например, при относительной влажности окружающей среды, равной 58%, 79%, 90% и 100% влажность, поглощенная за 7 суток, составила 78,92%, 90,86%, 106,67% и 121,55% соответственно. Изучение технологических показателей показало, что большая часть частиц сухого экстракта (32,20%) имела размеры менее 250 мкм. Он имел неудовлетворительную сыпучесть ($0,601 \cdot 10^{-3} \text{ кг/с}$), малый показатель насыпной плотности ($241,35 \text{ кг/м}^3$), высокое значение коэффициента уплотнения, угла естественного откоса (44 градус) и остаточной влажности (до 10,23% гача).

Подбор оптимального состава и разработка рациональной технологии таблеток «Мелифлос». На данной стадии исследований при получении таблеток «Мелифлос» методом прямого прессования наблюдалось прилипание прессуемой массы к пресс инструментам и в следующих исследованиях был использован метод влажного гранулирования. При этом была изучена возможность использования лактозы, сахарозы, крахмала, производных целлюлозы (МКЦ, ГМПЦ), кальция карбоната в качестве вспомогательных веществ. В качестве разрыхляющих веществ применяли

картофельный крахмал, в качестве антифрикционного вещества – кальция стеарат. Для увлажнения использовали воду очищенную, сахарный сироп, этиловый спирт различной концентрации (30, 40, 50, 70, 90%) и 2-10% крахмальный клейстер. Было установлено, что крахмальный клейстер низкой концентрации уменьшает прочность таблеток, а высокой концентрации - продлевает время распадаемости таблеток. Применение воды и сахарного сиропа приводило к образованию комков, что оказывало отрицательное действие качество готовой продукции. Использование этилового спирта различной концентрации дало возможность получения качественных гранул.

Таблетки, полученные по всем прописям по показателю прочности соответствовали требованиям ГФ XI. Таблетки полученные по некоторым прописям, приготовленным с использованием вспомогательных веществ, имели неудовлетворительное время распадаемости - 20 мин. Введение МКЦ и крахмала в равных количествах в состав прессуемой массы уменьшило время распадаемости, однако эти таблетки не обладали требуемой прочностью. Применение сахарозы вызывало прилипание гранулята к поверхности пресс-инструментов. Таблетки, приготовленные по составу, содержащему лактозу, МКЦ и кальция стеарат отвечали требованиям ГФ XI (таблица 4).

Таблица 4

Результаты изучения качественных показателей таблеток «Мелифлос»

| Качественные показатели | Результаты |
|--|------------------------------------|
| Внешний вид | Коричневые таблетки с вкраплениями |
| Соотношение высоты таблетки к ее диаметру, % | 38 |
| Средняя масса и отклонения от нее, % | 0,501±3,45 |
| Прочность на излом, Н | 58,2 |
| Прочность на истирание, % | 99,71 |
| Распадаемость, мин | 11 |
| Растворение, % | 97,5 |

Комплекс использованных вспомогательных веществ улучшил технологические свойства субстанции: сыпучесть и насыпная плотность прессуемой массы возросла в 2-3 раза. Гранулирование привело к укрупнению размеров частиц и основная часть массы пришлась на фракцию -1000+500 мкм. Угол естественного откоса (30 градус), коэффициенты прес-суемости (1,23) и уплотняемости (2,5) прессуемой массы были улучшены по сравнению с данными показателями сухого экстракта.

Разработка оптимального состава и рациональной технологии комбинированных таблеток «Мелтиазид». На данном этапе исследований в качестве объекта использовали сухой экстракт «Мелифлос» и дихлотиазид. По причине неудовлетворительных результатов технологических показателей сухого экстракта и порошка дихлотиазид, полученных в результате исследований были применены вспомогательные вещества. В

таблице 5 приведены результаты изучения технологических показателей прессуемых масс 5-ти составов, имеющих близкие друг к другу значения.

Таблица 5

Результаты изучения технологических показателей прессуемых масс «Мелтиазид»

| Исследуемые показатели | Полученные результаты (по составам) | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| Фракционный состав, мкм, %: | | | | | |
| +2000 | 15,19 | 11,10 | 9,10 | 12,52 | 14,05 |
| -2000+1000 | 22,50 | 24,05 | 23,06 | 21,43 | 31,34 |
| -1000+500 | 37,19 | 39,23 | 36,85 | 36,45 | 27,67 |
| -500+250 | 19,87 | 21,57 | 25,32 | 24,71 | 21,79 |
| -250 | 5,25 | 3,60 | 5,67 | 4,89 | 5,20 |
| Сыпучесть, 10 ⁻³ кг/с | 2,55 | 2,42 | 3,45 | 4,34 | 2,67 |
| Угол естественного откоса, градус | 35,56 | 40,16 | 37,96 | 34,11 | 39,78 |
| Насыпная плотность, кг/м ³ | 721,34 | 754,32 | 767,04 | 744,34 | 765,81 |
| Прессуемость, Н | 32,56 | 37,45 | 41,23 | 39,11 | 40,77 |
| Коэффициент уплотнения | 1,99 | 1,54 | 1,78 | 1,80 | 1,65 |
| Остаточная влажность, % | 4,98 | 5,71 | 4,81 | 5,07 | 4,89 |

Полученные результаты показали, что используемые вспомогательные вещества изменили технологические показатели. Изменился фракционный состав, прессуемость уменьшилась с 80 до 41. Остаточная влажность уменьшилась с 10,42% до 5,71% и этот показатель, в свою очередь, оказал влияние на адгезионные свойства порошка. Результаты изучения качественных показателей предлагаемых таблеток приведены в таблице 6. По приведенным результатам видно, что за исключением таблеток по прописи 4, остальные не соответствуют требованиям.

Таблица 6

Результаты изучения качественных показателей таблеток «Мелтиазид»

| Исследуемые показатели | Составы | | | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Внешний вид | Коричневые таб-ки с вкраплениями | -/- | -/- | -/- | -/- |
| Средняя масса и отклонения от нее, % | 0,501±3,39 | 0,511±5,12 | 0,490±5,56 | 0,501±4,33 | 0,502±3,67 |
| Прочность на излом, Н | 25 | 26 | 25 | 55 | 25 |
| Прочность на истир., % | 85,33 | 87,45 | 60,78 | 87,45 | 64,20 |
| Распадаемость, мин | 14 | 16 | 18 | 12 | 17 |
| Растворение, % | 97,5 | 90,4 | 97,8 | 99,1 | 97,7 |

Схема получения технологического процесса таблеток «Мелифлос» и «Мелтиазид» приведена на рис. 1.

Подбор оптимального состава и разработка рациональной технологии капсул «Мелифлос». Непозитивные технологические свойства изучаемого сухого экстракта «Мелифлос» показали необходимость использования вспомогательных веществ при разработке капсулированной лекарственной формы. Исходя из значений насыпной плотности сухого экстракта, с целью определения размера капсул определяли объем, занимаемый сухим экстрактом.

Полученные результаты приведены в таблице 7.

Таблица 7

Результаты подбора оптимального размера для капсул «Мелифлос»

| Размер капсул | Средняя объем вместительности капсул, см. куб. | Объем, занимаемый 0,3г сухого экстракта, % | Свободный объем капсул, % |
|---------------|--|--|---------------------------|
| 000 | 1,37 | 11,7 | 88,3 |
| 00 | 0,95 | 16,8 | 83,2 |
| 0 | 0,68 | 23,5 | 76,5 |
| 1 | 0,5 | 32,0 | 68,0 |
| 2 | 0,37 | 43,2 | 56,8 |
| 3 | 0,30 | 53,3 | 46,7 |
| 4 | 0,21 | 76,2 | 24,8 |
| 5 | 0,13 | > 100 | — |

Как видно, капсулы размера 5 не подходят для упаковки массы, поскольку терапевтическая доза не вмещается в данный объем. Для данных целей мы можем использовать капсулы размера 3 или 4. Для подбора оптимального состава капсул «Мелифлос» был использован ряд вспомогательных веществ. С этой целью изучены технологические свойства смесей сухого экстракта и вспомогательных веществ. Полученные результаты приведены в таблице 8.

Таблица 8

Результаты исследований в области подбора оптимального состава для капсул «Мелифлос»

| № | Смеси сухого экстракта с вспомогательными веществами | Сыпучесть, г/сек | Угол естественного откоса, градус | Насыпная плотность, кг/м ³ | Объемная плотность, г/куб. см. | Влагопоглощение, % |
|---|--|------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| 1 | Магния оксид | 5,01 ± 0,11 | 46 ± 5 | 0,49 ± 0,06 | 0,79 ± 0,02 | 5,65 ± 0,15 |
| 2 | Сахароза | 4,91 ± 0,11 | 36 ± 5 | 0,60 ± 0,10 | 0,78 ± 0,03 | 7,91 ± 0,11 |
| 3 | Лактоза | 5,99 ± 0,12 | 30 ± 5 | 0,57 ± 0,05 | 0,79 ± 0,06 | 7,98 ± 0,15 |
| 4 | Картофельный крахмал | 6,10 ± 0,14 | 35 ± 5 | 0,54 ± 0,10 | 0,69 ± 0,09 | 9,54 ± 0,11 |
| 5 | Аэросил | 6,78 ± 0,11 | 32 ± 5 | 0,43 ± 0,12 | 0,55 ± 0,06 | 3,43 ± 0,12 |
| 6 | Магния карбонат | 4,95 ± 0,14 | 39 ± 5 | 0,47 ± 0,11 | 0,82 ± 0,05 | 5,11 ± 0,10 |
| 7 | Кальция карбонат | 6,94 ± 0,10 | 35 ± 5 | 0,55 ± 0,11 | 0,78 ± 0,09 | 5,51 ± 0,15 |

Полученные результаты показали, что у смеси с использованием аэросила сыпучесть улучшилась за счет уменьшения показателя влагосорбции. Кроме того, близкие значения насыпной плотности уменьшают их прессуемость. Данный показатель необходим для транспортировки и хранения капсул.

Следующий этап исследований был посвящен изучению влияния вспомогательных веществ на сыпучесть. Как видно из таблицы, показатель влагосорбции вспомогательных веществ проявляет не схожие показатели и, соответственно, проявляет различное действие на сыпучесть. Несмотря на то, что карбонат кальция, оксид магния, карбонат магния в сочетании с сухим экстрактом имеют высокое содержание влаги, они проявляют положительную сыпучесть. Композиция сухого экстракта с аэросилом дала положительные результаты по всем показателям. Как известно, аэросил обладает способностью поглощать до 40% воды, не теряя при этом свойство сыпучести. Также в концентрации 0,05-1% аэросил улучшает сыпучесть порошковой смеси. В концентрации 1-2% он обладает хорошим разрыхляющим действием. Вследствии этого, в наших исследованиях было определено процентное количество аэросила, добавляемого к составу. На последующих этапах проводились исследования с целью определения концентрации аэросила для улучшения сыпучести сухого экстракта «Мелифлос».

При добавлении 0,3–0,5% аэросила наблюдалось увеличение сыпучести композиции в 1,2-1,6 раз. По причине увеличения сыпучести в 1,6 раз, в последующих исследованиях в качестве антифрикционного вещества использовали аэросил в количестве 0,3–0,5%.

В последующих исследованиях изучали динамику влагосорбции композиции с аэросилом. При использовании аэросила в концентрации 2% наблюдалось уменьшение влагосорбции композиции в значительной степени, а увеличение количества аэросила более 2% не оказывало существенного влияния на влагосорбцию композиции. В результате целесообразным оказалось использование аэросила в количестве до 2%. Однако ввиду большой насыпной плотности аэросила, при смешивании его с действующим веществом объем капсул малого размера оказался недостаточен. В связи с этим, были проведены исследования по подбору наполнителя и полученные результаты определили целесообразность использования магния карбоната в качестве наполнителя.

Таким образом, были выбраны капсулы размера 1. При этом средняя масса содержимого капсул 0,5г. Изучение качественных показателей капсул показало, что они отвечают предъявляемым требованиям.

В третьей главе диссертации, названной **«Определение количественного содержания действующих веществ в препаратах, полученных на основе тысячелистника и донника лекарственного»** приведены результаты в области определения количественного содержания действующих веществ в препаратах, полученных на основе сбора

«Мелифлос». Биологически активными веществами сухого экстракта «Мелифлос» считаются сумма флавоноидов и кумарины. В связи с этим, основой методов количественного определения были выбраны современные чувствительные методы, такие как спектрофотометрия и хроматоспектрофотометрия. На основании проведенных исследований для определения суммы флавоноидов и кумаринов в сухом экстракте, таблетках и капсулах «Мелифлос», а также комбинированных капсулах «Мелтиазид» были разработаны спектрофотометрические и хроматоспектрофотометрические методы количественного определения. Эти методы были предложены для оценки качества и анализа теста «Растворение» готовой продукции.

В четвертой главе диссертации, названной «Исследования в области изучения фармакотехнологических аспектов предлагаемых препаратов методами *in vitro* и *in vivo*» приведены результаты биофармацевтических исследований, проведенных в опытах *in vitro* и *in vivo*. В виду того, что таблетки «Мелифлос» и «Мелтиазид» разработаны впервые, необходимо было разработать тест «Растворение», т.е. обосновать с научной точки зрения условия проведения опытов. Как известно, высвобождение активного вещества зависит от таких факторов как, объем и pH среды растворения, а также скорость вращения корзинки.

Объем среды растворения был выбран исходя из чувствительности методики количественного определения. Он составил 1000 мл. Следующие исследования были направлены на выбор оптимального pH среды растворения. С этой целью были использованы среды с различным значением pH: вода очищенная – в качестве нейтральной среды, 0,1моль/л раствор хлористоводородной кислоты – в качестве кислой среды, 0,1моль/л раствор натрия гидроксида – в качестве щелочной среды (таблица 9).

Таблица 9

Результаты изучения влияния pH среды растворения на скорость высвобождения активных веществ из таблеток «Мелифлос» и «Мелтиазид»

| Изучаемые условия | | | Предлагаемые таблетки и их действующие вещества | | | | | |
|---------------------|-------------|------------|---|----------|-------------|----------|-------------|----|
| | | | «Мелифлос» | | «Мелтиазид» | | | |
| | | | Флаваноиды | Кумарины | Флаваноиды | Кумарины | Дихлотиазид | |
| | | | Концентрация, % | | | | | |
| Изученные среды, pH | нейтральная | Время, мин | 15 | 39 | 37 | 25 | 55 | 55 |
| | | | 30 | 51 | 49 | 33 | 43 | 43 |
| | | | 45 | 81 | 75 | 39 | 47 | 47 |
| | кислотная | Время, мин | 15 | 28 | 31 | 31 | 55 | 55 |
| | | | 30 | 29 | 30 | 31 | 43 | 43 |
| | | | 45 | 29 | 33 | 37 | 47 | 47 |
| | щелочная | Время, мин | 15 | 30 | 40 | 54 | 55 | 56 |
| | | | 30 | 29 | 36 | 62 | 57 | 63 |
| | | | 45 | 32 | 44 | 75 | 76 | 85 |

Полученные данные показывают, что при использовании воды очищенной в качестве среды растворения высвобождается большее количество активного вещества (89,7%) из лекарственных форм. При использовании 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты и 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида были получены сравнительно меньшие показатели – 51,4% и 62,0%.

Из полученных результатов видно, что высвобождение активных веществ в среду растворения из таблеток «Мелифлос» имеет более положительные результаты в нейтральной среде, а из таблеток «Мелтиазид» - в щелочной среде. В отдельной серии экспериментов было изучено влияние скорости вращения корзинки (50, 100, 150 и 200 об/мин) на полноту высвобождения активных веществ.

Полученные результаты приведены в таблице 10.

Согласно данным, приведенным в таблице при вращении корзинки 100 и более оборотов в минуту происходит интенсивное высвобождение активных веществ.

С экономической точки зрения скорость вращения корзинки выбрана равной 100 оборотам в минуту и эти показатели нашли своё отражение в комплексе НД.

Таблица 10

Результаты изучения влияния скорости вращения корзинки на высвобождение действующих веществ из предлагаемых таблеток

| Изучаемые условия | | | Предлагаемые таблетки и их действующие вещества | | | | |
|-------------------------------------|-----|----|---|----------|------------|----------|-------------|
| | | | «Мелифлос» | | «Мелифлос» | | |
| | | | Флаванойды | Кумарины | Флаванойды | Кумарины | Дихлотиазид |
| | | | Концентрация, % | | | | |
| Скорость вращения корзинки, об/мин. | 50 | 15 | 33 | 34 | 28 | 52 | 56 |
| | | 30 | 51 | 53 | 34 | 58 | 62 |
| | | 45 | 66 | 65 | 37 | 67 | 67 |
| | 100 | 15 | 58 | 54 | 55 | 54 | 61 |
| | | 30 | 68 | 60 | 71 | 65 | 75 |
| | | 45 | 88 | 83 | 87 | 89 | 97 |
| | 150 | 15 | 49 | 42 | 45 | 58 | 59 |
| | | 30 | 77 | 55 | 48 | 64 | 68 |
| | | 45 | 85 | 89 | 68 | 77 | 75 |
| | 200 | 15 | 45 | 43 | 56 | 54 | 57 |
| | | 30 | 65 | 76 | 69 | 69 | 69 |
| | | 45 | 82 | 84 | 87 | 93 | 85 |

Основываясь на вышеизложенном, для оценки качества готовой продукции с биофармацевтической точки зрения предлагаются следующие условия: скорость вращения корзинки для обеих таблеток – 100 об/мин, среда растворения для таблеток «Мелифлос» - вода очищенная. Для таблеток «Мелтиазид» - щелочная среда. Объем среды растворения для обеих таблеток – 100 мл. Доклинические фармакологические исследования

показали, что предлагаемые препараты по диуретическому действию не уступают зарубежному препарату «Гербафоль» (Российская Федерация).

Пятая глава диссертации, названная **«Исследования в области изучения стабильности и сроков годности предлагаемых препаратов»**, посвящена установлению стабильности препаратов, полученных на основании предлагаемого состава и технологии. Определение условий хранения и сроков годности разработанных лекарственных препаратов проводилось при температуре $20 \pm 2^\circ\text{C}$ в естественных условиях хранения и методом «ускоренного старения». Сроки годности сухого экстракта, таблеток и капсул «Мелифлос», а также таблеток «Мелтиазид» были изучены в разных упаковках. Для сухого экстракта и таблеток «Мелифлос», а также таблеток «Мелтиазид» установлен срок годности, равный 3 годам, а для капсул «Мелифлос» - 2 годам.

ВЫВОДЫ

1. Впервые было изучено влияние различных факторов (вид экстрагента, гидромодуль, степень измельченности сырья, продолжительность и кратность экстракции) на кинетику высвобождения действующих веществ из сбора «Мелифлос».

2. Изучены физико-химические и технологические свойства сырья, используемого при приготовлении лекарственных препаратов на основе «Мелифлос». На основании этого были научно обоснованы состав сухого экстракта, таблеток и капсул «Мелифлос», а также комбинированных капсул «Мелтиазид», определены критерии, оказывающие влияние на их качество, и разработан метод влажного гранулирования для технологического процесса.

3. Было изучено, соответствие показателей качества предлагаемых препаратов требованиям действующих НД и были получены удовлетворительные результаты. Было показано, что для определения количества действующих веществ в данных препаратах возможно использование широко применяемых физико-химических методов анализа, и были решены практические аспекты.

4. Биофармацевтические свойства рекомендуемых лекарственных препаратов были изучены методами *in vitro* и *in vivo*, доказана их биоэффективность. Для таблеток и капсул «Мелифлос», а также таблеток «Мелтиазид» была выбрана скорость вращения корзинки 100 об/мин. Для таблеток и капсул «Мелифлос» была выбрана нейтральная среда (очищенная вода), а для таблеток «Мелтиазид» - щелочная среда (0,1 моль/л щелочной раствор), также для всех рекомендуемых препаратов объем среды составил 1000 мл.

5. Определено, что сухой экстракт и таблетки «Мелифлос» по диуретической активности биоэквивалентны зарубежному препарату «Гербафоль» и они предложены в качестве заменителя данного препарата.

6. Стабильность всех препаратов была изучена методами естественного хранения и «ускоренного старения» в различных упаковках. Установлены следующие сроки годности: для сухого экстракта и таблеток «Мелифлос», а также таблеток «Мелтиазид» - 3 года, для капсул «Мелифлос» - 2 года. Полученные результаты отображены в нормативной документации.

7. На основании результатов проведенных исследований для таблеток «Мелифлос» разработан опытно-промышленный регламент, для сухого экстракта и таблеток - проекты временных фармакопейных статей, которые представлены в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан для получения разрешения на применение в медицинской практике и производство.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSC.27.06.2017.FAR.32.01
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE
ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

SHARIPOVA SAODAT TURSUNBAEVNA

**PHARMACOTECHNOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT OF
DIURETIC MEDICINES ON THE BASIS OF PLANT RAW MATERIALS**

15.00.01 - Technology of drugs

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

Tashkent-2019

The subject doctor of philosophy dissertation (PhD) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.3.PhD/Far17.

Dissertation is carried out at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

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

| | |
|------------------------------|---|
| Scientific adviser: | Yunusova Khalida Mannanovna Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor |
| Official opponents: | Zainutdinov Hikmatilla Sunnatovich Doctor of Pharmacy, professor |
| | Tagieva Elmira Ismailovna Candidate of Pharmaceutical Sciences, assistant professor |
| Leading organization: | Uzbek Chemical-Pharmaceutical Scientific-Research Institute named after A.Sultanova |

Thesis will be defended on “_____” _____ 2019 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Far.32.01 at the Tashkent Pharmaceutical Institute (address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek St., 45. Tel .: (99871) 256-37-38, fax: (99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

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

The thesis dissertation is sent “_____” _____ 2019

(Registry of the distribution protocol No. _____ dated “_____” _____ 2019).

I.I.Alimjanov

Chairman of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

Yo.S.Kariev

Scientific secretary of the Scientific Council on conferment of scientific degrees, doctor of pharmacy, professor

F.F.Urmanova

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council on conferment of scientific degrees, doctor of pharmacy, professor

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

The aim of the research is the development of technologies for dry extract, tableted and encapsulated dosage forms based on the collection "Meliflos", which has a diuretic effect.

The object of the research was the collection of "Meliflos" - a complex herbal preparation containing two plant raw materials: the flowers of yarrow, leaf-leaved, *Acillea filihtndulinae* L., and the medicinal herb of *Melilotus officinalis* Desr. in the ratio of 1: 1, dichlothiazide and dosage forms based on them.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, on the basis of comprehensive scientific research, the composition and technology of dosage forms were developed on the basis of the collection of "Meliflos" of diuretic action;

optimal conditions and a rational technology for obtaining dry extract based on the "Meliflos" collection have been developed;

Scientifically based optimal compositions and technologies of tablets and capsules "Meliflos" of diuretic action have been created;

on the basis of dry extract "Meliflos" the composition and technology of the combined tablets "Meltiazid" was developed;

on the basis of biopharmaceutical studies proved the high biological efficacy of the proposed dosage forms;

the storage conditions and shelf life of tablets and capsulated dosage forms packaged in various packaging materials are established.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained in the development of the composition and technology of medicinal preparations of diuretic action:

The projects of pharmacopoeial articles of the enterprise for dry extract and Meliflos tablets are presented to the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Drugs, Medical Devices and Medical Equipment" of the Agency for the Development of the Pharmaceutical Industry under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (letter No. 29 / 01-346 of May 31, 2019, letter of the Ministry of Health No. 8n-3/280 of October 15, 2018). The approval of the data of pharmacopoeial articles of the enterprise will provide the possibility of obtaining drugs diuretic action;

a pilot industrial regulation on the production technology of Meliflos tablets (ODA 2072225-03-19) was developed and approved by SAMO LLC (letter of the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Drugs, Medical Products and Medical Equipment" No. 29 / 01-346 dated May 31, 2019). Approval of this document will ensure the development and registration of regulatory documents on diuretic drug in the prescribed manner.

The structure and volume of dissertation. The thesis consists of an introduction, five chapters, conclusions, references and applications. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М., Комилов Х.М., Хамдамов М.М., Муллажонова М.Т. Разработка спектрофотометрического метода количественного определения действующих веществ в сухом экстракте «Мелифлос» // Фармацевтический вестник Узбекистана.-2011.-№3.-С.77-79. (15.00.00.; 1.07.2011.; №5)

2. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М., Комилов Х.М., Муллажонова М.Т. Результаты изучения качественных и количественных показателей рекомендуемых таблеток «Мелифлос» // Фармацевтический вестник Узбекистана. -2011.-№4.-С.13-14. (15.00.00.; 1.07.2011.; №5)

3. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х., Комилов Х.М., Муллажонова М.Т. Исследование в области подбора оптимального состава и технологии таблеток «Мелифлос» // Фармацевтический журнал.- 2011.-№4.-С.49-52. (15.00.00.; 1.07.2011.; №4)

4. Шарипова С.Т., Алиев Х.У., Юнусова Х.М., Комилов Х.М., Муллажонова М.Т., Эгамбердиева М.И. «Мелифлос» таблеткасининг пешоб ажралишга таъсири // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси.-2011.-№4.-Б.37-39. (15.00.00.; 1.07.2011.; №5)

5. Шарипова С. Т., Юнусова Х.М. Разработка состава капсулированной лекарственной формы субстанции «Мелифлос» // Фармацевтический журнал.- 2013.-№4.-С.65-68. (15.00.00.; 1.07.2011.; №5).

6. Шарипова С. Т., Юнусова Х.М. Разработка технологии получения сухого экстракта «Мелифлос» //Фармацевтический журнал.-2016.-№2.-С.77-81. (15.00.00.; 1.07.2011.; №4)

7. Шарипова С. Т., Юнусова Х.М. К выбору технологии комбинированного антигипертензивного препарата // Фармацевтический вестник Узбекистана.-2016.-№2.-С.18-21.(15.00.00., №4)

8. Шарипова С. Т., Юнусова Х.М. «Мелтиазид» таблеткасини биофармацевтик хоссаларини in vitro усулида ўрганиш // Фармацевтический журнал.- 2016.-№3.-С.94-98. (15.00.00., №2)

9. Шарипова С. Т., Юнусова Х.М. Исследование в области получения таблеток «Мелтиазид» методом влажного гранулирования // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2016.-№6.-Б.495-498. (15.00.00., №6)

10. Sharipova S.T., Yunusova Kh.M. Research results in the development of technology of «Melifios» tablets // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.-2019.-Vol. 8. Issue 1.- P. 267-276. (ISSN:2278-4357, RG Journal Impact 0.13).

11. Шарипова С. Т., Юнусова Х.М., Усманова З. У., Изучение фармакотоксикологических свойств субстанции «Мелифлос» // Фармацевтический вестник Узбекистана. - 2019. -№2.-С.17-21. (15.00.00., №4)

II бўлим (II часть; II part)

12. Шарипова С.Т., Алиев Х.У., Юнусова Х.М., Усуббаев М., Муллажонова М.Т. «Мелифлос» таблеткасининг пешоб ажратиш таъсири // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» илмий-амалий анжуман материаллари.- Т., 2009. - Б.322.

13. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М. «Мелифлос» йиғмасидан суюқ, қуюқ ва қуруқ экстракт олиш борасидаги тақдиротлар // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» илмий-амалий анжуман материаллари.- Т., 2009.- Б-322.

14. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М., Муллажонова М.Т. «Мелифлос» қуруқ экстрактининг технологик хоссаларини ўрганиш // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжуман материаллари.- Т., 2010. –Б.280-281.

15. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М., Комилов Х.М. Изучение стабильности сухого экстракта «Мелифлос» // Материалы научно-практ. конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации».- Т., 2010.-С.280-281.

16. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М., Комилов Х.М. Разработка нового отечественного препарата на основе природного сырья // Материалы научно-практ. конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации».- Т., 2010.-С.281.

17. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М. Разработка технологии получения жидких и сухих экстрактов «Мелифлос» // Сб. матер. науч-практ. конф. «Фармация: современное состояние, достижения и перспективы».- Алматы, 2010.- С. 226-228.

18. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х. «Мелифлос» қуруқ экстракти таблеткасининг сифатига прессилаш босимининг таъсири // Актуальные проблемы развития химической науки, технологии и образования в республике Каракалпакстан. Сборник материалов конференции посвященной 20-летию независимости Республики Узбекистан. - Нукус, 2011.- С.54.

19. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х. Биофармацевтические исследования таблеток сухого экстракта «Мелифлос» методом ин витро // Тезисы докладов конференции молодых ученых, посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова.-Т., 2011.- С.133.

20. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х. «Мелифлос» қуруқ экстрактини фракцион таркибини ўрганиш // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжуман материаллари.- Т., 2011.- Б.178-179.

21. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х. «Мелифлос» таблеткалари сифат кўрсаткичларига қолдиқ намлик микдорининг таъсири // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий амалий анжуман материаллари.- Т., 2011.-Б.179-180.

22. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х. «Мелифлос» йиғмаси

сувоқ экстрактини куришти борасидаги тадқиқотлар //«Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжуман материаллари.- Т., 2011.- Б.180-181.

23.Шарипова С.Т., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х. Разработка теста растворения таблеток «Мелифлос»// «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжуман материаллари.- Т., 2012.- Б.175-177.

24.Шарипова С.Т., Юнусова Х.М. «Мелифлос» капсуласининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари //»«Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжуман материаллари.- Т., 2013.- Б.442-443.

25.Шарипова С.Т., Юнусова Х.М. Влияние некоторых вспомогательных веществ на влагосорбционную способность капсулированной массы «Мелифлос»// «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжуман (халқаро иштирокда) материаллари.- Т., 2014.- Б.131-133.

26.Шарипова С.Т., Юнусова Х.М. Факторы влияющие на биологическую доступность лекарственных веществ в капсулах. //»Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжуман (халқаро иштирокда) материаллари.- Т., 2014.- Б.133-134.

27.Шарипова С.Т., Юнусова Х.М. Изучение технологических свойств капсулированной смеси// Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова.-Т.,2015.-с.170.

28.Шарипова С.Т., Юнусова Х.М. Изучение влияние некоторых вспомогательных веществ влагосорбционную способность гранулируемой массы // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова.- Т.,2015.-с.168.

29.Шарипова С.Т., Юнусова Х.М. Основные критерии выбора состава и технологии нового мочегонного препарата // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова.-Т.,2015.-с.169.

30. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М.Изучение стабильности капсулы «Мелиф-лос» // XXXII Научно-практическая конференция с международным участием «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств».- Харьков.-2015.-с.133-134.

31. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М.Биофармацевтические исследования капсул «Мелифлос» методом *in vitro*»// Наука XXI века: Проблемы и перспективы. Материалы III Международной научно-практической конференции. -Уфа. - 2015.- С.81-83.

32. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М.Выбор оптимального размера капсул «Мелифлос» // Материалы Республиканской научно-практической

конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации».-Ташкент,-2015.-С.205-206.

33. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М.Технологические характеристики композиций сухого экстракта «Мелифлос» с вспомогательными веществами // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации».-Ташкент,-2015.-С.206-207.

34. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М.Исследование в области разработки капсул «Мелифлос». // XXXIII Научно-практическая конференция с международным участием «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет.- Харьков.-2016.-С .220-222.

35. Sharipova S.T., Yunusova Kh.M. Study moisture sorption capacity capsule mass// Topical issues of new drugs development, Kharkiv.-2016.-Vol.1.-P. 304-306.

36. Sharipova S.T., Yunusova Kh.M. Research in the field of standartization capsules «Meliflos»// Topical issues of new drugs development, Kharkiv.-2016.-Vol.1.-P. 306-307.

37. Sharipova S.T., Yunusova Kh.M. The study of quality indicators of dry extract «Meliflos» // British journal of educational and scientific studies.- Imperial college press.-2016.-№1(23).-P.851-856 (№3 Scopus, SNIP – 5,7960, №41 SCImago -5,925).

38. Sharipova S.T., Yunusova Kh.M. Research selection of optimal composition and technology based combination therapies dry extract «Meliflos»// Topical issues of new drugs development, Kharkiv.-2016.-Vol.1.-P. 308-309.

39. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М.Изучение влияние остаточной влажности таблетированной массы на качественные показатели таблеток «Мелтиазид» // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации».-Ташкент, 2016.-С.268-270.

40. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М. Изучение стабильности таблеток «Мелтиазид» // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации».-Ташкент,2016.-С.274-276.

41. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М. Method of the direct pressing in the technology of tablets «Meltiazid»// Topical issues of new drugs development. - 2017.-Vol.1.-P. 287-288.

Автореферат “Farmatsevtika” журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларини мослиги текширилди.

Бичими 60x841/16.Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма № 78.

Гувоҳнома реестр № 10-3719
“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.