

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОДИЙ ВА ЎРТА МАХСУС
ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ
ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ**

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Қўлёзма ҳуқуқида

УДК 615.453.62

ОРИПОВА ДИЛДОРА ТУРҒУН ҚИЗИ

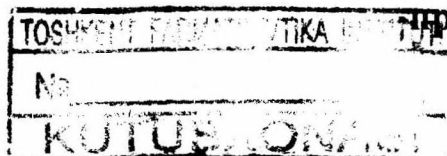
**Циннаризин асосидаги болалар дори препаратларини
яратишнинг фармакотехнологик аспектлари**

5А 510603 – Дориларнинг саноат технологияси

**Магистр
академик даражасини олиш учун ёзилган
диссертация**

Илмий раҳбар:

проф., ф.ф.д. Х.М.Юнусова



ТОШКЕНТ – 2016

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Факультет – Саноат фармацияси

Кафедра – Дори воситаларнинг
саноат технологияси

Ўқув йили – 2014-2016

Магистратура талабаси – Орипова
(Ахмедова) Д.Т.

Илмий раҳбар – проф., ф.ф.д.
Юнусова Х.М.

Мутахассислиги – 5А 510603 –

Дориларнинг саноат технологияси

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АННОТАЦИЯСИ

Мавзунинг долзарблиги: Ўзбекистон Республикаси Президенти ва Ҳукумати томонидан маҳаллий фармацевтик саноати ривожига катта эътибор қаратилмоқда. Маҳаллий фармацевтик саноати ривожланиши услублари ва устувор йўналишларидан бири “четдан олиб келинган дженерик ва янги дори воситаларнинг ўхшашларини ишлаб чиқиш ва ишлаб чиқаришни рағбатлантириш” ҳисобланади.

Маҳаллий маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчининг асосий вазифаларидан бири – энг кўп талаб этиладиган дори воситалари турларининг таркибини ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш, четдан олиб келинадиган хом-ашёларни маҳаллийтириш, ишлаб чиқарилаётган маҳсулотнинг таннархини камайтириш ҳисобланади.

Ишнинг мақсади ва вазифалари: Ушбу тадқиқотнинг мақсади - “Стигер-S” таблеткаси ва капсуласини технологиясини ишлаб чиқиш. Мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифалар қўйилган:

- фойдаланилаётган субстанциянинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш;
- “Стигер-S” таблеткаси ва капсуласининг муайян таркиби ва рационал технологиясини танлаш;
- тавсия қилинаётган “Стигер-S” таблеткаси ва капсуласининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш;

- тавсия қилинаётган “Стигер-S” таблеткаси ва капсулаларидаги таъсир этувчи моддаларнинг миқдорий кўрсаткичларини ишлаб чиқиш;
- тавсия қилинаётган “Стигер-S” таблеткаси ва капсуласининг *in vitro* тажрибаларида биофармацевтик характеристикаларини ўрганиш;
- тавсия қилинаётган таблетка ва капсуланинг турғунлигини ўрганиш.

Тадқиқот объекти ва предмети: Циннаризин субстанцияси.

Тадқиқот услубияти ва услублари: Бажарилган ишда адабиётларда ва МҲларда кўрсатилган усуллар қўлланилди. Таблетка ва капсула таркибидаги таъсир этувчи моддалар спектрофотометрия (СФ) усулида аниқланди. Тавсия этилаётган дори шаклининг биофармацевтик хоссаси *in vitro* усулида аниқланди.

Тадқиқот натижаларининг илмий жиҳатдан янгилик даражаси: Бажарилган ишнинг илмий жиҳатдан янгилиги шундан иборатки, “Стигер-S” таблеткаси ва капсуласининг комплекс тажриба-тадқиқот асосида илмий асосланган таркиби яратилиши, рационал технологиялари ва таъсир этувчи моддаларнинг миқдорий таҳлил усули ишлаб чиқилиши, *In vitro* тажрибаларида ўтказилган биофармацевтик тадқиқотлар асосида “Стигер-S” таблеткаси ва капсуласининг етарли даражадаги биологик самарадорлиги ўрнатилиши, ҳамда тавсия қилинаётган таблетка ва капсуланинг сақлаш шароити ва яроқлилик муддатининг аниқланиши.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ва тадбиқи шундан иборатки, тадқиқотлар асосида “Стигер-S” таблеткаси ва капсуласи таъсир этувчи моддаларининг миқдорий таҳлил усули ва технологияси ишлаб чиқилди ва асосланди. Тавсия қилинаётган “Стигер-S” таблеткаси ва капсуласининг фармакологик хоссалари ўрганилди. Тавсия қилинаётган “Стигер-S” таблеткаси ва капсуласининг миқдорий таҳлил усули ва технологияси “SAMO” МЧЖ да синовдан ўтди.

Иш тузилмасининг тавсифи. Диссертация кириш қисми, 4 та боб, хулоса ва адабиётлар рўйхатидан иборат. Иш 76 бетда изоҳланган,

тадқиқотлар натижаси 9 та расмда ва 14 та жадвалда келтирилган. Адабиётлар рўйхати 66 манбаани ўз ичига олган.

Бажарилган ишнинг асосий натижалари: “Стигер-S” таблеткаси ва капсуласининг рационал технологияси ва илмий асосланган мақбул таркиби танланди. “Стигер-S” таблеткаси ва капсуласининг сифат кўрсаткичлари ўрганилди. Тавсия қилинаётган “Стигер-S” таблеткаси ва капсуласидаги таъсир этувчи моддаларнинг миқдорий кўрсаткичлари спектрофотометрик (СФ) усулда ишлаб чиқилди. Таблетка ва капсулаларнинг in vitro тажрибаларида биофармацевтик характеристикалари ўрганилди. “Стигер-S” таблеткаси ва капсулаларининг барқарорлиги исботланди.

Хулоса ва таклифларнинг қисқача умумлаштирилган ифодаси: Тавсия этилаётган дори турлари “SAMO” МЧЖ да ишлаб чиқаришга шартнома имзоланди.

Илмий раҳбар:



проф., ф.ф.д Юнусова Х.М

Магистратура талабаси:



Орипова (Ахмедова) Д.Т.

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

**Факультет – Промышленная
фармация**

**Кафедра – Промышленная
технология лекарственных средств**

Учебный год - 2014-2016гг

**Магистрант – Орипова (Ахмедова)
Д.Т.**

**Научный руководитель –д.ф.н.,
проф.Юнусова Х.М.**

Специальность – 5А 510603 –

Промышленная технология лекарств

АННОТАЦИЯ МАГИСТЕРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Президентом и Правительством Республики Узбекистан уделяется большое внимание развитию отечественного фармацевтического производства. Стратегия развития местной фармацевтической промышленности одним из приоритетных направлений является «стимулирование разработки и производства аналогов, импортируемых дженериковых и инновационных лекарственных средств». Разработка и усовершенствование составов существующих лекарственных форм наиболее востребованных препаратов, замена импортируемых веществ на представителей местного сырья, соответственно уменьшение себестоимости выпускаемой продукции – одна из основных задач отечественной фармацевтической технологии.

Цель и задачи исследования. Цель наших исследований - разработка оптимального состава и научно-обоснованной технологии таблеток и капсул «Стигер-S» на основе циннаризина, предназначенных для использования в педиатрии.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- изучение физико-химических и технологических свойств используемых субстанций;

- подбор оптимального состава и рациональной технологии таблеток и капсул «Стигер-S»;
- изучение качественных показателей рекомендуемых таблеток и капсул «Стигер-S»;
- разработка количественного определения действующих веществ в рекомендуемых таблетках и капсулах «Стигер-S»;
- изучение биофармацевтических характеристик рекомендуемых таблеток и капсул «Стигер-S» в опытах *in vitro*;
- изучение стабильности предлагаемых таблеток и капсул «Стигер-S».

Объект и предмет исследования. Объектом исследования является порошок циннаризин.

Методы исследования. В научной работе использованы методы, приведенные в литературе и НД. Количественное определение действующего вещества проведено спектро-фотометрическим методом. Методом *in vitro* изучены биофармацевтические свойства рекомендуемых лекарственных форм.

Научная новизна выполненной работы заключается в том, что на основании комплексных экспериментальных исследований создан научно-обоснованный оптимальный состав, рациональная технология и разработан метод количественного определения действующего вещества таблеток и капсул «Стигер-S». Биофармацевтическими исследованиями, проведенными в опытах *in vitro*, установлена достаточная биологическая доступность таблеток и капсул «Стигер-S». Определены условия хранения и сроки годности рекомендуемых таблеток и капсул.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения и списка литературы. Работа изложена на 76 страницах, результаты исследований приведены 9 рисунках и 14 таблицах. Список литературы включает 66 источников.

Научная и практическая значимость результатов исследования заключается в том, что на основании комплексных исследований разработаны и обоснованы технологии и методы количественного определения действующего вещества таблеток и капсул «Стигер-S». Биофармацевтическими исследованиями, проведенными в опытах *in vitro*, установлена достаточная биологическая доступность таблеток и капсул «Стигер-S». Количественное определение действующего вещества проведено спектрофотометрическим методом. Определены условия хранения и сроки годности предлагаемых лекарственных форм.

Выводы. Технология и методы определения качества рекомендуемых таблеток и капсул «Стигер-S» апробированы на базе ООО «SAMO».

Научный руководитель:



д.ф.н., проф. Юнусова Х.М.

Магистрант:



Орипова (Ахмедова) Д.Т.

MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

Faculty – Industrial Pharmacy

Master Degree student – D.T.Oripova
(Akhmedova)

Chair – Industrial Technology
of medicinal substances

Scientific tutor: prof. Kh.M. Yunusova

Academic year - 2014-2016

Specialty- 5A510603 - Industrial
Technology of medicines

ANNOTATION TO MASTER'S DISSERTATION

Work actuality: The President of the Republic of Uzbekistan and the government pay a great attention to the development of the pharmaceutical industry. Development strategy of local pharmaceutical industry is one of the priority directions and it is a stimulus of developing and producing analogues, imported generic and innovational medicinal substances. Developing and improving composition of existing medicinal forms from necessary preparations, changing imported substances into representatives of the local raw material, decreasing prime cost of manufacturing products are one of the most important tasks for the domestic pharmaceutical technology.

Aim and task of the research: The aim of the research is developing optimal composition and science-based technology of tablets and capsules “Stiger-S”, based on Cinnarizin, intended for using in Pediatrics.

For achieving the aim, there have been put following tasks:

- studying physical-chemical and technological properties used substances;
- selecting optimal composition and rational technology of tablets and capsules “Stiger-S”;
- studying qualitative indices recommended tablets and capsules “Stiger-S”;

- developing quantitative determination of acting substances in recommended tablets and capsules “Stiger-S”;
- studying biopharmaceutical characteristics of recommended tablets and capsules “Stiger-S” in experiments in vitro;
- studying stability suggested tablets and capsules “Stiger-S”.

Research object and subject: The object of the research is cinnarizin powder.

Research methods: In this scientific work, there have been used methods, given in the Literature and Regulatory Documents. Quantitative determination of acting substances was conducted by spectrophotometric method. There have been studied biopharmaceutical properties of recommended medicinal forms by in vitro method.

Scientific novelty of the research is based on the complex experimental researches and there has been created science-based optimal composition, rational technology and there has been developed a method of quantitative determining acting substances of tablets and capsules “Stiger-S”. There have been conducted biopharmaceutical researches in experiments in vitro and there has been established enough biological availability of tablets and capsules “Stiger-S”. There have been determined storage conditions and expiry dates of recommended tablets and capsules.

Structure and contents of the work. The thesis consist of introduction, 4 heads, the coclusion and the list of references. Work is stated on 76 pages, results of researches are given in 9 drawings and 14 tables. The list of references includes 66 sources.

Scientific and practical importance of the research results. Scientific and practical importance is based on the complex researches and there have been developed technologies and a method of quantitative determination of acting substances in tablets and capsules “Stiger-S”. There have been conducted biopharmaceutical researches in experiments in vitro and there has been established enough biological availability of tablets and capsules “Stiger-S”.

Quantitative determination of acting substances was conducted by spectrophotometric method. There have been determined storage conditions and expiry dates of recommended medicinal forms.

Conclusions. Technology and qualitative determining methods of recommended tablets and capsules “Stiger-S” are approved on the base of the Society of Limited Responsibility “SAMO”.

Supervisor:



D.Ph.S., prof. Kh.M. Yunusova

Master resident:



D.T. Oripova (Akhmedova)

МУНДАРИЖА

КИРИШ.....	4
I бoб. НАЗАРИЙ, АМАЛИЙ ВА ЭМПИРИК ТАДҚИҚОТЛАР НАТИЖАЛАРНИНГ ТАНҚИДИЙ ТАҲЛИЛИ.....	9
1. Болалар дориларини бугунги кундаги ҳолати ва ишлаб чиқариш истикболлари.....	9
2. Болалар учун мўлжалланган дори воситалар технологияларининг ўзига хос хусусиятлари.....	12
3. Фармацевтик бозордаги болалар учун мўлжалланган дори пре- паратлари таҳлили.....	18
4. Фармацевтика амалиётида қўлланадиган ёрдамчи моддалар.....	22
5. Калций канали блокаторлари – дифенилпиперазин ҳосилалари- нинг амалиётда қўлланилиши.....	27
II бoб. МАТЕРИАЛЛАР ВА ТАҲЛИЛ УСУЛЛАРИ.....	31
1. Ингредиентлар тавсифи.....	31
2. Қўлланилган ёрдамчи моддалар.....	32
3. Қўлланилган асбоб-ускуналар.....	33
4. Таҳлил усуллари.....	34
III бoб. АСОСИЙ ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ.....	36
1. N06B гуруҳидаги дори препаратларининг маҳаллий фармацевтик бозоридаги сегмент ҳолатини мониторинги.....	36
2. Хом ашёнинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрга- ниш.....	41
3. «Стигер-S» таблеткаларини муайян таркиби ва технологиясини танлаш.....	43
4. «Стигер-S» капсуласи массасининг муайян таркиби ва техноло- гиясини танлаш.....	52

5. Тавсия этилаётган «Стигер-S» таблеткаси ва капсуласининг
микдор ва сифат кўрсаткичларини баҳолаш..... 57

IV 606. ТАВСИЯ ЭТИЛАЁТГАН «СТИГЕР-S» ТАБЛЕТКА ВА КАПСУЛАСИНИ БИОФАРМАЦЕВТИК НУҚТАИ НАЗАРДАН БАҲОЛАШ ВА ТУРҒУНЛИГИНИ ЎРГАНИШ.....	65
1. Тавсия этилаётган «Стигер-S» таблеткаларини in vitro усулида биофармацевтик баҳолаш.....	65
2. Тавсия этилаётган «Стигер-S» капсулаларини in vitro усулида биофармацевтик баҳолаш.....	68
ХУЛОСАЛАР.....	76
АДАБИЁТЛАР РЎЙҲАТИ.....	77
ИЛОВА	83

КИРИШ

Магистрлик диссертация мавзусининг асосланиши ва долзарблиги. Ўзбекистон Республикаси Президенти ва Ҳукумати томонидан маҳаллий фармацевтика саноатининг ривожига катта эътибор қаратилмоқда. Маҳаллий фармацевтика саноатининг ривожланишининг устувор йўналишларидан бири “четдан олиб келинган дженерик ва янги дори воситаларни ишлаб чиқиш ва ишлаб чиқаришни рағбатлантириш” ҳисобланади.

Узоқ йиллар давомида дори-дармонлар ҳақидаги фан биринчи навбатда катта ёшли беморлар учун оддий дори воситаларини тайёрлаш йўли билан ривожланган. Баъзан шифокор болаларга дори тайинлашда катта қийинчиликларга дуч келади. Кўп йиллар давомида уларга ёрдам сифатида, фақатгина болаларнинг ёшидан келиб чиққан ҳолда дорилар миқдорини корригирлаш йўллари таклиф этилган. Бугунги кунда болаларни даволашда махсус тайинланган дори воситаларининг алоҳида гуруҳлари белгиланган. Болалар учун дори воситаларига қўйилган асосий талаб – бу уларнинг самарадорлиги ва хавфсизлиги.

Маълумки, болалар оргаризмининг дори қабул қилишдаги таъсири катта ёшлиларникидан анча фарқ қилади, бу эса болалар организмнинг алоҳида жиҳатлари билан изоҳланади. Шу сабабли болалар учун дори воситаларини тайёрлашдаги муаммолар долзарб ва мураккаб ҳисобланади, уларнинг жиҳатлари нафақат миқдорий хусусиятлари билан, балки бола организмнинг барча анатомик ва физиологик хусусиятларини ҳисобга олган сифат кўрсаткичлари билан чекланган.

Маҳаллий фармацевтика технологияларининг асосий вазифаларидан бири – энг кўп талаб этиладиган мавжуд дори воситалари турларининг таркибини ишлаб чиқиш ва такомиллаштири, четдан олиб келинадиган моддаларни маҳаллий хом-ашёга алмаштириш, ишлаб чиқарилаётган маҳсулотнинг таннархини камайтириш ҳисобланади.

Юқорида санаб ўтилган далиллар янги дори воситаларини ишлаб чиқиш ва мавжуд бўлганларини такомиллаштиришнинг долзарблилигини тасдиқлайди.

Болалар учун мўлжалланган дори воситалари сифатининг асосий кўрсаткичлари: юқори терапевтик самара, салбий таъсирининг камлиги, дозалашнинг аниқлиги, микробиологик тозаллиги ва қўллашда қулайлиги ҳисобланади.

Болалар учун мўлжалланган оғиз орқали қабул қилинадиган дориларнинг таъм ва хидга эга бўлиши катта аҳамиятга эга. Ушбу органолептик таркибларнинг ҳар қандай тури мувофиқликнинг пасайишига, кўп ҳолларда болаларнинг дори қабул қилишдан бутунлай воз кечишига олиб келади. Болалар организмнинг ўзига ҳос хусусияти нимада, ишлаб чиқарувчилар томонидан болалар учун қандай дори воситалари ишлаб чиқарилмоқда, бундай дори шаклларига қандай талаблар қўйилган. Булар ҳақида ушбу диссертацияда сўз боради.

Тадқиқот объекти ва предмети. Тадқиқот объекти – циннаризин кукуни.

Тадқиқот мақсад ва вазифалари. Бизнинг тадқиқотларимизнинг мақсади – болалар тиббиёти учун мўлжалланган, циннаризин асосидаги “Стигер-S” таблетка ва капсулаларининг мақбул таркибини ва илмий асосланган технологияларини ишлаб чиқиш.

Мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифалар белгиланди:

- фойдаланилаётган моҳиятларнинг физик кимёвий ва технологик хусусиятларини ўрганиш;

- “Стигер-S” таблетка ва капсулаларининг мақбул таркиби ва мақбул технологияларини танлаш;

- тақлиф этилаётган “Стигер-S” таблетка ва капсулаларининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш;

- таъсия этилаётган “Стигер-S” таблетка ва капсулаларнинг таркибидаги таъсир этувчи моддаларининг миқдор аниқлаш;

- тавсия этилаётган “Стигер-S” таблетка ва капсулаларнинг биофармацевтик хусусиятларини *in vitro* тажрибасида ўрганиш;

- таклиф этилаётган «Стигер-S» таблетка ва капсулаларнинг турғунлигини ўрганиш.

Илмий янгилиги шундаки, мажмуий тажрибавий тадқиқотлар асосида илмий асосланган мақбул таркиб, маъқул бўлган технологиялар ташкил этилган ва «Стигер-S» таблетка ва капсулаларининг амалдаги моддаларини миқдорий аниқлаш усуллари ишлаб чиқилган.

In vitro тажрибаларида олиб борилган биофармацевтик тадқиқотлар «Стигер-S» таблетка ва капсулаларининг етарли даражадаги биологик имкониятларини тасдиқлади. Тавсия этилаётган таблетка ва капсулаларни сақлаш шартлари ва ишлатилиш муддатлари аниқланди.

Тадқиқотнинг асосий масалалари ва фаразлари. Ҳар бир янги ишлаб чиқилган дори воситалари тури нафақат талаб этилган даволаш самарадорлигига эга бўлиши, балки беморнинг организмига энг кам миқдорда салбий таъсир кўрсатган ҳолда, таниқли ўхшаш турлари олдида устуворликка эга бўлиши керак. Мамлакатимизда ишлаб чиқарилган янги дори воситалари турларини тиббиёт тажрибаларига тадбиқ этиш ҳисобидан фармацевтик дорилар бозорини тўлдириш замонавий илм-фаннинг долзарб вазифаси ҳисобланади. Аҳоли сонининг кўпайиши, унинг маданий кўрсаткичининг кўтарилиши, кўп томонлама фаол профилактика тадбирлари, хусусан таблетка ва капсула шаклидаги дори воситалари турларини ишлаб чиқаришнинг тизимли оширилишини талаб этади. Ўзбекистон Республикаси дори воситалари сиёсатида асосан ишлаб чиқариш миқдори юқори тезликда ошиб бормоқда.

Генерик дори препаратларини яратиш Ўзбекистон Республикаси фармация соҳасида импорт ўрнини босувчи дори препаратларини яратиш программасига киритилган бўлиб, у республикамызда фармация соҳаси мустақиллигига ўз ҳиссасини қўшади. Самарали, хавфсиз ва маълум даражада сифат кўрсаткичига эга, муҳим фармакотерапевтик гуруҳларнинг

махаллий дори - генерикларини ишлаб чиқиш ЎзР Хукуматининг услубий импорт ўрнини босувчи дастурлари талабларига жавоб беради.

Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, болалар касалликларини олдини олиш ва даволаш учун таблетка ва капсула шаклидаги дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тадбиқ этиш долзарб ҳисобланади.

Тадқиқот мавзуси бўйича адабиётлар шарҳи (таҳлили).
“Ноотроплар” атамаси миянинг ўрганишга йўналтирилган, хотирани ва ақлий фаолиятни яхшиловчи (қайта тикловчи), салбий таъсирларга миянинг қаршилигини оширувчи, гипоксия, кортико ва субкортикал алоқаларни кучайтирувчи, яхлит вазифаларини фаоллашувига таъсир этувчи моддаларни белгилаш учун таклиф этилган.

Ноотроплар аниқ руҳий йўналирувчи ва вазминли таъсир ўтказмайди, миянинг биоэлектрик фаоллигининг ўзгаришига олиб келмайди. Шу билан бирга, маълум даражада марказий нейронларда қўзғатишни узатишга йўналтиради, бош мия яримшарлари ўртасида маълумот алмашишни енгиллаштиради, миянинг қон билан таъминланишини ва энергетик жараёнини яхшилайтиди, гипоксияга қаршилиқни оширади.

Жисмоний меҳнат қобилиятини ошириш учун ноотроплар фақат актопротекторлар ва руҳий йўналтирувчи воситалар билан биргаликда ёки холсизланган шахслар учун самарали ҳисобланади.

Бутунжахон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти томонидан тадбиқ этилган болалар учун дори воситаларини тайёрлаш муаммоси долзарб ҳисобланади, чунки бола организмнинг физиологик ва биокимёвий хусусиятлари катталар учун белгиланган дори воситаларининг ярим қисми болаларга мос келимасилигини тасдиқлайди. Шундай қилиб, дори воситаларини чой қошиқда ёки таблетканинг $\frac{1}{4}$ қисмини қабул қилиш мумкин эмас. Инсон ҳомиласи 94,5%, янги туғилган болаларда – 74,7%, катта ёшли инсонлар ўртача 61,5% сувдан ташкил топган. Янги туғилган болалар дақиқасига 40-60 марта, катта ёшлилар – 15-18 марта нафас олади; томир уриши янги туғилган болаларда 140, катта ёшлиларда 70-80 марта; танадаги қоннинг тўлиқ

айланиши янги туғилган болаларда 12 с, катта ёшлиларда – 22 с ни ташкил этади.

Шундай қилиб, қўллашда қулай бўлган, сақлашда биосамарадор ва барқарорликка эга дори воситаларини яратиш фармацевтиканинг долзарб масаласи ҳисобланади.

Тадқиқотда қўлланилган методиканинг тавсифи. Илмий ишда адабиётда келтирилган услубларданва МХ фойдаланилган. Препарат таркибидаги таъсир этувчи модданинг миқдорини аниқлаш спектрофотометрик усул билан амалга оширилган. *In vitro* усули ёрдамида тавсия этилаётган дори воситаларининг биофармацевтик хусусиятлари ўрганилган. Табiiй сақлаш ва “тезлаштирилган эскириш” усуллари ёрдамида дори воситаларининг сақлаш муддати аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти шундаки, тадқиқотлар ёрдамида “Стигер-S” таблетка ва капсулаларининг таъсир этувчи моддасининг миқдорий аниқлаш технологиялари ва услублари ишлаб чиқилган ва асосланган. Олиб борилган биофармацевтик тадқиқотлар “Стигер-S” таблетка ва капсулаларининг биологик самарадорлигини тасдиқлади. Тавсия этилаётган дори воситаларининг сақлаш шартлари ва фойдаланиш муддати аниқланди. Тавсия этилаётган “Стигер-S” таблетка ва капсулаларининг сифатини аниқлаш технологиялари ва усуллари “SAMO” МЧЖ да синовдан ўтказилди.

Иш тузилмасининг тавсифи. Диссертация кириш қисми, 4 та боб, хулоса ва адабиётлар рўйхатидан иборат. Иш 76 бетда изоҳланган, тадқиқотлар натижаси 9 та расмда ва 14 та жадвалда келтирилган. Адабиётлар рўйхати 66 манбаани ўз ичига олган.

АСОСИЙ ҚИСМ

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

1. Болалар дори воситаларининг бугунги кундаги ҳолати ва ишлаб чиқариш истиқболлари

Мустақилликни дастлабки кунларидан бошлаб Республика раҳбарияти ва ҳукумати томонидан аҳолини дори таъминоти сифатини ошириш ва бу борада амалга оширилиши лозим бўлган вазифаларни белгилашга алоҳида эътибор бериб келинмоқда. Булар – Ўзбекистон Республикаси Олий Мажлиси томонидан 1997 йил 25-апрелда “Дори воситалари ва фармацевтик фаолият тўғрисида”ги ва 1996 йил 29-августда “Фуқаролар соғлиғини сақлаш тўғрисида”ги қонунларни қабул қилиниши ва уларни амалиётга жорий этилиши, бу қонунлар ижросини таъминлаш мақсадида чиқарилган қатор қонуности ҳужжатларида ўз аксини топган [1,2,39].

Болалар – бу кичик катта ёшли инсонлар эмас, уларнинг организми дориларга ўзгача таъсир қилади. Уларга уларнинг ёши, тана вазни ва физиологик ҳолатига мос келадиган дорилар зарур. Бозор дарчаси – бу тегишли маҳсулотлар ишлаб чиқарувчилар аҳамият бермаган бозор бўлимлари, бу истеъмолчиларнинг қониқтирилмаган талаблари.

Бозор дарчаси бозордаги тақчилликни англатмайди, у махсус тайинланган маҳсулотлар билан тўғридан-тўғри қондирилмайдиган муайян талабларга эга истеъмолчилар гуруҳининг талаблари бошқа маҳсулотлардан фойдаланиш натижасида қониқтирилади [11,32,37].

Истеъмол маҳсулотлари ва дори-дармонларнинг сифатини назорат қилувчи Америка маъмурияти иштирокида 2007 йил феврал ойида болалар тиббиётида фойдаланиладиган баъзи дори воситалари текширилди. Уларнинг учдан бир қисми захарли ёки самарасиз деб топилди. Болалар тиббиётида кундалик фойдаланиладиган дориларнинг 75% текширилмаган. Олинган

маълумотлар ташвишга солади, чунки болалар мамлакат аҳолисининг тўртдан бир қисмини ташкил этади ва бизнинг келажагимиз бутунлай уларнинг қўлида[36,41,47,58].

1997 йилдаги Конгресс томонидан тасдиқланган педиатрик дастури педиатрик синовлар ўтказадиган фармацевтик компанияларнинг олти ойлик дори воситаларининг савдосини текширди. Мазкур дастур фармацевтик корхоналар ўзларининг дори воситаларини барча керакли тадқиқотлардан ўтказишга йўналтирувчи омил сифатида тадбиқ қилинган. Бу лойиҳадан тушган иқтисодий фойдани баҳолашга ҳаракат қилинган, бунинг учун эса 59 дори воситасидан фойдаланилган. Тадқиқотчилар клиник лойиҳанинг асосий таркибий қисмларини, ҳар бир тадқиқотнинг амалга ошириш нархини баҳолашди, бу харажатларни солиқ тўлашдан кейин қоладиган нақд пуллар сметасига айлантиришди.

Шунингдек, сотиш ҳуқуқини 6 ойга узайтирилганлигини ҳисобга олган ҳолда, солиқ тўланганидан кейин смета киримлари фойдасига айлантирилган, бозордаги уч йиллик савдо ҳам баҳоланди. Натижада соф молиявий фойда (кирим-чиқим) ва харажатларнинг соф фойдаси ҳисобланди. Бунда соф молиявий фойда 8,9 дан 507,9 миллион АҚШ долларгача, харажатнинг соф фойдаси – 0,68 дан 73,63 гача бўлди. Танлаб олинган 59 дориларни сотиш ҳуқуқини узайтирилган олти ойлик даври ўрта ҳисобда 134 миллион АҚШ доллар ҳисобида фойда келтирди.

Текширилган дори воситаларининг учдан бир қисми болалар ва катта ёшлиларда турли самарага эга бўлди. 59 та дори воситаларидан 12 таси болалар учун самарасиз бўлди ва 5 таси миқдор ўзгаришини талаб этди. Дастурнинг фаолияти давомида 300 та тадқиқот ўтказилди, бунинг натижасида қайта кўриб чиқишни талаб қилган 122 та дори аниқланди. Лойиҳани Герцог номидаги тиббиёт университети ва Саломатлик миллий институти молиялаштирди [35,41,45,47,58,65].

ЖССТ ўз олдига қуйидаги мақсадларни қўяди:

- Болалар тиббиётида дори воситаларни ишлаб чиқиш, уларнинг самарадорлиги ва хавфсизлиги бўйича қўшимча ва мустақил тадқиқотлар сонини ошириш;

- Дори тайинлайдиган шахслар, фармацевтлар ва соғлиқни сақлаш ходимларига болалар учун мўлжалланган дорилар ҳақидаги энг яхши маълумотларни тақдим этиш;

- Болалар тиббиётидаги сифатли дори воситаларини тартибга солиш йўллариини ўрганиш;

- Керакли дори воситаларининг етарли даражадаги захираларини ва болалар учун клиник ҳаражат материалларини таъминловчи тизимни ташкил этиш;

- Клиник синовлар мавжуд бўлмаган ҳолларда, болалар тиббиётининг дорилари шаклида фойдаланилиши мумкин бўлган асосий дори воситаларнинг хавфсизлик ва самарадорлик кўрсаткичларини аниқлаш;

- Қаттиқ дори турларига нисбатан кам барқарор бўлган суяқ шаклдаги болалар тиббиёти дори воситаларини сақлаш учун инфратузилма ва ускуналарни яхшилаш;

- Лицензияланмаган, тасдиқланмаган кўрсаткичларда фойдаланилаётган ва хавфсиз бўлмаган болалар учун мўлжалланган дори воситаларидан фойдаланишни бекор қилиш [3,32,42,46,50].

Болалар учун мўлжалланган дори воситалари турларига тегишли ёшга хос дозасига, таъмига, самарали ва қўллашга қулай ўрамга эга дори воситалари киради.

Ривожланган мамлакатларда педиатрик препаратларни ишлаб чиқариш ўнлаб ташкилотлар томонидан амалга оширилади, уларнинг алоҳида номенклатураси ушбу давлатларнинг фармацевтика амалиётида юзлаб номларга эришган [47,58,65].

Педиатрик Дори Препаратларини ишлаб чиқаришда етакчи ўринларни Франция, АҚШ, Англия, Германия эгаллаган. Францияда гўдаклар учун

мўлжалланган дори воситаларини ишлаб чиқарувчи махсус бўлим мавжуд. Бутунжахон соғлиқни сақлаш ташкилоти (БССТ) томонидан тадбиқ этилган педиатрик дори препаратлари ташкил этиш муаммоси долзарб ҳисобланади, чунки болалар организмнинг физиологик ва биокимёвий хусусиятлари, катта ёшлиларга мўлжалланган дори воситасининг ярим миқдори болалар учун тўғри келмаслигини исботлайди.

Шундай қилиб, дори воситаларини чой қошиқда бериш ёки $\frac{1}{4}$ қисмини тайинлаш мумкин эмас. Инсон ҳомиласи 94,5%, янги туғилган болаларда – 74,7%, катта ёшлиларда – ўрта ҳисобда, 61,5% сувдан ташкил топган. Янги туғилган бола дақиқасига 40-60 марта нафас олади, катта ёшлилар – 15-18 марта; янги туғилган болаларнинг томир уриши – 140 марта, ёши катталарда – 70- 80 марта; танадаги қоннинг тўлиқ айланиши янги туғилган болаларда 12 с, катта ёшлиларда – 22 с ни ташкил этади [7,11,19,24,26].

2. Болалар учун мўлжалланган дори воситалари технологияларининг ўзига хос хусусиятлари

Тайёр дори турларига қўйиладиган асосий талабалардан бири уларни сақланиш жараёнида турғунлигини таъминлашдан иборатдир. Дори воситаларининг турғунлигига ташқи муҳитнинг қатор омиллари таъсир қилади. Нисбий намлик, ёруғлик кучи, муҳит ҳарорати ва бошқа омиллар шулар жумласидандир. Бундан ташқари дориларнинг турғунлиги уларнинг таркибига кирган ёрдамчи моддаларнинг тури ва миқдorigа, танлаб олинган технологик усулга, шунингдек улар жойлаштирилган идишларга ҳам боғлиқдир.

Шу сабабли янги дори турлари технологияси яратилганда ёки мавжуд бўлган технология такомиллаштирилганда охириги хулосалар яроқлилик муддати ўрганилгандан сўнг чиқарилиши лозим [10,12,18].

Таблетка дори турлари технологиясини яратишда доривор субстанциянинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларига асосланиш, шунингдек доривор моддани бир маротабалик дозаси катталигига эътибор берган ҳолда яратилаётган дори тури оптимал таркибини, шунингдек мўътадил технологиясини танлаш муҳимдир [16,17,20,21,30].

Бу борада албатта тавсия этилаётган технологиянинг иқтисодий жиҳатларига ҳам аҳамият бериш лозим. Яъни қўлланиладиган ёрдамчи моддалар ва технологик усул маҳсулот тан нарҳини имконият даражасида паст бўлишини таъминлаши керак. Бунга биринчи навбатда маҳаллий хом ашё ресурсларидан фойдаланиш ёки маҳаллий шароитларда осон ва арзон баҳога топилиши мумкин бўлган ёрдамчи моддаларга асосланиши лозим бўлса, бошқа тарафдан энергия, ишчи кучи, асбоб-ускуналарни тежаш имкониятини берувчи оддий технологик усулларни қўллаш билан эришилади.

Шу билан бир қаторда тавсия этиладиган таркиб ва технологиялар биринчи навбатда сифатли, юқори самарадорликка эга бўлган, белгиланган жаҳон стандартлари талабларига жавоб берадиган дори турини яратиш имкониятини бериши шартдир [3,22,29,57].

Онтогенез жараёнида тана аъзолари ва тизимлари секинлик билан вояга етади ва ҳаётнинг турли даврларида ўзининг ривожланишини тўхтатади. Бу вояга етишнинг гетерохронияси - турли ёшдаги болалар организми фаолиятининг хусусиятларини асослайди. Бунда ривожланишнинг маълум поғоналари ва даврларини белгилашга эҳтиёж пайдо бўлади. Ривожланишнинг асосий поғонаси бола туғилганидан бошлаб перенатал ва постнатал ҳисобланади.

Перенатал даврда тўқима ва тана аъзолари пайдо бўлади ва уларнинг фарқлари амалга оширилади. Постнатал давр болаликнинг бутун даврини қамраб олади, у тана аъзолари ва тизимларининг давомли ривожланиши, жисмоний ривожланишнинг ўзгариши, организм фаолиятининг сезиларли даражадаги сифатли қайта тузилиши билан изоҳланади. Тана аъзолари ва

тизимларининг постнатал онтогенездаги гетерохроник вояга етиши турли ёшдаги болаларнинг организми фаолият имконияларини белгилайди [24,26,33,44].

Замонавий илм-фанда ўсиш даври ва ривожланиши ҳамда уларнинг ёшдаги чегараларининг умумий таснифи мавжуд эмас. Болалар ва ўсмирлар физиологияси институти АПН СССР томонидан чақирилган Москвадаги (1965) ёш даври муаммолари бўйича симпозиум маълум даражада кенг тарқалган ёш даври тизимини таклиф этди. Бу тизим бўйича инсон ҳаёт тизимида вояга етиш куйидаги даврларга ажратилади:

Янги туғилган бола – 1-10 кун

Эмизикли даври – 10 кундан – 1 йилгача

Кичик боғча ёшидаги болалар – 1-3 ёш

Мактабгача бўлган ёшидаги болалар – 3-7 ёш

Кичик мактаб ёшидаги болалар – 7-11 ёш

Катта мактаб ёшидаги болалар – 11 – 17 ёш

Ҳар бир ёш даври ўзининг маълум хусусиятлари билан таърифланади. Бир даврдан бошқа даврга ўтиш шахсий ривожланишнинг синиш даври ёки танқидий давр деб белгиланади. Маълум даражада алоҳида ёш даврларининг давомийлиги ўзгаришларга дуч келади [27,33,36,45].

Болалар учун мўлжалланган дори воситалари орасида яхшиланган таъмга эга ичга қабул қилинадиган дори воситалари кенг тарқалган:

- Сироплар, суспензиялар, эмульсиялар, томчилар, гранулалар, таблеткалар, кукунлар, эриш учун брикетлар. Ректал дори воситалари:

- Суппозиториялар, микроклизмалар, ректал малҳам ва капсулалар шунингдек, қаттиқ турда микдорланган дори воситалари:

- таблеткалар (жумладан, ошқозонда эрийдиган, чайналадиган ва эрувчан дорилар), дражелар, капсулалар, шимиладиган дорилар, ғилофланган кукунлар ва б.Бошқалари, таминан 2-3% и инъексия шакли ва ташқи мақсадларда фойдаланиладиган дорилар:

- Малҳамлар, кремлар, пасталар, сепмалар, кулоқ томчилари ва б.

Болалар учун оғиз орқали қабул қилинадиган дориларни тайёрлаш, бошқа дори воситаларига нисбатан, тўлдирувчилар, таъм ва хид корригентлари, стабилизаторлар, солюбилизаторлар, эритувчилар ва бошқаларнинг дори препарати таркибида кўп миқдорда бўлишини талаб этади. Шунинг учун ичга қўлланиладиган педиатрик препаратларга мураккаб терапевтик система сифатида қараш керак, яъни ушбу система ўз ичига дори моддасининг танага сингиш тезлиги ва тўлиқлиги, таъсирнинг кучайиши ва синергияси, қондаги ушланиб туриш вақти, уларни тана аъзоларининг ёки тўқималарнинг белгиланган жойига етиб бориши, шунингдек организмдан чиқиш йўлларини ўз ичига олади. Дори воситаларининг болалар ошқозони ва ичакларига тезда сингиши хужайра мембраналари, фаол қон айланиши, туз кислоталари ва ферментларнинг кам миқдордаги таъсири билан изоҳланади. Дори воситаларининг болаларда ошқозондан сингиши пассив диффузия йўли билан амалга оширилади ва боланинг ёшига боғлиқ бўлган ҳолда ўзгарадиган ошқозон сувининг кислоталилигига боғлиқ. Бир ойгача бўлган болаларда ошқозон сувининг рНи тахминан 5,5 ни; бир ёшгача бўлган болаларда – 4,5; каттароқ ёшдаги болаларда – 3,0-2,5; катта ёшлиларда – 1,5-1,8 ни ташкил этади. Шунинг учун тадқиқотчиларнинг асосий эътибори яхшиланган таъмга эга ичга қўллаш учун дори воситаларини ишлаб чиқиш ва инъекцион дориларнинг ўрнини босувчи дори воситаларни яратишга қаратилган.

Болалар учун мўлжалланган дори воситаларини 3та асосий гуруҳга бўлиш мумкин:

1. Суюқ
2. Қаттиқ
3. Газ ҳолатида

Суюқ дори воситалари болалар учун ишлаб чиқариладиган дори воситаларининг 70% ни ташкил этади. Улар танага сингишнинг юқори тезлигини, миқдorni тенг тақсимланишини, қўллашда қулайлиги ва оддийлигини таъминлайди. Аммо, оғиз орқали юбориш учун мўлжалланган

суяқ дори воситаларда, даволашда баъзи мураккабликларга сабаб бўладиган дори воситасининг таъми ва ҳиди яққол намоён бўлади. Ёқимли таъм, ҳид ва дори воситасининг ташқи кўриниши боланинг асаб тизимига ва бутун организмга ижобий таъсир кўрсатади. Болалар тиббиётида “мазали” дори воситаларини яратиш корригирлаш йўли билан амалга оширилади [45,46,47,62,64].

Корригирлаш – таъмнинг аралашмасини, ҳид, сезиш, ташқи кўринишни корригирлаш, бу умумий қилиб моддаларнинг қабул қилиш деб номланади. Корригирлашни бир неча йўл билан амалга ошириш мумкин, уларнинг тан олингани ва самарали тури – корригент моддалардан фойдаланиш. Корригентлар:

- дори воситаларига ёқимли таъм, ҳид ва ранг бериши;
- дори воситаси билан яхши бирикиши, унинг фаоллигини, барқарорлигини ва устуворлигини пасайтирмаслиги;
- индифферент ёки организм учун фойдали бўлиши;
- рНнинг муайян соҳасида барқарор бўлиши, ёруғликка, оксидланиш ва қайтарилишга бардошли бўлиши керак.

Таъм – модданинг кимёвий, физик – кимёвий хусусиятлари, уни қабул қилиш шартлари ва организмнинг умумий ҳолат билан изоҳланадиган мураккаб ҳис этиш мажмуи. Мазали таъмга эга дориларни 73% болалар, унчалик ширин бўлмагани 38% ва нисбатан ширин бўлгани дори воситаларини 31% болалар ҳуш кўрадилар. Таъм сезгиларининг намоён бўлиши учун энг маъқул ҳарорат 30-35 °С. Бунда совуқ ва иссиқ ҳарорат таъм сезгиларининг пайдо бўлишини ва қабул қилинишини ёмонлаштиради. Тўртта асосий таъм гуруҳлари – нордон, ширин, шўр ва аччиқ – ҳарорат таъсири ва тактил рецепторлар таъсири билан тўлдирилади. Ҳар қандай таъм таъм билиш, сезиш, ҳарорат ва ҳид билиш сезгилари асосида умумий қабул қилиш сифатида юзага келади. Ёпишқоқлик хусусиятини ошириш йўли билан таъмни яхшилаш мумкин, бунинг ёрдамида макромолекулалар дори воситалари моддаларининг таъм рецепторлари билан бевосита алоқасига

тўсқинлик қилади. Бугунги кунгача, дори воситалари учун корригент сифатида консервантлар ва солюбилизаторлар сифатида қўлланиладиган сахарозадан фойдаланилган. Лекин, паст даражада ширинлик салоҳиятига эга бўлган ҳолда, у дори воситаларига кўп миқдорда қўшилади. Шундай қилиб, димедролнинг аччиқ таъмини яшириш учун сахароза унга нисбатан 50-100 баробар кўп миқдорда фойдаланиши зарур. Сахароза асосида сиропни қайнатиш вақтига кўра, унинг глюкоза ва фруктозаларга ажралиши амалга ошади. Фруктоза турғун бўлмаган бирикма, у оксидланиш ҳалқасининг кескин фураноз даврига эга, дори воситаларининг барқарорлигини сусайтирадиган, эритмаларга кўнғир ранг берадиган фурфурола, гумин моддалар ва бошқа бирикмаларга ажралиши мумкин [10,18,23,29,50].

Бугунги кунда, мамлакатимиз дорихоналарида корригентлар сифатида: фруктоза, мальтоза, лактоза, инвер шакар, лимон кислотаси, глицерин, сахароллардан фойдаланилади. Хориж мамлакатларида: индекси бўйича шакардан 30 баробар юқорида турадиган дульцин, сахарин, сорбитол, табиий ва сунъий асал, карбоксиметилцеллюлоза, маннитол, шунингдек сунъий ширинлаштирувчи цикломатларидан (циклогексил сульфамин кислоталарининг натрий ва калий тузлари) кенг фойдаланилади. Турли мевали сироплар: олчали, малинали, қорағат, апельсинли, какао сиропи ва бошқалар кенг кўламда фойдаланилади [4,17,31,48].

Шўр ва жуда ширин таъмни корригирлаш учун сиропларга турли хилдаги мевалар эссенсиялари, эфир ёғлари, цитрус ўсимликлари, ванилин ва бошқалар қўшилади. Ёғли дори воситалари таркибига, ёқимсиз ҳисларни яшириш учун сироплар, ёқимли таъм берувчи моддалар киритилади. Болалар учун мўлжалланган дори воситалари таркибига, юқорида санаб ўтилган корригентлардан ташқари, қуюлтирувчи моддалар: натрий альгинат, агар, агароид, пектинлар қўшилади.

Консервантлардан: этил спирти (0,75 дан 20% гача), бензой кислотаси ва натрий бензонат, бензалкония хлори ва бошқалар қўшилади. Ранг берувчилардан: амарант, тартразин, кармин, заъфар, индиго, қаротин,

смолали моддаларнинг пигментлари қўшилади. Кўпгина тадқиқотчилар болалар учун мўлжалланган дори воситаларининг маъқул ранги сифатида сариқ ва қизил рангнинг турли тусларини танлайдилар.

Болалар учун мўлжалланган дори воситаларида қўлланиладигн ёрдамчи моддалар безарар, табиий маҳсулотлардан тайёрланган бўлиши керак. Уларнинг миқдори асосланган, мақбул, керакли терапевтик самара ва барқарорликни таъминлай оладиган бўлиши керак [25,45,47,59,63].

3. Фармацевтик бозордаги болалар учун мўлжалланган дори препаратлари таҳлили

Тўқималарнинг сув билан аралашувидаги фарқи, нафас олиш тезлиги, юрак уриш ва бошқалар, дори воситаларининг, айниқса сувда эрувчи дори воситалари, катта ёшли инсонлар ва болалар организмда тарқалишининг бир хилда эмаслигига асос бўлади. Болалар организми, бундан ташқари, дори воситаларининг биотарқалишида муҳим ўрин эгаллаган фермент тизимларининг тўлиқ ривожланмагани ёки умуман мавжуд эмаслиги, дори воситаларининг танага сингиш ва чиқиш метаболизмларининг бошқа поғонадалиги билан изоҳланади. Болалар сульфаниламидларга жуда тасирчан, аллергия таъсирларга мойил бўлишади, оғриқ, жуда ёрқин чироқ ва аччиққа бардош бера олмайди.

Бола учун оғриқ- оғир нейро рухий жароҳат бўлиб, фармацевтик дори таъсирини камайтиришга сабаб бўлади. Болалар учун ишлаб чиқилган дори шаклларига бўлган талаблар: болалар учун дори шакли ёшини инobatга олган холда танланади; кўпгина дорилар ичга қабул қилиш учун ишлаб чиқилади, мактабгача бўлган болалар учун суюқ дори шакллари тавсия этилади (сироплар, эритмалар, суспензиялар, эликсирлар, чайиш учун суспензиялар, эмульсиялар, эрувчан таблеткалар, кейинчалик эритиш учун гранулалар, томчилар); мактабгача бўлган болалар учун кўрсатиб ўтилган дори шакллардан ташқари таблеткалар, драже, капсулалар, гранулалар, ректал дори шакллари ёш дозаларига мувофиқ ишлаб чиқилмоқда.

3 ёшгача бўлган болалар учун қандолот маҳсулотларини эслатувчи, ширин ва ёрқин бўялган таблетка ва драже сифат дориларни чиқармаслик керак. Янги чақалоқлар ва бир ёшдаги болалар учун барча дори шаклларни стерилланган ҳолда ишлаб чиқарилади. Микроорганизмларнинг миқдорий чегараларини ўз ичига олади ва НТХда кўрсатилади. Улар катталар учун биологик актив моддаларни миқдорий тузилмаси, ишлаб чиқиш шакли, ранги, қутиси ва бошқа параметрлари бўйича ўз хусусиятларига ва махсус белгиларига эга [11,19,24,27,44].

Педиатрик препаратлар яратишда асосан табиий маҳсулотлардан, фақат зарарсиз ерданчи моддалардан фойдаланилади. Уларнинг миқдори оптимал терапевтик натижа ва дориларни доимийлиги билан асосланади. Бўяш учун тиббиёт амалиётида рухсат берилган зарарсиз бўёқлардан фойдаланиш лозим. Корректирловчи моддалар дорининг активлиги ва самародорлигини камайтирмаган ҳолда ажойиб таъм ва хушбўйликни бериши лозим.

Айни дамда, болалар учун шамчалар, микроклизмалар, аэрозолар, ректиоллар, капсула ва суртмаларни ва бошқа ректал дори шаклларини кенроқ равишда ишлаб чиқиш зарур. Болалар учун мўлжалланган дори воситалар ичида таъми яхшиланган дори шакллари (сироплар, суспензиялар, эмулсиялар, томчилар, гранулалар, кукунлар ва эрутувчан брикетлар), ректал дори шакллари (суппозиторлар, микроклизмалар, ректал суртмалар ва капсулалар), шунингдек қаттиқ дори шакллари: таблеткалар (ошқозонда эрийдиган, чайналадиган, шимиладиган), драже, капсулалар, пастилкалар, қобиқдаги кукунлар ва бошқалар); (суртмалар, кремлар, пасталар, сепгичлар, кулоқ томчилари ва бошқалар.) кенг тарқалган.

Болалар учун дориларни кашф этиш бошқаларга нисбатан, кўшимчаларнинг юқори таркибини, таъм ва хид корригентини, консервантларни, стабилизаторларни, солюбилизаторларни талаб этади. Шунинг учун, ичга қабул қилинадиган, болалар дори воситаларини терапевтик кўрикдан ўтказиш лозим, дори моддаларни сўрилиш тезлигини

белгиловчи компонентлар синергизм ва потенциялаш, қонда ушланиб турувчи вақти, хужайра ва органларга етиб бориши, ҳамда организмдан чиқиб кетиши билан тарифланади.

Болалар ошқозонида дорининг сўрилиши пассив диффузия йўли билан кечади ва бу ўт суюқлигини кислоталигига, ёшга ҳам боғлиқ. Бир ойгача бўлган болаларда ўт суюқлигининг муҳити рН 5,8, бир ёшгача бўлган болаларда-4,5, катта болаларда-3,0-2,5, катталарда 1,5-2,5 ташкил этади. Шунинг учун, тадқиқотларнинг асосий мақсади, махсус яхшиланган таъмга эга, ичга қўллаш учун дори воситаларни ишлаб чиқаришга ва инъекцияларнинг аналогини, дори шакллари яратишга қаратилган.

Дориларнинг ҳушбой хиди, таъми ва ташқи кўриниши, боланинг асаб системасига ва бутун организмга яхши таъсир кўрсатади. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, сахарозани катта миқдорда киритиш, айрим ҳолларда таъсир этувчи моддаларни сўрилишини ва активлигини пасайтиришига олиб келади, базида захарланишни (нитрофуранлар) оширади. Қандли диабет ва диатезда қўллаш мумкин эмас [8,11,28,36,45].

Болаларга дори шакллари кашф этаётганда: асосан табиий маҳсулотлардан ва фақатгина зарарсиз ёрдамчи моддалардан фойдаланилади. Бўяш учун тиббиёт амалиётида руҳсат берилган зарарсиз, табиий бўёқлардан фойдаланиш лозим. Корригент моддалар дорининг активлиги ва самародорлигини камайтирмаган ҳолда ажойиб таъм ва хушбойликни кўшиши лозим.

Корригентлар дориларга, ажойиб таъм, хид ва ранг беришлари; дорилар билан яхши аралашилари ва уларнинг активлигини, самародорлигини, барқарорлигини туширмаган ҳолда, организмга индифферент ва фойдали моддалар бўлиб, маълум бир рН барқарор, ёруғликка, оксидланиш ва қайтарилишга чидамли бўлиши лозим. Дори таркибидаги суюқлик хажми,унча катта бўлмаслиги лозим-2,5-10 мл, яни минимал даволаш курси учун етарли миқдорда бўлиши керак.

Болалар учун дражелар ва таблеткалар ишлаб чиқилганда, кичик ўлчамга риоя қилиш керак (3-4 мм диаметридан ва бундан паст) озроқ ботик, юмолоқ шаклга эга бўлиш лозим. Айни дамда фармацияда, корригент сифатида фруктоза, малтоза, лактоза, инверт шакар, лимон кислотаси, глицерин, сахарол (ГНЦЛС ишлаб чиқилган), дульцин, сахарин, сорбитол, табиий ва суъний асал, карбоксиметилцеллюлоза, манитол, кенг қўлланилади шунингдек, суъний шакарлар цикломатлар (циклогексил сулфамин кислотасининг натрий ва калий тузлари), ширинлик индекси бўйича 30 мартага шакарни ортда қолдиради. Болалар амалиётида фавқулотдаги ичга қўллаш учун дори шакли сироплар хисобланади.

Педиатрияда қўлланиладиган одатий сироплар шакарнинг концентрацияланган эритмаси хисобланади, унга керакли ароматизатор ва дори воситалар қўшилади. Сироплар асосини, сахароза ва кўпатомли спиртларнинг эритмалари ташкил этади. Унинг таркибига (10% гача) этанол, дори воситаларга ва ароматизаторларга зрутувчи сифатида ҳам кириши мумкин. Микроорганизмлар усишини бартараф қилиш мақсадида сироп таркибига консервантлар қўшилади [21,33,40,46].

Болалар Дори Шакллари қутиси эстетик безатилган бўлиши керак. Қутининг ўнг тарафдаги бурчагига ажратувчи асиметрик 5 япрокли гул тимсоли ва тагига “Болалар учун” ёзуви қўйилади. Айни дамда, миллий фармацевтика соноати бошқа хорижий мамлакатлардан, болалар дори воситаларини ишлаб чиқариш бўйича ортда қолмоқда. Болалар Дори Шаклларининг асосий массаси чет элда сироп, эликсир, микстура, шамча, томчи, суспензия ва камдан кам ҳолларда гранула ва таблетка турида ишлаб чиқарилади.

Миллий фармацевтика саноати болалар дори шаклларини таблетка ва гранулалар турида ишлаб чиқилганини афзал деб билади.

Охирги икки ўн йиллик ичида Давлат дори воситаларининг илмий маркази (Харков) томонидан педиатрияда қўлланиши мумкин бўлган 50 та янги дори воситалар кашф этилган [42,45,47,61,64].

4. Фармацевтика амалиётида қўлланиладиган ёрдамчи моддалар

Педиатрик препаратлар учун қўлланиладиган ёрдамчи моддалар, зарарсиз бўлиши, асосан табиий махсулотлардан ташкил топган бўлиши керак. Уларнинг миқдори асосланган бўлиши, оптимал терапевтик таъсирга эга бўлиши, самарали бўлиши лозим.

Ёрдамчи воситаларга бўлган талаблар

- Кимевий барқарор бўлиши лозим

- Бемор организмига ножўя таъсир ўтказиши керак эмас, ҳамда дорилар сифатига, сақланишига ахамият бериш керак.

Қўшимчаларни дориларга махсус массасини олиш учун қўшишади.

Боғловчи моддалар. Дори моддаларнинг кўпи бирикма ҳосил қилади ва таблетка тайёрлаш учун юқори босим талаб этади ва таблетка машиналарни ишдан чиқариб сифатсиз дори олинишига сабаб бўлади. Мураккаб кукунларни боғловчи моддалар ёрдамида прессланганда муҳим ахамият касб этади. Таблетка машинасининг иш жараёнида улар бўлиниб кетиши мумкин ва оқибатда таркиби ҳар хил бўлган индигриентлар олинади. Сувни ҳар бир кукунга хос массани грануляциясини тامينлайди [18,29,40,60].

Этил спиртидан гигроскопик кукунларни гранулалашда фойдаланилади, кўпгина ҳолларда масса таркибига қуруқ экстрактлар кирса ва ўсимлик хомошёсидан бўлса- бу моддалар сув билан ёпишқоқ, кўчувчи, ёмон грануляцияланган массага келади. Қўлланилаётган спиртни қанча концентратияси юқори бўлса, кукун гигроскопиклиги шунча ошади. Спирт ва сув билан ҳосил бўлувчи кукунлар бўлинувчан, ВМС эритмасини қўллашади, бу механизм таъсири Борзунов. Е. Е томонидан ўрнатилган ва назарий тасдиқланган. Айни дамда юқори молекуляр моддаларнинг боғловчи хусусияти, нафақат концентратияси ва ёпишқоқлигига боғлиқ, балки молекуланинг ҳажмига ҳам боғлиқ [12,22,29,60].

Говакловчи моддалар. Дори воситаларини прессланганда дори говаклиги камаяди ва дори ичига кириши қийинлашади. Яхши тарқалиши ва

эришиш учун парчалайдиган моддалар қўлланилади, суюқ мухитда дорини механик парчаланиши чиқиб кетишини тامينлайди. Сувдаги дори таркибидаги хамиртуришлар, агар препарат эрувчан бўлмаса ва сақланаётканда қаттиқлашса, таркибга қўшилади. Хамиртуриш воситаси ўрнида қўлланилаган натрий гидрокарбонат лимон ёки вино кислотаси билан биргаликта таъсир эттирилганда нам мухитда дори таркибига тўғри ва тартиб билан кичик гранулалар билан киритиш лозим. Ғовакловчи модданинг самараси таъсирини 3 йўл билан аниқлаш мумкин:

- Ютилиш тезлиги ва порошок ҳолатидаги ютилган сувни миқдорини аниқлаш
- Хар хил концентрацияли юмшоқ моддаларни дорида парчаланиш вақти.
- Бориш тезлиги ва сувнинг максимал хажмининг эрувчанлиги юқори тезликдаги фотосъёмка орқали микроскоп остида аниқланади.

Ғовакловчи моддалар, суюқлик таъсирида дориларни майда бўлакчаларга парчаланишини тامينлаб беради, натижада заррачаларни тезкор катта бўлиши содир бўлади, бу уларни бўшалишига ва таъсир этаёткан моддани сўрилишига олиб келади [12,22,29,60].

Антифрикцион моддалар. Дори ишлаб чиқаришда яхши оқимдаги гранулаларни воронка ва бункер ёрдамида олиш муаммо хисобланади. Олинган гранулалар ва кукун ҳолатидагилар, ғадир-будур теккисиликка эга, бу уларни воронкага сўрилишига ва матрица қобиғига киришига ҳалақит беради. Ундан ташқари матрицаларга гранулалар ёпишиб қолиши мумкин. Бу нохуш ҳолатни камайтириш ва олдини олиш учун антифракцион моддалар қўлланилади, булар суртма ёки сирпанадиган гуруҳини ташкил этади. Сирпанадиган моддалар заррачаларни (гранулаларни юқори қисмида сўрилади, бу уларни ғадир-будурлигини бартараф этади ва камайтиради.) Думалоқ шаклга эга бўлган зарралар сирпаниш самарасига кўпроқ эга [9,18,20,29].

Контакт участкадаги суртма моддалар нафақат ишқаланишни камайтиради, шу билан бирга зарраларни бузилишини енгиллаштиради, сўрилишини пасайтиради, уларни мустаҳкамлиги туфайли кичкина тешикларга ўтади. Суртма моддаларни вазифаси гранулалалар ва матрица деворлари орасидаги ишқаланишни босиб ўтиш прессланган дорини матрица деворидан пастки пуанцон билан итариб чиқариш. Талк –бу пластинкали силикатларни намоён қилувчи тури. Уни асосида зич бўлган гексаганал кутиларни зич қатламлари ётади. Бу қатламлар ўзаро вандер валс қолдиқ кучлари билан боғланган, кичик бўлган кимёвий боғланиш. Шу хусусиятга асосан юқори зарраларни дисперслиги туфайли улар бузилиш ва яхши сирпаниш хусусиятига эга [12,22,29].

Корригентлар. Корригент моддалар уларни мазаси ранги ва хидини яхшилаш мақсадида дори таркибига қўшилади.

Ранг берувчи моддалар дорини товар кўринишига келтириб сотиш учун қўшилади, шунингдек терапевтик гуруҳни аниқлаш мақсадида доривор моддалардан, масалан: захарли ва уйку дорилар.

Бундан ташқари баъзи бир ранг берувчилар стабилизатор ўрнида доривор моддаларда ишлатилади.

Фармацевтика технологиясида корригентлар ишлатилишига қараб гуруҳларга тақсимланади.

- Минерал пигментлар (титан диоксид, темир оксид) майда кукунли порошок ҳолатида ишлатилади.
- Табиатдан келиб чиққан бўёқлар (хлорофил каротиноид) бази бир камчиликларга эга. Ранг бериши паст, оксидланиши ва қайтарилиши ёруғликка нисбатан паст.

Фармацевтика ишлаб чиқаришда синтетик бўёқлар: индиги-кармин, тартерозин, тропиолин 00, қизил кислота 2 С ва бошқалар кенг қўлланилмоқда.

Сахароза асосида бўлган материаллар- руберозум, флавоорозум, церулезум профессор Б.Г. Яснитский томонидан ГНЦЛС да ишлаб чиқилган.

Маълумки, камалак спектри 7 хил рангдан иборат, бу ранглар юқори тартиб билан жойлаштирилган: қизил, пушти, сарик, яшил, хаворанг, кўк, сиёх ранг. Яхши ранг олиш мақсадида нишонга олиб ёнида турган 2 хил рангни қилиш диаграмма кўринишида намоён бўлади. Масалан: яшил рангни олиш учун сарик ва ҳаво ранг буёқлар аралаштирилади [10,18,21,30].

Ёрдамчи моддаларни дориларга таъсири

Бирорта фармацевтик омил препаратга ёрдамчи моддалар каби муҳим ва кучли таъсири остида таъсир кўрсата олмайди. Биофармацевтик тадқиқотларгача бўлган даврда дориларга ёрдамчи моддалар индифферент тўлдирувчилар ва шакл берувчиларисиз қўшиш талабга жавоб берадиган дори шаклларни мумкин эмас. Одатда ёрдамчи танлашда тоза технологик хоссалари ва камдан кам хоссаларда оддий экологик томони ҳақида айтилади.

Уларни қўллашда фармацевтик индифферентлиги, дори моддасининг технологик хоссаларининг мослиги ва ҳамёнбоплигини исботлаш талаб қилинади[10,14,20,23].

Замонавий илмий фармация олдинги тушунчадан, яни ёрдамчи моддалар индифферент шакл берувчи деган гипотезани инкор этишди. Улар ўзлари кимёвий ва физик хусусиятларга эга, доривор модданинг табиатиға тобелигини олиш шароити ва дори формасини сақлашни биологик таъсир этувчи моддалар билан ўзаро мураккаб таъсирлашиши, ташқи муҳит омиллар таъсири. (масалан: тўқима орасидаги суюқлик, ошқозон ички тракт таркибидаги)

Шунингдек, ҳар дуч келган ёрдамчи модда индифферент хисобланмайди, улар ҳар хил шароитда, тажрибада доривор модданинг тизимиға таъсир қилади- у макроорганизмлардир.

Биофармация талаб қиладики, ҳар қандай ёрдамчи моддаларни ишлатишда уларни нафақат физик кимёвий хусусиятлари, балки дори шаклини фармакокинетикаға таъсири, у орқали доривор модданинг

терапевтик самараси инобатга олинади, ҳар бир ёрдамчи моддаларни қўллаш илмий изланишларни талаб қилади, чунки у препаратни доимий сифатини таъминлаб беради, биологик имкониятларни максимал ва фармакологик спектрига таъсирини изохлаб беради [16,25,30,52,54].

Асоссиз қўлланилган ёрдамчи моддалар препаратни дори таъсирини пасайишига олиб келади. Бу нарса дори моддаларини ўзаро таъсири натижасида, препаратларни таёрлаш жараёнида юзага келади, беморга дори берилганда ёки дори шаклидан билинади. Бундай таъсирлар асосида, таъсир этувчи моддаларнинг сўрилишини тезлаштирадиган комплекс ҳосил қилиш ва адсорбция ходисалари негиз бўла олади.

Ёрдамчи моддалар дори ишлаб чиқаришда дорига баъзи бир технологик хусусиятлар бериш имкониятига эга. Дозани аниқ таъминлаш, механик мустаҳкамлик, дориларни сақлашда уларни парчаланиши ва тикланиш шулар жумласидандир [10,14,20,23,53].

Таблетка технологиясида асосий эътибор, дозани танлашга, ёрдамчи моддаларларнинг концентратиясига, миқдорида қаратилади. Таблеткаланаёткан моддаларга керакли боғ кучига эришиш учун боғловчи моддаларни қўшилади, бу зарраларнинг контакт юзасини оширади. Боғловчи моддаларни вазифасини ҳар хил моддалар амалга ошириши мумкин [12,22,29,53,60,66].

Боғловчи сифатида турли моддалар қўлланилиши мумкин. Сувни қўллаб мақсадларда яъни кукунсимон моддаларни оддий намлашда нормал гранулалар ҳосил бўлишига ёрдам беради.

Этил спиртидан гигроскопик кукунларни гранулалашда фойдаланилади, кўпгина ҳолларда масса таркибига қуруқ эстрактлар кирса ва ўсимлик хомашёсидан бўлса- бу моддалар сув билан ёпишқоқ, қўчувчи, ёмон гранулларган массага келади. Қўлланилаётган спиртни концентратияси юқори бўлса, кукун гигроскопиклиги ошади. Спирт ва сув билан ҳосил булғувчи кукунлар бўлинувчан, ВМС эритмасини қўллашади, бу механизм таъсири Борзунов. Е. Е томонидан ўрнатилган ва назарий тасдиқланган. Айни дамда

юқори молекуляр моддаларнинг боғловчи хусусияти, нафақат концентрацияси ва ёпишқоқлигига боғлиқ, балки молекуланинг қийматига ҳам боғлиқ [16,25,30,52,64].

5. Калций канали блокаторлари – дифенилпиперазин хосилаларининг амалиётда қўлланилиши

Калций каналининг блокаторлари ёки калцийнинг антагонистлари замонавий тиббиётда кенг қўлланади. Ушбу препаратлар мембрана хужайраларида потенциалхтиёрий-L (секин) калций каналлари билан боғланиш хусусиятига эга, бу билан бирга калций ионлари ички хужайра томон келиб тушади. Мазкур каналлар юрак мускулида, юракнинг ўтказувчи тизимида қон томир деворлардаги силлиқ мускулларда жойлашган бўлиб кардиологияда ККБ дан фойдаланиш кўпгина афзалликларни яратади. Бундан ташқари "секин" калций каналлари бронхларнинг, ошқозон ичак трактининг, сийдик йўллариининг, бачадон, шунингдек, тромбоцитларнинг силлиқ мускулларида бўлади [6,34,38,48,56,62].

Калций ионлари хужайрага тушиб алмашинув жараёнларини активлаштиради, кислород истеъмолини кучайтиради, мускуллар қисқаришини юзага келтиради, қўзғалиш ва ўтказувчанликни оширади. ККБ бу жараёнларни пасайтиради. Кардеогемодинамика соҳасидаги дори воситаларининг муҳим фармакологик тасирларини санаб ўтамиз:

- Қон томирларининг силлиқ мускулларининг кенгайиши, АБ туширишига сабаб бўлади, юрак юқуни камайтиради, микроциркуляцияни, коронар ва церебрал қон оқишини яхшилайдди, кичик қон айланиш системасида босимни туширади; ККБ нинг гипотензия ва антиангинал таъсири бу билан боғлиқ;
- Миокард қисқаришининг камайиши, АБ пасайиши ва юракни кислородга тўйиниши камаяди; бу тасирлар гипотензив ва антиангинал тасирларга шунингдек зарур;

- Натрия реобсорбциясининг пасайиши натижасида диуретик таъсири (АБ пасайишида иштирок этади);
- Ички органларнинг мускулларини кенгайтиши (спазмолитик таъсир);
- Синус тугунининг хужайралари автоматизмини секинлаштири, бўлмачалардаги экотопик тўпланишнинг қисқариши, импульсларни аривентрикуляр тугун бўйлаб ўтказиш (антиаритмик таъсир);
- Рейно синдромини даволаш учун тромбоцитлар агрегациясини тормозланиши ва қоннинг реологик хусусиятларини яхшилаш жуда муҳим [38,48,56,62].

Кальций каналининг блокаторларининг асосий гуруҳлари. Ҳар бир ККБ хусусиятлари бир хил эмас. Ушбу воситалар 4 та асосий гуруҳга бўлинади ва улар гемадинамика таъсири билан бир биридан фарқ қилади. Бу гуруҳлар ичида I-II авлод препаратлари ажралади. Охириларининг таъсир муддати кўпроқ (уларни 1 кунда 1-2 маротаба қабул қилинади), улар ҳар хил органларга алоҳида таъсир кўрсатади ва камроқ ножўя таъсирларига эга [38,48,62].

Фенилалкиламининг ҳосилалари (верапамила гуруҳи). Мазкур гуруҳнинг препаратларида юракнинг ўтказувчи тизимига таъсири жуда кучли ривожланган, айнан синус тугунига, хужайра мембранасининг деполиризацияси кальций ионининг киришига боғлиқ ва бўлмача, қоринча тугуни потенциали ривожланиш учун кальций ва натрий ионларни аҳамияти бор. Улар деярли қоринчаларнинг ўтказиш системасига таъсир кўрсатмайди, деполиризация натрий ионларини кириши билан таърифланади. Мазкур гуруҳнинг ККБ миокарднинг қисқаришини ажратиб қамайтиради, томирларга таъсири бўлса анча сустроқ намоён бўлади [7,19,26,38,48].

Бензотиазепининг ҳосилалари (дилтеазема гуруҳи). Бу препаратлар тахминан бир хил равишда юрак ва қон томирларига таъсир этади, лекин нифодипин гуруҳидан озроқ кучсизроқ.

Дифенилтиперазина ҳосилалари (циннаризин гуруҳи). Мазкур гуруҳнинг препаратлари терапевтик дозаларда бош мия қон томирларига

кенгайиши учун таъсир кўрсатади, шунинг учун бош миянинг қон айланиши бузилганда, бош оғриқларида, вестибуляр бузилишларда қўлланилади.

ККБ бошқа қон томирларга, ҳамда юракка ҳеч қандай клиник таъсирга эга эмас [19,26,38,56,62].

ККБ нинг бошқа гуруҳлар кардиоваскуляр препаратлар билан таққослаганда фармакологик хусусиятлари бўйича уларнинг афзалликлари:

- ККБ – метаболик нейтрал углеводлар, липидлар, сийдик кислотаси алмашинувига β -адреноблокатор, тиазидлар диуретиклардан фарқли равишда ёмон таъсир этади;
- Буйракнинг айириш фаолиятини яхшилайдди, диабетик нефропатияда протунурияни камайтиради (айниқса верапамил, дилтиазем);
- Бронхларнинг тонусини оширмайдди, (β -адреноблокаторлардан фарқли равишда) артериал гипертензия билан бронхит касалликларида тавсия этилади;
- Жисмоний ақлий ва жинсий фаолиятни сусайтирмайдди;
- резерпин, клофелин препаратларига ўхшаб рухий депрессияни келтириб чиқармайдди, аксинча антидепрессант таъсирини кўрсатади;
- чап қоринчадаги гипертрофияни камайтиради (фақат II авлод гуруҳларини дигидропиридин, фенилалкиламин, бензотиазепин);
- Ёши катта пациентлар яхши қабул қиладилар
- Беморлар ҳаёт мазмунини яхшилайдди[26,38,43,56,63].

ККБ қўлланилиши бўйича :

- Гипертония ва симптоматик артериал гипертензия.

Нифидипин гипертония фалажларида (1таблетка тил тагига қўйилади) тавсия этилади; одатда АБ 10 дақиқадан сўнг 10-12% тушади, ярим соат кейин- тахминан 20%.

- Бош миянинг қон айланишини оғир бузилганда (дигидропиридин ҳосилалар тавсия этилади; номотоп субарахноид қон қуйилиш жараёнида керак бўладиган дори воситаси ҳисобланади)

Бу ерда нафақат томирларни кенгайтириш таъсири ахамиятга эга, церебрал гемодинамикани яхшиланиши ҳам. Оғир церебрал ишемияда ККБ мия тўқимасига яхши киради ва нерв хужайраларига калций ионларини киришини чеклаши нейронлар нобут бўлишига калцийдан ихтиёрий механизмлар блокланади (апоптоз ҳолати деб номланади). Бунда ККБ нинг нейпротектив таъсири намоён бўлади.

Бундан ташқари, кўрсатмаларга сурункали цереброваскуляр етишмовчилик, дискулятор энцефалопатия, вистibuляр жарохатлар, транспортда чайқалишлар, бош оғриғи киради. Ушбу касалликларда циннаризин, флунаризин қўлланилади.

ККБ қўллаш соҳаси кардиология ва ангионеврология билан чегараланмайди. Ушбу препаратларни бошқа янада торроқ қўллаш усуллари бор. Улар қаторига совуқ бронхоспазма амалиёти, шунингдек дудуқланишни даволашда, кўрилайётган препаратлар диафрагманинг қисқаришини олдини олади.

Циннаризин (стугерон) антигистамин хусусиятига ҳам эга ва аллергия реакцияларда қичишишларда ҳам қўлланилади.

Шуни этиб ўтиш керакки, сўнгги пайтларда ККБ психотроп хусусиятлари билан Альцгеймер кассалигини даволашда, Генгтингтона хорейсида, кариялардаги онгпастликда, алкоголизмда ҳам фойдаланилади [19,38,43,44,64].

ККБ парантерал ва тил остига, ичга киритиш ҳам мумкин. Деярли барча ККБ нинг (90 %) ошқозон ости безидан яхши ва тез сўрилади, лекин биринчи жигар бўйлаб ўтканда парчаланади, бу пресистем элиминация деб номланади.

Препаратлар асосий қисмининг биосамадарлиги – 35%, шунинг учун оғиз орқали юбориш дозаси парантерал юбориш дозасидан кўра 4-5 мартага юқорироқ бўлиши лозим [19,44,49,56,57].

II-БОБ. МАТЕРИАЛЛАР ВА ТАҲЛИЛ УСУЛЛАРИ

1.Ингредиентлар тавсифи

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

Хом ашёнинг хоссаларидан келиб чиқиб ҳам таркиб танланади ва технологик жараён яратилади, яъни капсула тўлдириш учун масса олиш усули танлаб олинади.

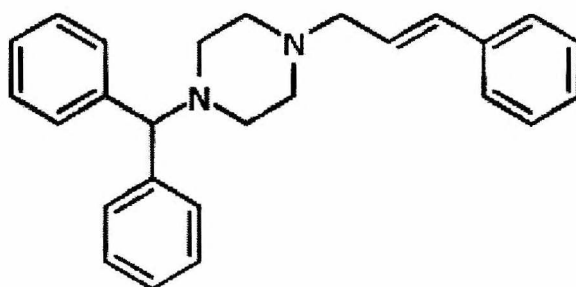
Циннаризин

Cinnarizinum

— дори модда, дифенилпиперазина ҳосиласи. Ёнлама занжир структураси бўйича урапидилга ўхшаш томонлари бор. Қон томирларини кенгайтирувчи хусусиятга эга (асосан бош мия томирларига). Артериаль қон босимига деярли таъсир кўрсатмасдан антигистамин фаоллигига эга, вестибуляр аппаратни кўзгалувчанлигини камайтиради, симпатик нерв тизимини тонус пасайтиради.

Циннаризин

1- (дифенилметил) - 4 - (3-фенил-2-пропенил) пиперазин



Оқ ёки оқ крем сифат кристаллик, ҳидсиз кукун. Хлороформда осон эрийди, эфирда қисман, 95% спиртда кам эрийди, сувда эрмайди.

Суюқланиш ҳарорати 117 дан 121°C (препарат ишлатишдан олдин икки соат давомида 80°C ҳароратда қисма қуритилади).

Циннаризин хужайра мембраналари орқали кальций ионларини ташилиш жараёнларини бостиради ва қон томирларини кенгайишига олиб келади, мувозанат марказининг қўзғалувчанлигини камайтиради, кислородни йўқлигига хужайраларнинг чидамлилигини оширади.

3. Қўлланилган ёрдамчи моддалар

Юкоридагилар билан бирга капсула олишда қўлланиладиган ёрдамчи моддаларни тўғри танлаш ҳам сифатли капсулалар олишнинг асосий омилларидан биридир. Ёрдамчи моддалардан бугунги кунда амалда кенг кулланилаётган ва топилиши осон ёрдамчи моддалардан фойдаланиш ишлаб чиқариш рентабеллигини оширади.

Дори турларини тайёрлашда ишлатиладиган барча ёрдамчи моддалар, уларнинг кимёвий, физик ва бошқа томонлардан бетараф бўлишига қарамасдан, биофармацевтик нуқтаи назардан бефарқ деб бўлмайди. Улар маълум даражада дори моддаларнинг ажралиб чиқиш ва сўрилиш тезлигига таъсир кўрсатиб, дориларнинг таъсир кучини оширади ёки сусайтиради. Капсулалар - цилиндр шаклли, икки томони ярим сферик тузилишли бўлиб, икки қисмдан: корпус ва қопқоқдан иборат. Ҳар икки қисм бир-бирига бўшлиқ ҳосил қилмасдан, осон кийилган.

Капсулалар махсус корпус ва қопқоқни бир-бирига мустаҳкам кийилишини таъминловчи ушлагичлардан иборат. Шунинг учун дори турини тайёрлашда танлаб олинadиган ёрдамчи моддалар ҳар бир дори модда учун ўзига ҳос бўлмоғи мақсадга мувофиқ.

Ассосиз равишда танлаб олинган ёрдамчи моддалар дори таъсирини камайтириб гина қолмай, умуман йўққа чиқариши мумкин. Таъсир қилувчи

модда билан ёрдамчи моддалар ўзаро бирикиб, комплекс бирикма ҳосил қилиши, адсорбцияланиши натижасида сўрилиш тезлиги кескин ўзгариши мумкин. Адабиётларда ёрдамчи моддаларнинг биофармацияга таъсирини кўрсатадиган илмий ишлар кўп.

Ёрдамчи моддалар фармацевтик амалиётда сифатли тайёр маҳсулот олиш мақсадида ишлатилади.

Биз олиб борган экспериментальных тадқиқотларимизда циннаризин хом ашёси билан биргаликда меъёрий ҳужжат талабларига жавоб берадиган қуйидаги ёрдамчи моддалардан фойдаланиб таблетка ва капсула дори турини яратдик:

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

4. Қўлланилган асбоб ва ускуналар

Таблетка ва капсула дори препаратларини яратишда бир катор асбоб-ускуналар қўлланилиб, уларни тўғри танлаш тайёр маҳсулот сифатига тўла ўз таъсирини кўрсатади.

Ушбу бўлимда биз ўзимиз қўллаган асбоб-ускуналар рўйхатини ҳам келтирдик.

Экспериментлар ўтказишда биз қуйидаги ускуна ва дастгоҳлардан фойдаландик:

Оптик микроскоп - LEITZ «Biomed»

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

Кукунлар сочилувчанлигини аниқловчи асбобдастгоҳ - ВП-12-ТУ

Элаклар тўплами ва «ЭРВЕКА» фирмасининг тебранувчи асбоби

Сочилма зичликни аниқловчи асбоб - 545 АК-3

Қолдиқ намликни ўлчовчи асбоб- «Кетт» (Япония)

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

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

Синишга бўлган қаттиқликни аниқловчи асбоб- «Эрвека» асбоби

Сочилувчан массани зичлаштирувчи асбоб - АК-3 тури УПО-42-25 ГОСТ 162640-85

Спектрофотометр СФ-46

Термостат ТС-80М-2

Қуритувчи жавон

Таблетка машинаси- «Эрвека» ва бошқа лаборатория асбоб ва ускуналари.

4.Таҳлил усуллари

Дори турларини яратишда албатта дастлабки хом ашё субстанцияларнинг физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш муҳим аҳамиятга эга. Улар ўз навбатида препаратни олиш технологик жараёнини ва таркиб танлашда дарак берувчи хисобланади. Хом ашёнинг хоссаларидан келиб чиқиб ҳам таркиб танланади ва технологик жараён яратилади, яъни капсула тўлдириш учун масса олиш усули танлаб олинади.

Илмий тадқиқотларда адабиётларда ва меъёрий техник ҳужжатларда келтирилган усуллардан фойдаланилди. Таблетка ва капсулла олиш технологиясини ишлаб чиқиш мақсадида технологик хоссалардан қуйидагилар ўрганилди: заррача ўлчами ва шакли, ғоваклиги, фракцион таркиби, сочилувчанлиги, сочилма зичлиги, қолдиқ намлиги, прессланувчанлиги, зичланиш коэффиценти ва бошқ. Экспериментлар II-бобнинг 2,3 бўлимларда келтирилган усуллар ва асбоб ускуналарда ўрганилди.

Сочилувчанлик сочилувчан материалларни тавсифловчи тебранма ҳаракатли асбоб ВП-12А да ўрганилди. Шунингдек ВП-12А асбобида эркин тушиш бурчаги ҳам аниқланди. Қолдиқ намлик япон фирмасининг «Kett» номли ускунасида аниқланди. Прессланувчанликни аниқлаш учун матрица ва пуансонлардан фойдаландик. Сочилма зичликни аниқлашда Мариуполь корхонасининг 545Р-АК-3 асбобидан фойдаландик.

Кукун зичлигини пикнометр ёрдамида ўлчадик.

Фракцион таркибни тешиклари турли ўлчамли элаклар тўплами ёрдамида аниқладик. Сочилма зичликни аниқлаш учун хом ашёни цилиндрик идишга эркин тўкиб аниқлади. Бунда идиш ҳажми 200 см^3 ва баландлиги 80 мм бўлганидан фойдаландик. Ортиқча кукунни тўқдик ва тўла идиш 0,1г аниқликда техник тарозида тортдик.

Тавсия этаётган дори препаратларимизни турғунлигини табиий усулда ва тезлаштирилган усулда ўргандик. Тезлаштирилган усулда И 42-2-82 инструкциясидан фойдаландик.

Эрувчанлик тестини “Айланма кажава” асбобидан фойдаланиб олиб бордик. Тавсия этаётган препаратлар таркибидаги биофаол моддаларнинг миқдорини спектрофотометрик усулда аниқладик.

Тавсия этаётган препаратларнинг биофармацевтик тадқиқотлари *in vitro* усулида ўрганилди.

III - БОБ. АСОСИЙ ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ

1. N06B гуруҳидаги дори препаратларининг маҳаллий фармацевтик бозоридаги сегмент ҳолатини мониторинги

Ўзбекистон Республикасининг дори-дармон сиёсатига кўра ишлаб чиқариш ҳажми тез суръатлар билан ўсмоқда. Ўзбекистон Республикаси Президентининг “Фармацевтик соҳадаги корхоналарни 2011-йилгача техник ва технологик қайта қуролланиш, модернизация қилиш дастури ҳақида”ги 2007 йил 19 ноябрдаги 731-қарори ҳам фармацевтик соҳада дори препаратларни маҳаллийлаштиришни кўпайтиришга замин яратади.

N06B гуруҳ препаратлари— бу амалда безарар ва самарали дори бўлиб, миёда қон алмашинув жараёнини тезлаштиради, нерв хужайраларидан қон ўтишини яхшилайти, хотира ёмонлашганда жуда яхши ёрдам беради, бунда бошқа психостимуляр моддалар каби ўрганиб қолиш каби ножужа таъсирлари кузатилмайди, бундан ташқари алкоголизм ёки наркоманиядан миёнинг ишлаши бузилиб соғайган беморларда ҳам миёнинг ишлашини нормаллаштиради.

Бугунги кунда Ўзбекистон фармацевтик ишлаб чиқарувчи корхоналар томонидан бу дори турларининг ўн уч хил дори шакли яъни таблетка, капсула ва инъекцион дори шакллари ишлаб чиқарилади.

Бу кўрсаткичлар шуни кўрсатадики, циннаризин асосидаги ноотроп дори шакллари орасида болалар амалиётда кенг қўлланилишига қарамасдан бирорта фирма томонидан у ишлаб чиқарилмас экан.

Қуйидаги 1-жадвалда ушбу гуруҳга кирадиган дори турларининг Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорининг маркетинг таҳлили натижалари келтирилди.

Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорида ноотроп препаратларининг умумий ассортиментида N06B гуруҳидаги ноотроп препаратлари ичида 13 та таъсир этувчи моддалар бўлиб, яна циннаризин

асосидаги дорилар мавжуд бўлиб, у аралаш дори препаратлари таркибига киради. Яъни ҳаммаси бўлиб бу гуруҳ препаратлари 14тани ташкил этади.

1-жадвал

**N06B гуруҳидаги дори препаратларининг маҳаллий фармацевтика
бозоридаги маркетинг тавсифи**

№ п/п	ХНН ¹⁾	Т Н ²	ДП ри ³⁾	Маҳалл.		Ҳорижий	
				миқ-дор	%	м-дор	%
	N – НЕРВ ТИЗИМИ						
	N06 – Психоаналептиklar						
	N06B – Психостимуляторлар ва ноотроп препаратлар						
	N06BC –ксантинҳосиласидагилар						
1. 1.1.	Кофеин	2	84474	-	-	84474	100
	Жами	2	84474	-	-	84474	100
	N06BX –Бошқа психостимуляторлар ва ноотроп препаратлар						
2. 2.1	Цитиколин	15	306288	66549	22	239739	78
3. 3.1	Пирацетам	3	1512559	433584	28,6	1078975	71,4
4. 4.1	Пептидли комплекс	3	194609	-	-	194609	100
5. 5.1	Гопантен кислота	2	145695	-	-	145695	100
6. 6.1	Винпоцетин	3	185844	37814	20,4	148030	79,6
7. 7.1	Фенибут	1	302115	-	-	302115	100
8. 8.1	Фенотропил	1	3408	-	-	3408	100
9. 9.1	Пиритинол	1	4771	-	-	4771	100

<i>N06BX – Бошқа психостимуляторлар ва ноотрон препаратлар</i>							
10. 10.1	Гинкго билоба, центелл,херпести са монниерр, кориандр	1	84874	-	-	84874	100
11. 11.1	Гамма-амино- бета-фенилмой кислотаси гидрохлор	1	56967	-	-	56967	100
12. 12.1	Магний глутамат Гамма-амино- мойли кислота Гамма-амино- бета-оксимоили кислота Пиридоксин гидрохлорид	1	21000	-	-	21000	100
13. 13.1	Пирацетам+Тиот риазолин	1	268952	-	-	268952	100
14. 14.1	Пирацетам+Цинн аризин	3	73159	-	-	73159	100
	Жами	36	3160241	537947	17.02	2622294	82.97
	Ҳаммаси бўлиб	38	3244715	537947	16.6	2706768	83.4

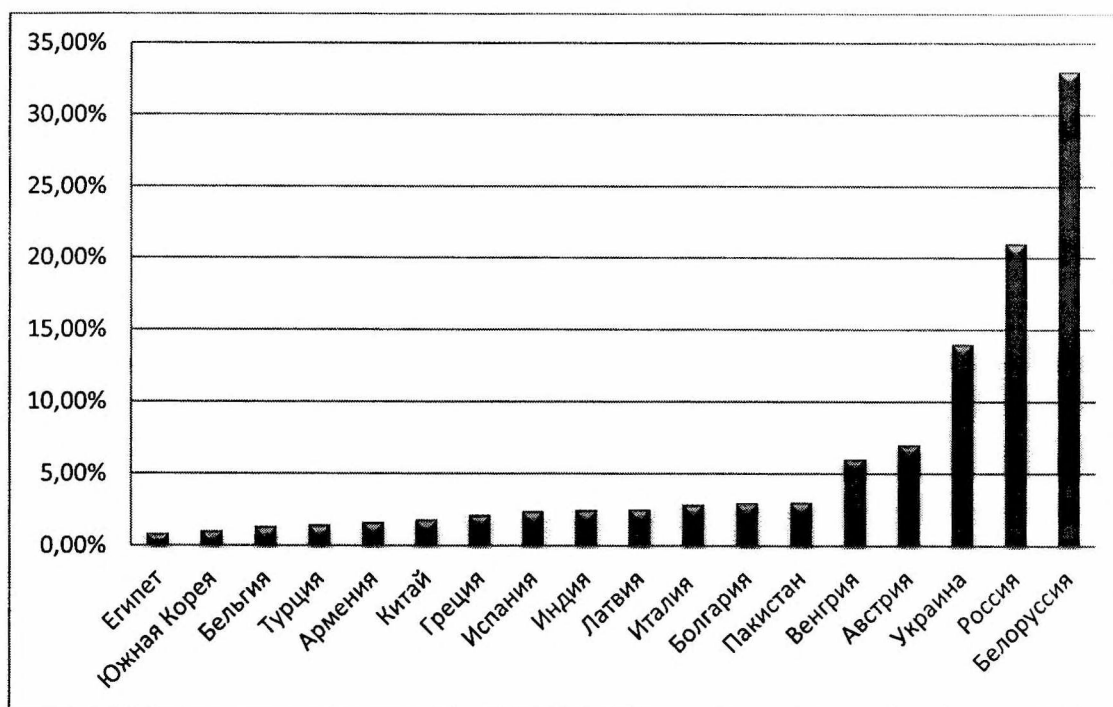
Изоҳ:

1- халқаро патентланмаган номи;

2- савдо номи;

3- дори препаратлари.

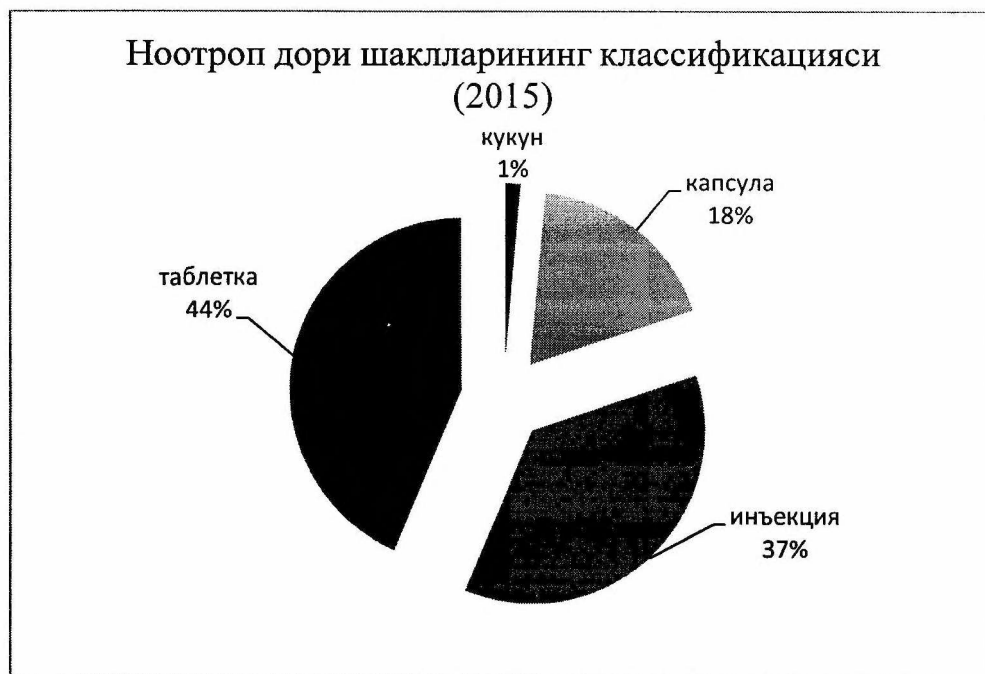
Савдо номи умумий 38 тани ташкил этади. Дори препаратларининг умумий миқдори, турли дори шакллари бўйича ва дозаси ва қадоғи бўйича – 3244715тани ташкил этади. Улар орасида 83,4% четдан келтирилган дори препаратлари бўлиб, 16,6%– дори препаратлари маҳаллий дори ишлаб чиқарувчилари томонидан ишлаб чиқарилади. Бу дори препаратларининг миқдори бўйича хорижий фирмалар улуши бўйича рейтингда биринчи Беларуссия (33%), Россия (21%), Украина (14%), Австрия (7%), Венгрия (6%) лар туради. Олинган натижалар 1-расмда келтирилди.



1-расм. N06B гуруҳидаги дори препаратларини регистратсияси бўйича хорижий фирмалар улуши бўйича рейтинги (%)

Кейинги этап тадқиқотимиз бу дори препаратларини савдо номи билан ва дори шакли билан регистратсиясига бағишланди. N06B гуруҳидаги ноотроп препаратлар асосан икки дори шаклида регистратсиядан ўтганлиги кузатилди - қаттиқ (капсулалар, таблеткалар, драже) ва суюқ (назал томчилар, инъекцион эритмалар, ичга ичишга мўлжалланган дорилар, сироплар и суспензиялар). Олинган тадқиқот натижалари 2-расмда келтирилди. Таҳлил натижалари регистратсия бўйича бу дорилар асосан таблетка ҳолида - 44 %, суюқ дорилар 89 % (асосан инъекцион дорилар –

37%), учинчи ўринда эса капсулалар-18% ва тўртинчи ўринда кукунлар эканлигини кўрсатди-1%.



2-расм. N06B гуруҳига кирувчи дори препаратларининг дори шакли бўйича сегмент кўриниши (%).

Олинган таҳлил натижалари маҳаллий фармацевтика бозорида ушбу гуруҳ бўйича қайд этилган дори препаратларини маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан асосан қуйидаги номда чиқарилишини кўрсатди: Пирацетам, Ноотропил, Винпоцетин, Кортексин, Фенотропил, Семакс, Гинкго билоба, Луцетам, Аминалон, Фенибут, Глутаминовая кислота. Импорт асосида кириб келадиганлари эса қуйидаги товар номи билан кириб келиши кузатилди: Танакан, Актовегин, Церебролизин, Глиатилин, Инстенон, Когитум, Энцефабол, Нобен, Семакс, Фезам.

Таҳлил натижалари асосида маҳаллий бозорда бу гуруҳга кирувчи дори препаратлари асосан импорт ҳисобига тўлдирилгани ва унинг 69% эканлиги маълум бўлди.

Шунингдек яна шуни ҳам айтиш лозимки, олиб борилган таҳлил асосида бу гуруҳ дори препаратларини ассортименти катталиги кузатилди, ҳамда сотиш нархи импорт препаратлариники юқори эканлигини кўрсатди.

Шунингдек бу таҳлилда, сотилиш нархи бўйича, энг катта сотилиш нархи асосан бу гуруҳга кирувчи икки гуруҳга яъни: антиоксидантлар и нейропептидлар ва уларнинг аналогига тўғри келди. Ўртача олганда 52,3 % ноотроп дори препаратлари, метаболизмни фаоллаштирадиганлари, 50 сўм атрофида эканлигини кузатдик. Антиоксидант гуруҳига кирувчилар нархи ўртача 60 % дори препаратлари 350сўмдан то 650 сўмгача ,ва 13,5% 700 сўмдан юқори нархда эканлиги маълум бўлди. Нарх бўйича сегментини кўрсак 150дан то 350 сўмгача ҳаммаси бўлиб 26,4 %, ва фақат 12,8 % нархи 50 ддан 150 сўмгача эканлиги кузатилди.

Шундай қилиб, ноотроп препаратларининг маҳаллий фармацевтика бозоридаги таҳлили ўзбек бозорида маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан циннаризин асосидаги дори препаратларини ишлаб чиқаришни кенгайтириш ва болаларга мўлжалланган дори препаратларини яратиш лозимлигини кўрсатди.

2. Хом ашёнинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш

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

Юқоридагилардан келиб чиқиб, бу дори турларини яратишда субстанциянинг технологик хоссаларидан фракцион таркиб, сочилма зичлиги, сочилувчанлиги, табиий оғиш бурчаги, зичланиш коэффиценти, қолдиқ намлик ва субстанциянинг нам ютиши каби хоссалари ўрганилди. Тадқиқот натижалари 2-жадвалда келтирилди. Олиб борилган тадқиқотлар натижаларига кўра, ўрганилаётган циннаризин субстанцияси анизодиаметрик заррачаларга мансуб бўлиб, майда

заррачалардан ташкил топган майин, асосан аморф кукундан иборат эканлиги аниқланди. Жадвалда келтирилган фракцион таркиб маълумотларидан кўриниб турибдики, текширилаётган субстанция заррачаларининг кўпроқ кисми, 250 мкм дан кичик фракцияда тарқалган.

2-жадвал

**Циннаризин субстанциясининг технологик хоссаларини
ўрганиш натижалари**

Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар
Ташқи кўриниши	Қуролланмаган кўз билан	Оқ ёки оч крем рангли кристаллик, ҳидсиз кукун
Заррачалар шакли		Аморф
Фракцион таркиб: +2000 мкм -2000 +1000 мкм -1000 +500 мкм -500 +250 мкм -250 мкм	Мкм, %	0,14 15,55 21,19 29,67 33,45
Сочилувчанлик	10^{-3} кг/с	0,711
Табиий оғиш бурчаги	Градус	63,1
Сочилма зичлик	кг/м ³	215,54
Зичланиш коэффиценти		7,1
Қолдиқ намлик	%	6,48
Ғоваклик	%	78,35

Шунингдек, тадқиқот натижалари циннаризин кукунининг негатив сочилувчанлик хусусиятли эканлигини кўрсатиб, прессланувчанлиги ва зичланиши бўйича ижобий кўрсаткичларни намоён этди. Бу кўрсаткичлар эса ўз навбатида циннаризиндан дори шакллари яратишда ёрдамчи моддалар қўллаш зарурлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, циннаризин субстанциясини физик ва технологик хоссаларини ўрганиш натижалари таблетка ва капсула дори препаратлари яратишдаги илк ишлар бўлиб, улар таркибини ва технологиясини яратишда ишлатилади.

3. «Стигер-S» таблеткаларини муайян таркиби ва технологиясини танлаш

Тадқиқотларнинг олдинги этапида ўтказилган натижалар таблетка дори препарати яратишда ёрдамчи моддалар қўшиш лозимлигини кўрсатди. Бунда тадқиқот натижаларига асосан эътиборни прессланувчанлик ва сочилувчанликни оширишга қаратиш кераклиги маълум бўлди, яъни прессланувчанлик ва сочилувчанликни оширувчи ёрдамчи моддаларни танлаш кераклиги кузатилди.

Умуман олганда ёрдамчи моддалар таблетка ишлаб чиқаришда таблетка массасини керакли технологик кўрсаткичларга эга бўлишини таъминлаш, дозага бўлишни аниқ олиб боришни таъминлаш, механик қаттиқлик бериш, керакли эрувчанлик ва турғунликни таъминлаш каби вазифаларни бажариши керак. [10,12].

Олиб борилган тадқиқотларда ХІ ДФ си тавсия этган қуйидаги ёрдамчи моддалардан ва уларнинг турли композициясидан фойдаланилди: глюкоза, лактоза, картошка крахмали, микрокристаллик целлюлоза, кальций карбонати, аэросил, кальций стеарат, ПВП, магний стеарат, стеарин кислотаси кабилар.

Адабиётлардан маълумки, бу ёрдамчи моддалар ҳам ўзига хос технологик хоссаларни намоён қилади. Уларнинг физик, кимёвий ва технологик кўрсаткичлари тайёр маҳсулот сифатига тўғридан-тўғри ўз таъсирини кўрсатади.

Бу этап йўналишда биз юқорида келтирилган ёрдамчи моддаларни технологик хоссаларини ўргандик. Олинган натижалар 3-жадвалда келтирилди.

3-жадвал

**Ёрдамчи моддаларни технологик хоссаларини
ўрганиш натижалари**

Ўрганилган кўрсаткичлар	Сахароза	Картош крахмал	МКЦ	Кальций стеарати	Аэросил	Магний стеарати
Ташқи кўриниши	Оқ кукун	Оқ кукун	Оқ кукун	Оқ кукун	Оқ кукун	Оқ кукун
Заррача ўлчами (микроскопда)	200- 250 мкм	до 200 мкм	Майда кукун	Майда кукун	Майда кукун	Майда кукун
Сочилувчан зичлик, г/см ³	0,71	0,87	0,494	0,525	0,390	0,516
Сочилувчан лик, г/сек	6-7	2,5	4,9	3,1	2,2	3,5

Маълумки, таблеткалар бир неча усулда олиниши мумкин бўлиб, тўғридан-тўғри пресслаб олиш корхона учун арзон ва бир қатор жараёнларни четлаб ўтишига тўғри келади. Олинган натижалар асосида биз ўндан ортик таркиб танладик ва «СТИГЕР-S» таблеткаларини тўғридан-тўғри пресслаш усулида олишга ҳаракат қилдик. Аммо олинган таблеткалар сифати бўйича талабга жавоб бермади, яъни парчаланиши ва қаттиқлиги XI ДФ сининг таблеткаларга қўйилган талабларига жавоб бермади. Шунинг учун кейинги тадқиқотлар таблеткаларни нам донадорлаш усулида олишга бағишланди. Мақсадга эришиш учун юқорида келтирилган ёрдамчи моддаларни алоҳида ва композицияларда қўллаб 20 дан ортик таркиб танланди ва ўрганилди. Бунда сахароза, картошка крахмали, ПВП ва стеарат кальцийли таркиблар ижобий кўрсаткичлар намоён қилди.

Олинган натижалар 4-жадвалда келтирилди. Бунда ижобий кўрсаткичлар намоён қилиши бўйича бир –бирига яқин таркиблар натижалари келтирилди.

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

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

Олинган кўрсаткичлар деярли барча таркиб бўйича тайёрланган таблетка массалари ижобий технологик хоссаларни намоён қилди.

Ўрганилган технологик кўрсаткичлардан фракцион таркиб, сочилма зичлик, эркин тушиш бурчаги, сочилувчанлик кабилар деярли ҳар бир таркибда ижобий кўрсаткичларга эга эканлиги ёки бир бирига яқин кўрсаткичларни намоён қилгани кузатилди. Бу эса ўз навбатида таркиб учун

танланган ёрдамчи моддаларнинг технологик хоссаларини бир-бирига яқинлигидан ва ижобий эканлигидан далолат беради.

4-жадвал

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

Тар киб - лар	Ингредиент лар	Ташқи кўриниши	Синишга бўлган қаттиқ- лик, Н	Парча- ланиш, мин.	Ишқаланишга бўлган қаттиқ- лик, %
№1	Циннаризин Лактоза ПВП Стеарин кислотаси	Оқ рангли, четлари бутун таблеткалар	$45 \pm 0,05$	$11 \pm 0,02$	$97 \pm 0,03$
№2	Циннаризин Сахароза МКЦ Картошка крахмали Стеарин кислотаси	Оқ рангли, четлари бутун таблеткалар	$26,2 \pm 0,04$	$16 \pm 0,05$	$72 \pm 0,03$
№3	Циннаризин Глюкоза МКЦ Жўхори крахмали Стеарин кислотаси	Оқ рангли, четлари бутун таблеткалар	$30,2 \pm 0,03$	$20 \pm 0,01$	$80 \pm 0,02$
№4	Циннаризин	Оқ рангли,	$54 \pm 0,05$	$18 \pm 0,03$	$62 \pm 0,02$

	Кальция карбонат Крахмал кукурузный Стеарин кислотаси	четлари бутун таблеткалар			
№5	Циннаризин Сахароза МКЦ Картошка крахмали Магний стеарати	Оқ рангли, четлари бутун таблеткалар	$53 \pm 0,04$	$14 \pm 0,04$	$94 \pm 0,03$
№6	Циннаризин Жўхори крахмали Кальций стеарати	Оқ рангли, четлари бутун таблеткалар	$42 \pm 0,04$	$15 \pm 0,02$	$96 \pm 0,05$
№7	Циннаризин Лактоза Картошка крахмали Кальций стеарати	Оқ рангли, четлари бутун таблеткалар	$70,2 \pm 0,03$	$8 \pm 0,05$	$98 \pm 0,03$

Таблетка массалари нам донаторлаш усулида олиб борилди. Нам донаторлаш усулида таблетка олишда намловчи моддалар тури, миқдори, концентрацияси жуда катта аҳамият касб этади. Намлаш учуш тозаланган сув, шакар шарбати, турли концентрациядаги этил спирти - 40, 50, 70% ва 2-10% картошка крахмали эритмасидан фойдаландик. Дори воситаси ва

ёрдамчи моддаларни лаборатория аралаштиргичида аралаштирдик. Турли концентрациядаги этил спирти билан намлаганда ва тозаланган сувда намланганда масса грануляция қилишга имкон бермади, яъни гранула ҳосил бўлмади. Шу сабабли юқорида келтирилган таркиблар бўйича масса тайёрлаганда уларни қўлламаслик мақсадга мувофиқ эканлиги кўрилди.

Навбатдаги тадқиқотларда крахмалнинг турли концентрациядаги эритмаларидан фойдаландик. Олинган натижалар турли концентрациядаги крахмал эритмалари қўллаб олинган массаларнинг талабга жавоб беришлигини кўрсатди. Бунда концентрация фарқи кузатилмади. Шу сабабли иқтисодий томондан фикрлаб 5% крахмал эритмасидан фойдаланишни мақсадга мувофиқ деб олдик.

Таблеткалар бир пуансонли таблетка прессида олинди. Бунда таблеткалар диаметри 0,6мм ва ўртача оғирлиги 0,12 қилиб олинди.

Олинган таблеткалар сифат назорати бўйича ўрганилди. Тадқиқотларда тавсия этилаётган таблеткаларнинг ташқи кўриниш, парчаланиш кўрсаткичи, синишга ва ишқаланишга бўлган қаттиқлиги кабилар ўрганилди. Тадқиқотлар XI ДФ си талабларига мувофиқ олиб борилди.

Олинган тадқиқотлар №2, №3, №4 таркиблар бўйича олинган таблеткаларнинг XI ДФси талабларига синишга бўлган қаттиқлиги, парчаланиши бўйича жавоб бермаслиги ва №1, №5 и №6 ва №7 таркиб билан олинган таблеткаларнинг эса барча талабларга тўла жавоб берганлиги аниқланди. Улар ичидан иқтисодий жиҳатдан ўйланиб №7 таркиб танлаб олинди ва кейинги тадқиқотлар шу танлаб олинган таркиб бўйича ўтказилди. №7 таркиб билан олинган таблеткалар синишга бўлган қаттиқлиги 70 Н, парчаланиши 8 дақ. ва ишқаланишга бўлган қаттиқлиги 98% эканлиги аниқланди. Бунда намловчи модда сифатида 5% крахмал эритмасидан фойдаланилди.

Шундай қилиб, №7 таркиб билан нам донаторлаш усулида олинган таблеткалар XI ДФ си талабларига тўлиқ жавоб беришлиги аниқланди.

Навбатдаги тадқиқотлар танлаб олинган таркиб асосида тайёрланган «СТИГЕР-S» таблетка массасини технологик кўрсаткичларини ўрганишга бағишланди. Олинган натижалар 5-жадвалда келтирилди. Бу тадқиқотларда прессланадиган массанинг технологик кўрсаткичлардан қуйидагилар ўрганилди: фракцион таркиб, сочилма зичлик, сочилувчанлик, эркин тушиш бурчаги, зичланиш коэффиценти, прессланувчанлик коэффиценти, прессланувчанлик ва қолдиқ намлик.

Юқорида келтирилган технологик усуллар XI ДФ си ва адабиётларда келтирилган усулларда ўрганилди. Тадқиқотлар натижасида қўлланилган ёрдамчи моддалар моддаларнинг баъзи, яъни сочилувчанлик, сочилма зичлик кўрсаткичларини яхшиланганлигини кўрсатгани кузатилди.

Шунингдек 1-жадвалдаги кўрсаткичлар субстанцияни грануляция қилинганда сочилувчанлиги катталашганини ва сочилма зичлик икки марта ортганини кўрсатди. Гранулалаш давомида заррачалар ўлчами катталашгани, олинган натижалар уларни асосан $-1000+500$ мкм фракцияда эканлигини кўрсатди.

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

Қолдиқ намлик $3,1 - 3,6 \%$ бўлиши муайян эканлиги аниқланди.

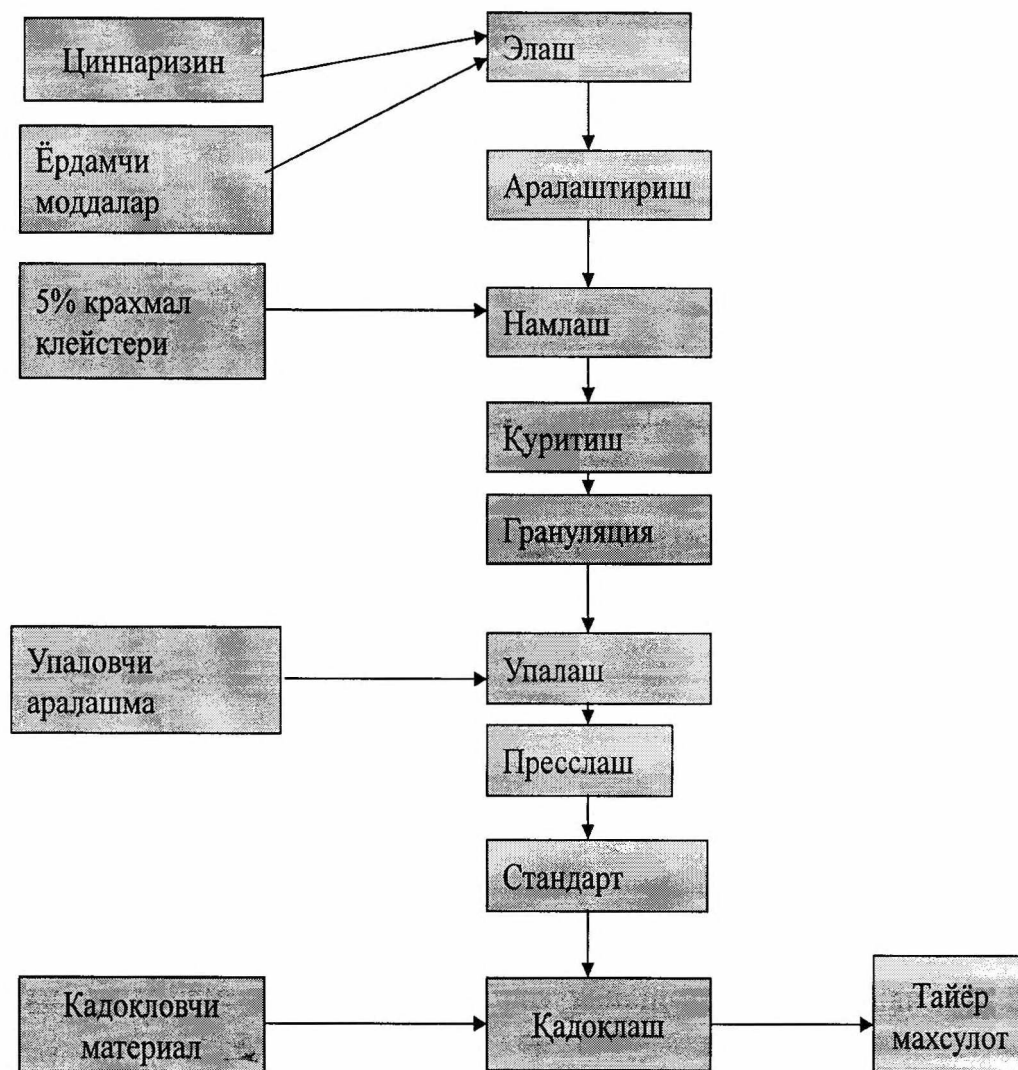
Шунингдек боғловчи моддаларнинг технологик хоссаларга тўла таъсири кузатилди. Олиб борилган тадқиқотлар натижасида 5% крахмал эритмаси боғловчи сифатида тавсия этилди.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқот натижасида «Стигер-S» таблеткалари учун муайян таркиб ва технология танлаб олинди. Бу таблеткалар учун гранулалаш жараёнини режими танланди ва олинган таблеткаларни сифат ва миқдор кўрсаткичлари ўрганилди.

**«СТИГЕР-S» таблеткаси прессланадиган массасининг технологик
хоссаларини ўрганиш натижалари**

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

3-расмда тавсия этаётган «СТИГЕР-S» таблеткаларимизни олиш схемаси келтирилди.



3-расм. «СТИГЕР-S» таблеткалари технологик жараёни схемаси

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

4. «Стигер-S» капсулаларини муайян таркиби ва технологиясини танлаш

Капсула дори турини яратишда технологик жараён параметрлари, шунингдек тайёр маҳсулот хоссалари, бошланғич материаллар физик-кимёвий ва технологик хоссалари бутун комплексига боғлиқ бўлади.

Биз ёрдамчи моддалар танлашда циннаризин субстанциясининг технологик хоссаларини ҳисобга олган ҳолда, сочилувчанлик кўрсаткичининг ва сочилма зичлигининг етарли даражада эмаслиги ҳисобига таркибига капсула массасининг технологик хоссаларини яхшилайдиган ёрдамчи моддалар танлаш кераклигини аниқладик.

Дастлаб, циннаризин субстанциясига кальций стеарат ва картошка крахмали қўшиб аралаштириб капсула олиб кўрдик. Бунда капсуланинг парчаланувчанлик ва эрувчанлик кўрсаткичлари талабга жавоб бермади. Шунинг учун кейинги тадқиқотларда бир қанча ёрдамчи моддалар қўлладик. Аралашманинг технологик хоссаларини ҳисобга олиб, таркиб танлаш ва технологиясини яратишда тўлдирувчилардан сахароза, лактоза, крахмал, целлюлоза хосилаларидан МКЦ ишлатилди.

Парчалантирувчи ёрдамчи моддалар сифатида картошка крахмалидан, антифрикцион модда сифатида - стеарат кальцийдан фойдаландик. Капсула турини танлашда эса ҳозирги кунда энг кўп ишлатиладиган, ҳамда бизнинг хом ашёларимиз хажмига тўғри келадиган №5 рақамли, эстетик жihatдан хар томонлама қулай оқ рангли капсула танлашга қарор қилдик.

6-жадвалда бир қатор ўрганилган таркиблар келтирилди. Юқоридаги таркиблар билан олинган капсулаларнинг сифат кўрсаткичлари ўрганилиб, бу таркиблардан 6-таркиб мақсадга мувофиқ эканлиги, яъни бу таркиб билан олинган капсулалар фармакопоя талабларига жавоб берганлиги кузатилди ва 3-жадвалда танлаб олинган таркиб билан олинган капсулаларнинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари келтирилди.

«Стигер-S» капсулалари массалари таркиби

Ингредиентлар	Таркиб номери ва ингредиентлар миқдори, г					
	1	2	3	4	5	6
Циннаризин	0,0125	0,0125	0,0125	0,0125	0,125	0,125
Лактоза			0,094			0,094
Сахароза	0,094				0,094	
Картошка крахмали		0,012		0,012		0,012
Маккажўхори крахмали	0,012		0,012		0,014	
МКЦ		0,094		0,094		
Кальций стеарат	0,0012	0,0012	0,0012	0,0012	0,0012	0,0012
Ўртача оғирлиги	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
Капсула билан бирга ўртача оғирлиги	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22

Кейинги олиб борилган тадқиқотлар танланган таркиб бўйича олиб
борилди. Қуйида танланган таркибдаги капсула массасининг технологик
хоссалари ўрганилган натижалари келтирилди. Капсула массаси маълум
технологик хоссаларга эга бўлиб, уларни тўғри белгилай олиш тайёр
махсулотнинг керакли сифат кўрсаткичларига эришишга имконият беради.
Оқоридагилардан келиб чиқиб, капсула дори турини яратишда
субстанциянинг технологик хоссаларидан фракцион таркиб, сочилма
чанлиги, сочилувчанлиги, табиий оғиш бурчаги, зичланиш коэффиценти,
олдик намлик ва субстанциянинг нам ютиши каби хоссаларидан келиб
чиқиб капсула таркиби танлаш борасидаги тадқиқотлар олиб борилди. Бунда

капсула массаси ёрдамчи моддалар қўшиб тайёрланди ва уларнинг технологик хоссалари ўрганилди. Тадқиқот натижалари 7- жадвалда келтирилди. Жадвалда капсулага жойланадиган массанинг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари келтирилган бўлиб, жадвалдан кўриниб турибдики, унинг сочилувчанлигини юқорилиги ($6,5 \cdot 10^{-3}$ кг/с) зичланиш коэффициенти (2,5), ғоваклилик (52%) ларда ўз аксини топган. Олиб борилган кўп қиррали тадқиқотлар натижаси циннаризин субстанциясидан капсула олишда унинг сочилувчанлиги ва сочилма зичлигини мақсадга мувофиқ эмаслигини ҳисобга олиб массани тўғридан тўғри капсулага жойлаш мумкин эмаслигини кўрсатди.

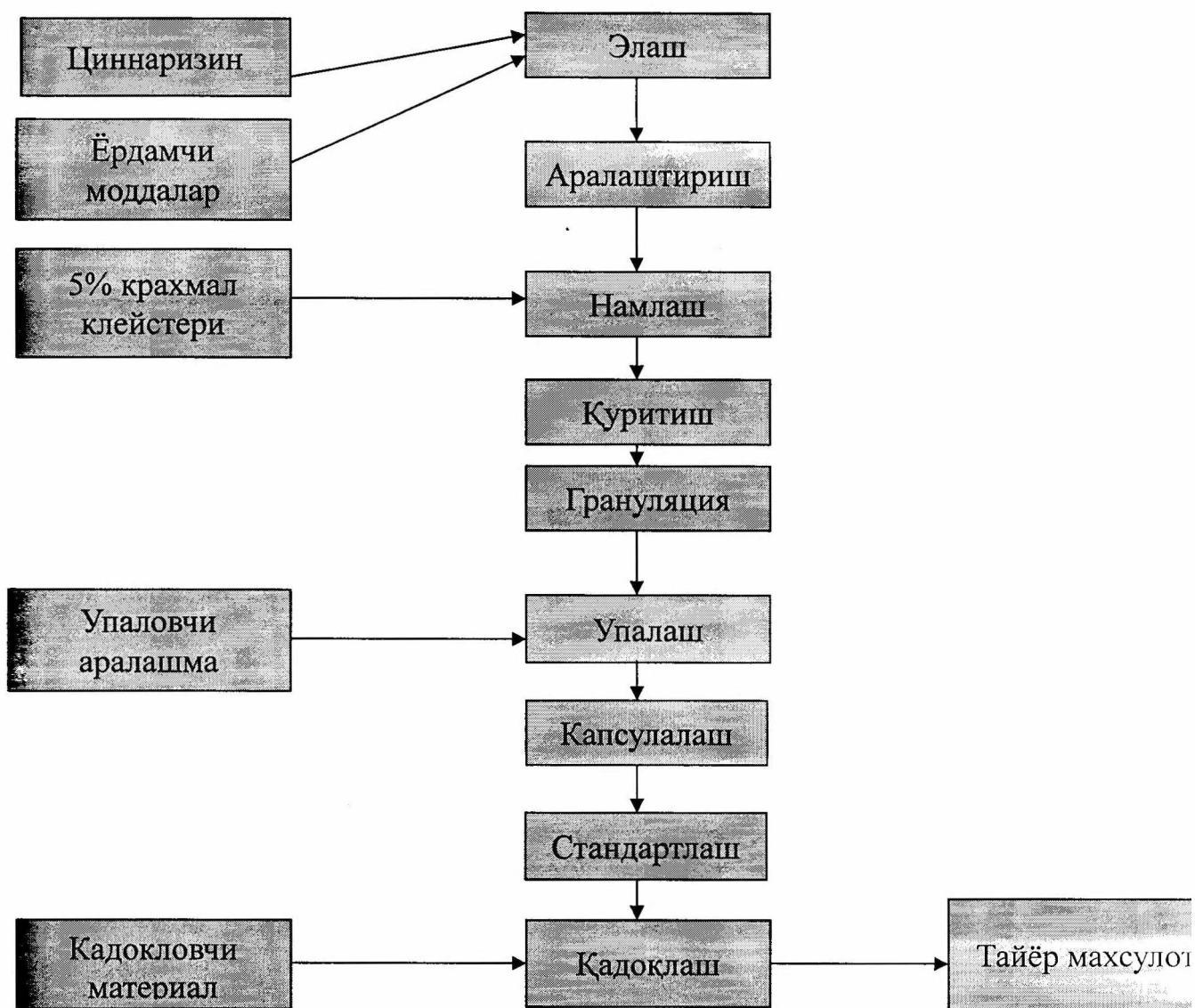
7-жадвал

**«Стигер-S» капсуласи массасининг технологик хоссаларини
ўрганиш натижалари**

Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Капсулага солинадиган масса
Ташқи кўриниши	Қуролланмаган кўз билан	Бир хил оқ ёки оч қаймоқ рангли, ҳидсиз гранулалар
Фракцион таркиб: -2000 +1000 -1000 +500 -500 +315 -315 +200 -200	мкм, %	10,14 27,55 37,19 17,87 7,25
Сочилувчанлик	10^{-3} кг/с	6,5
Табиий оғиш бурчаги	градус	30-35
Сочилма зичлик	кг/м ³	625,30
Зичланиш коэффициенти		2,5
Ғоваклик	%	52

7-жадвалдан кўриниб турибдики, олинган натижалар негатив хоссаларни йўқолганлигидан ва танланган таркибнинг муайян эканлигидан далолат беради.

Юқоридаги таркиб бўйича масса тайёрланиб, қуйидаги технологик жараён асосида капсулалар олинди ва кейинги тадқиқотларга ишлатилди. Жараён кўриниши 4-расмда келтирилди.



4-расм. «Стигер-S» капсуласи технологик жараён схемаси.

Капсулалар олишда худди таблетка олиш технологияси сингари хоналар талаб этилади. Олинган хом ашё эланиб, намланиб қуритилгандан сўнг гранула ҳолатига келтирилади. Гранулаларнинг сифати олдинги бўлимларда келтирилган усулларда аниқланади.

Навбатдаги тадқиқотларда танланган таркиб ва технологияда олинган капсулаларни сифат кўрсаткичларини ўрганиш мақсад этиб қўйилди. 8-жадвалда олинган натижалар келтирилди.

8-жадвал

**«Стигер-S» капсулаларининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш
натижалари**

№	Ташқи кўриниши	Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш (г, %)	Капсулани нг парчалани ши (дақиқа)	Капсулани нг эриши (45 дақиқада, %)
1	№5 ўлчамли, оқ рангли желатина капсулалари, капсула ичига аморф оқ, оч қаймоқ рангдаги, ҳидсиз кукун солинган	0,124±3,39	12-14	80
2	-//-	0,120±3,42	10-12	78
3	-//-	0,123±3,37	11-13	75
4	-//-	0,118±3,39	13-15	82
5	-//-	0,125±3,36	10-14	77
6	-//-	0,122±3,40	15-17	76
7	-//-	0,124±3,32	16-18	87

Жадвалдаги кўрсаткичлар тавсия этилаётган таркиб ва технологияда олинган капсулаларнинг ижобий кўрсаткичлар берганини кўрсатди. Биз ўрганган қуйидаги кўрсаткичлар: капсулаларнинг ташқи кўриниши, ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, капсуланинг парчаланиши кўрсаткичи,

капсуланинг эриши кабилар тайёр маҳсулотнинг сифатли эканидан дарак беради. Бу кўрсаткичлар ва бошқа кўрсаткичлар давлат фармакопояларига киритилган. Олинган кўрсаткичлардан меъёрий техник хужжатлар яратишда керак бўлади. Юқоридаги кўрсаткичлардан, яъни сифат кўрсаткичларидан ташқари тайёр маҳсулот сифатини назорат қилишда аҳамиятли бўлган миқдорий таҳлиллар тадқиқотларимизнинг кейинги этапига тўғри келиб, уларни кейинги бўлимда ёритамиз.

5. Тавсия этилаётган «СТИГЕР-S» таблетка ва капсуласининг миқдор кўрсаткичларини баҳолаш

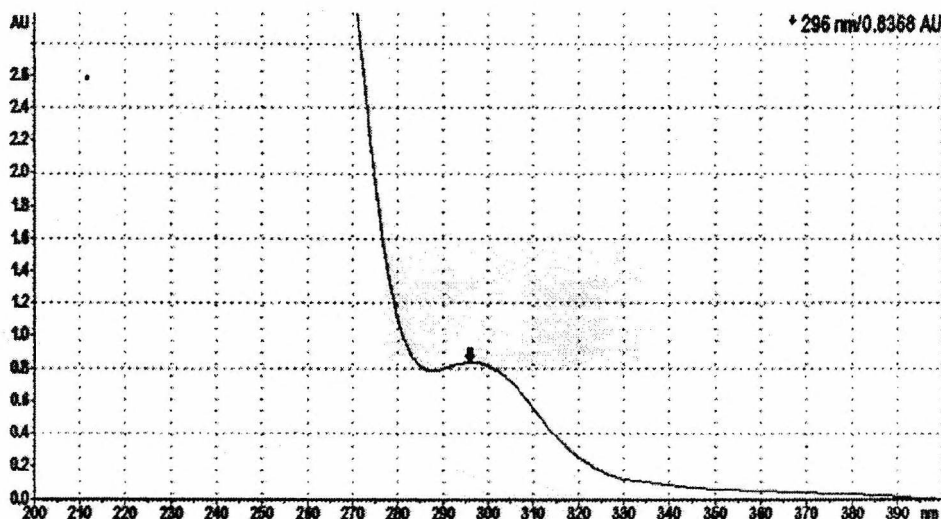
Дори моддаларни объектив идентификация қилиш учун физик ва физик-кимёвий текшириш усуллари кўпроқ аҳамиятга эга. Физик-кимёвий услублардан нур ютишга ихтисослашган усуллар фармацевтик анализга киритиш учун қулай хисобланади. Препаратлар анализида спектрофотометрия катта объективликка эришишга имкон беради.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

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

«СТИГЕР-S» таблетка ва капсуласининг таркибидаги циннаризин миқдорини аниқлаш учун бу усулни ишлаб чиқиш препаратнинг спектрал хусусиятларини ўрганишдан бошладик. Кейинчалик текширилган намуналар асосий модданинг таркиби унинг стандарти бўйича солиштирилиб баҳоланади.

Ишончли натижалар олинadиган миқдорий анализ учун оптимал концентрация 0,03% хисобланади. 200-400 нм диопозон соҳасидаги эритманинг УФ спектри 4-расмда келтирилди

Субстанциянинг сувдаги 50% ли эритмасининг спектрал натижасидан кўриниб турибдики, у 296 нм. тўлқин узунлигида максимум нур ютишга эга. Ушбу тўлқин узунлигида нур ютиш етарли сезувчанлиги билан характерланади ва миқдрий таҳлилда ушбу тўлқин узунлигидан фойдаланилади.



5-расм. Циннаризин субстанциясининг нур ютиш кўрсаткичи

«СТИГЕР-S» таблеткаларидаги циннаризин
миқдорини аниқлаш

Миқдорий таҳлил учун 0,3 г (аниқ тортма) атрофида порошок керак бўлади. Уни 50 мл 50% ли этил спиртида 15 дақиқа арлаштириб турган ҳолда 100мл ли колбада эритамиз ва чизиғигача 50% ли этил спирти билан тўлдирамиз. Сўнгра эритмани бурмали қоғоз филтр ёрдамида филтрлаймиз (А эритма). А эритмадан 25 мл олиб 100 мл ли ўлчов колбасига солиб чизиғигача этил спирти билан тўлдирамиз (В эритма).

В эритманинг оптик зичлиги 296 нм тўлқин узунлигида 10 мм қалинликдаги кюветада СФ-46 спектрофотометрда ўлчанди. Эритма сифати

50% ли этил спирти сифати билан тўғри келди. Параллел равишда циннаризин стандарт намуна эритмаси (PCO)нинг оптик зичлиги ўлчанди.

Циннаризиннинг фоиз ҳисоби циннаризин стандарт намунасига нисбатан қуйидаги формула бўйича ҳисобланади:

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

Булардан:

C_0 - Циннаризин стандарт намуна эритмасининг концентрацияси;

C_1 -текширилаётган эритма концентрацияси;

D_0 - Циннаризин стандарт намуна эритмасининг оптик зичлиги;

D_1 -текширилаётган эритма оптик зичлиги.

Аниқланган натижалар 9-жадвалда кўрсатилган.

9-жадвал

**Циннаризин таблеткаларидаги циннаризиннинг миқдорини
аниқлаш натижалари (n=7)**

Тортма , г	Циннаризиннинг топилган миқдори		Метрологик тавсиф
	г	%	
0,3040	0,0124	100,4	P=95,00
0,3092	0,0123	99,0	$X_{cp}=99,34$
0,3080	0,0122	95,0	f=6
0,3039	0,0123	98,7	$S^2=5,61$
0,3077	0,0124	101,2	S=2,37
0,3083	0,0124	102,4	$S_x=0,89$
0,3047	0,0123	98,7	E=2,20

Жадвалдан кўриниб турибдики, циннаризиннинг миқдорини ўлчаш учун спектрофотометрик усулнинг ўзи етарли, аниқлаш хатолиги катта эмас, усул сезувчанлиги юқорилиги билан фарқланади. Циннаризин субстанциясидаги асосий таъсир қилувчи модда циннаризиннинг миқдори 0,0022 дан 0,0025 гача бўлиши керак.

Циннаризиннинг ишчи стандарт намуна
эритмасини тайёрлаш

0,15 г (аниқ тортма) атрофида циннаризинни 50 мл 50% ли этил спиртида 15 дақиқа арлаштириб турган холда 100мл ли колбада эритамиз ва чизиғигача 50% ли этил спирти билан тўлдирамыз. Сўнгра эритмани бурмали қоғоз фильтр ёрдамида фильтрлаймыз (А эритма). А эритмадан 25 мл олиб 100 мл ли ўлчов колбасига солиб чизиғигача эритувчи билан тўлдирамыз (В эритма).

Дозаланиш бир хиллигини аниқлаш

Тажриба учун олинган капсулалардан 30 та танлаб олиб (ХІ ДФ, жилд-2, 143 б.), хар бир 10 та таблеткада дори моддасининг миқдори аниқланади. Битта капсула олиб 100 мл ли ўлчов колбасига солинди ва 50 мл 50% ли спиртда 15 дақиқа давомида капсула тўлиқ эригунча қопқоғини ёпиқ холатда ушлаб турилди. Сўнгра белгисигача тозаланган сув қўшиб, қоғоз филтрдан филтрлаб олинди. Эритма сифати 50% ли этил спирти сифати билан тўғри келди. Параллел равишда циннаризин эритмаси (РСО)нинг оптик зичлиги ўлчанди.

Текширишлар натижаси 10-жадвалда келтирилди.

Текширишларимиз натижаси жадвалдан кўриниб турибдики, циннаризин миқдори деярли нормага тўғри келади. (Битта капсуладаги

циннаризиннинг миқдорига ўртача кўрсаткичдан $\pm 15\%$ га четланишга рухсат берилади).

Таблеткадаги циннаризин тахлили учун тўғри келадиган спектрал тахлил усули шу тарзда ишлаб чиқилган.

«СТИГЕР-S» капсулаларидаги циннаризин
миқдорини аниқлаш усули

Миқдорий тахлил учун 0,3 г (аниқ тортма) атрофида парашок керак бўлади. Уни 50 мл 50% ли этил спиртида 15 дақиқа арлаштириб турган ҳолда 100мл ли колбада эритамиз ва чизиғигача 50% ли этил спирти билан тўлдирамиз. Сўнгра эритмани бурмали қоғоз фильтр ёрдамида фильтрлаймиз (А эритма). А эритмадан 25 мл олиб 100 мл ли ўлчов колбасига солиб чизиғигача этил спирти билан тўлдирамиз (В эритма).

10-жадвал

Дозаланиш бир хиллигини аниқлаш натижалари

Тортма , г	Циннаризиннинг топилган миқдори		Метрологик тавсиф
	г	%	
0,3160	0,0123	100,85	P=95,00
0,3160	0,0123	99,57	$X_{cp}=100,7$
0,3163	0,0123	99,15	$f=4$
0,3165	0,0124	103,8	$S^2=3,34$
0,3162	0,0123	100,43	$S=1,82$
			$S_x=0,81$
			$E=2,25$

В эритманинг оптик зичлиги 296 нм тўлқин узунлигида 10 мм қалинликдаги кюветада СФ-46 спектрофотометрда ўлчанди. Эритма сифати 50% ли этил спирти сифати билан тўғри келди. Параллел равишда циннаризин стандарт намуна эритмаси (РСО)нинг оптик зичлиги ўлчанди.

Циннаризиннинг фоиз ҳисоби циннаризин стандарт намунасига нисбатан қуйидаги формула бўйича ҳисобланади:

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

Булардан:

C_0 -циннаризин стандарт намуна эритмасининг концентрацияси;

C_1 -текширилаётган эритма концентрацияси;

D_0 -циннаризин стандарт намуна эритмасининг оптик зичлиги;

D_1 -текширилаётган эритма оптик зичлиги.

Аниқланган натижалар 11-жадвалда кўрсатилган.

Жадвалдан кўриниб турибдики, циннаризиннинг миқдорини ўлчаш учун спектрофотометрик усулнинг ўзи етарли, аниқлаш хатолиги катта эмас, усул сезувчанлиги юқорилиги билан фарқланади.

Циннаризин субстанциясидаги асосий таъсир қилувчи модда циннаризиннинг миқдори 0,0122 дан 0,0125 гача бўлиши керак.

Шу билан бирга тадқиқотлар натижасида олинган кўрсаткичлар бу усулнинг мақсадга мувофиқ танланганини кўрсатиб турибти.

**Циннаризин капсулаларидаги циннаризиннинг миқдорини
аниқлаш натижалари (n=7)**

Тортма , г	Циннаризиннинг топилган миқдори		Метрологик тавсиф
	г	%	
0,3040	0,01242	100,4	P=95,00
0,3092	0,01239	99,0	X _{ср} =99,34
0,3080	0,01229	95,0	f=6
0,3039	0,01238	98,7	S ² =5,61
0,3077	0,01244	101,2	S=2,37
0,3083	0,01247	102,4	S _x =0,89
0,3047	0,01238	98,7	E=2,20

**Циннаризиннинг ишчи стандарт намуна
эритмасини тайёрлаш**

0,15 г (аниқ тортма) атрофида циннаризинни 50 мл 50% ли этил спиртида 15 дақиқа арлаштириб турган холда 100мл ли колбада эритамиз ва чизиғига 50% ли этил спирти билан тўлдирамыз. Сўнгра эритмани бурмали қоғоз фильтр ёрдамида филтрлаймыз (А эритма). А эритмадан 25 мл олиб 100 мл ли ўлчов колбасига солиб чизиғига эритувчи билан тўлдирамыз (В эритма).

Дозаланиш бир хиллигини аниқлаш

Тажриба учун олинган капсулалардан 30 та танлаб олиб (ХІ ДФ, жилд-2, 143 б.), хар бир 10 та капсулада дори моддасининг миқдори аниқланади.

Битта капсула олиб 100 мл ли ўлчов колбасига солинди ва 50 мл 50% ли спиртда 15 дақиқа давомида капсула тўлиқ эригунча қопқоғини ёпиқ ҳолатда ушлаб турилди. Сўнгра белгисигача тозаланган сув қўшиб, қоғоз филтрдан филтрлаб олинди. Эритма сифати 50% ли этил спирти сифати билан тўғри келди. Параллел равишда циннаризин эритмаси (PCO)нинг оптик зичлиги ўлчанди.

Текширишлар натижаси 12-жадвалда келтирилди.

Текширишларимиз натижаси жадвалдан кўриниб турибдики, циннаризин миқдори деярли нормага тўғри келади. (Битта капсуладаги циннаризиннинг миқдorigа ўртача кўрсаткичдан $\pm 15\%$ га четланишга рухсат берилади).

Капсуладаги циннаризин тахлили учун тўғри келадиган спектрал тахлил усули шу тарзда ишлаб чиқилган.

12-жадвал

Дозаланиш бир хиллигини аниқлаш натижалари

Тортма, г	Циннаризин топилган миқдори		Метрологик тавсиф
	г	%	
0,3160	0,0123	100,85	P=95,00
0,3601	0,0123	99,57	$X_{cp}=100,7$
0,3631	0,0123	99,15	f=4
0,3650	0,0124	103,8	$S^2=3,34$
0,3621	0,0123	100,43	S=1,82
			$S_x=0,81$
			E=2,25

IV-БОБ. ТАВСИЯ ЭТИЛАЁТГАН «СТИГЕР-S» ТАБЛЕТКА ВА КАПСУЛАСИНИ БИОФАРМАЦЕВТИК НУҚТАИ НАЗАРДАН БАҲОЛАШ ВА ТУРҒУНЛИГИНИ ЎРГАНИШ

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

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

Биологик самарадорлик одатда *in vitro* тажрибалари билан бошланиб *in vivo* тажрибаларида тугайди ва клиник тадқиқотлар учун тавсия этилади.

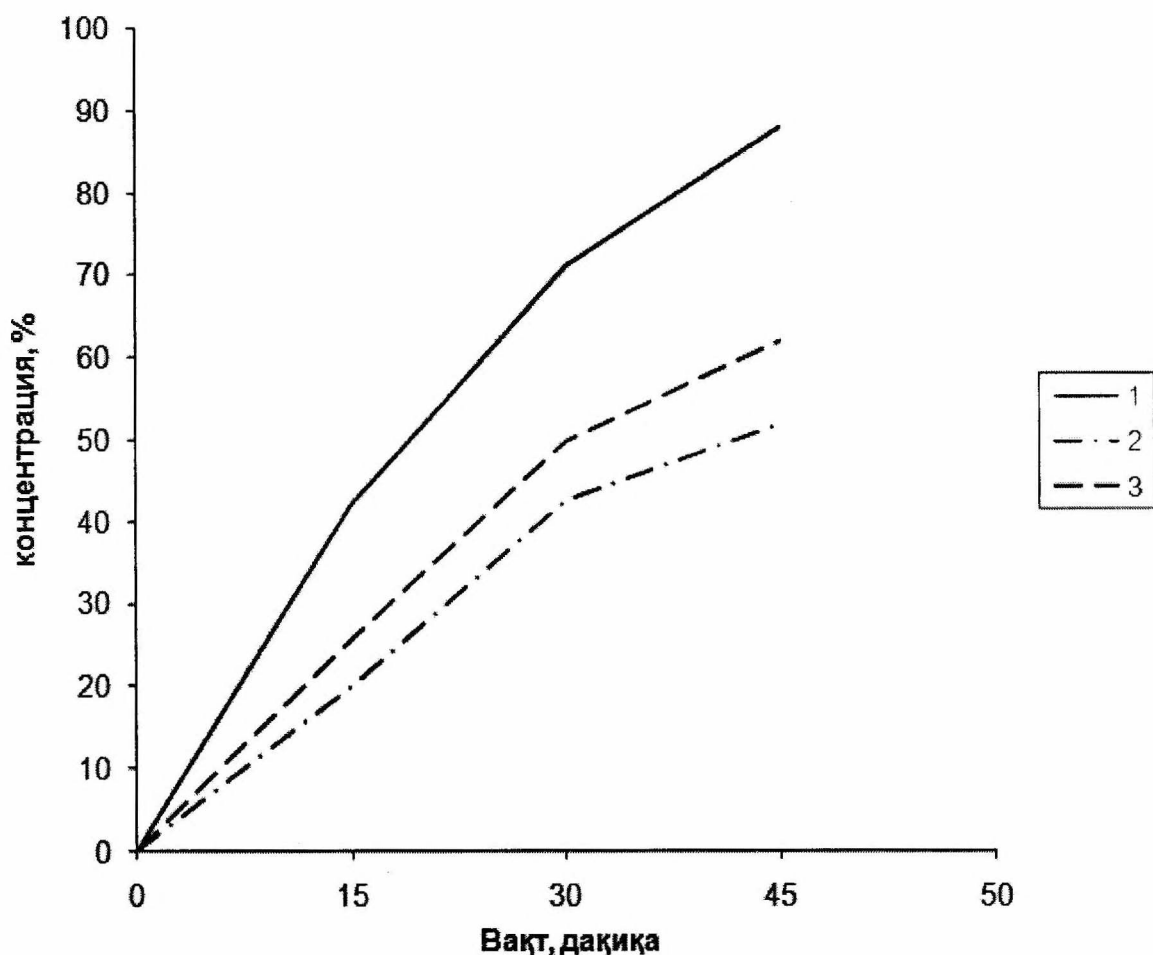
1.Тавсия этилаётган «Стигер-S» таблеткаларини *in vitro* усулида биофармацевтик баҳолаш

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

Дори воситаларининг биофармацевтик хоссаларининг *in vitro* тажрибаларида баҳолашнинг асосий усулларида бири, XI ДФ га киритилган "Айланувчан кажава" усули хисобланади. Маълумки, таъсир этувчи модда ажралиб чиқиш тезлигига турли омиллар ўз таъсирини кўрсатади, булардан қўлланилган ёрдамчи моддалар, эритувчи муҳит хажми ва pH муҳити, кажава

айланиш тезлиги. Эритувчи муҳитининг муътадил рН кўрсаткичини танлаш учун турли рН кўрсаткичга эга эритувчи муҳитлар қўлланилди.

6-расмда эритувчи муҳитнинг рН и «Стигер-S» таблеткаларини эришига кўрсатган таъсири ўрганилгани натижалари келтирилди.

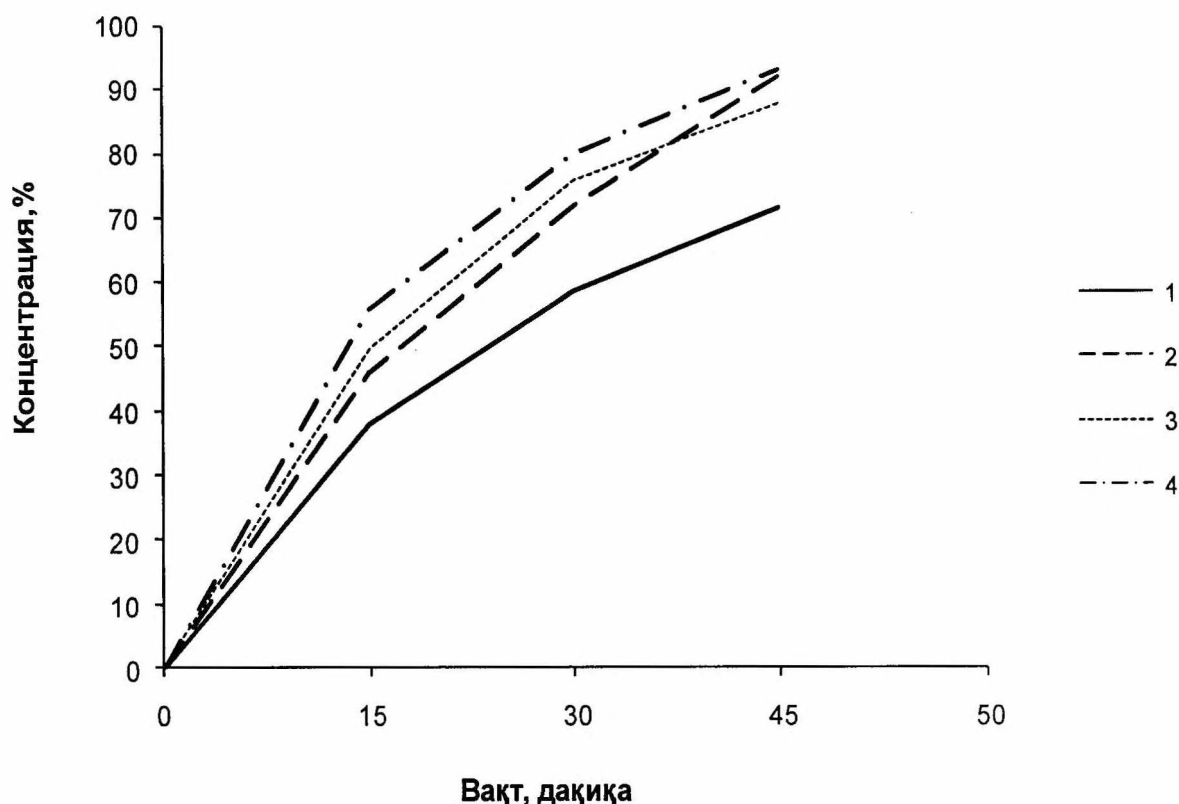


6-расм. Эритувчи рН муҳитининг «Стигер-S» таблеткаларини эрувчанлигига таъсири

1. Нейтраль муҳит (тозаланган сув)
2. Кислотали муҳит (0,1 н HCl эритмаси)
3. Ишқорий муҳит (0,1 н NaOH эритмаси)

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

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



7-расм. «Стигер-S» таблеткаларидан циннаризинни ажралиб чиқиш тезлигига кажава айланиш тезлигининг таъсири

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

Расмда келтирилган маълумотларга кўра, «Стигер-S» таблеткаларидан фаол модданинг ажралиб чиқиш тезлиги турли айланиш

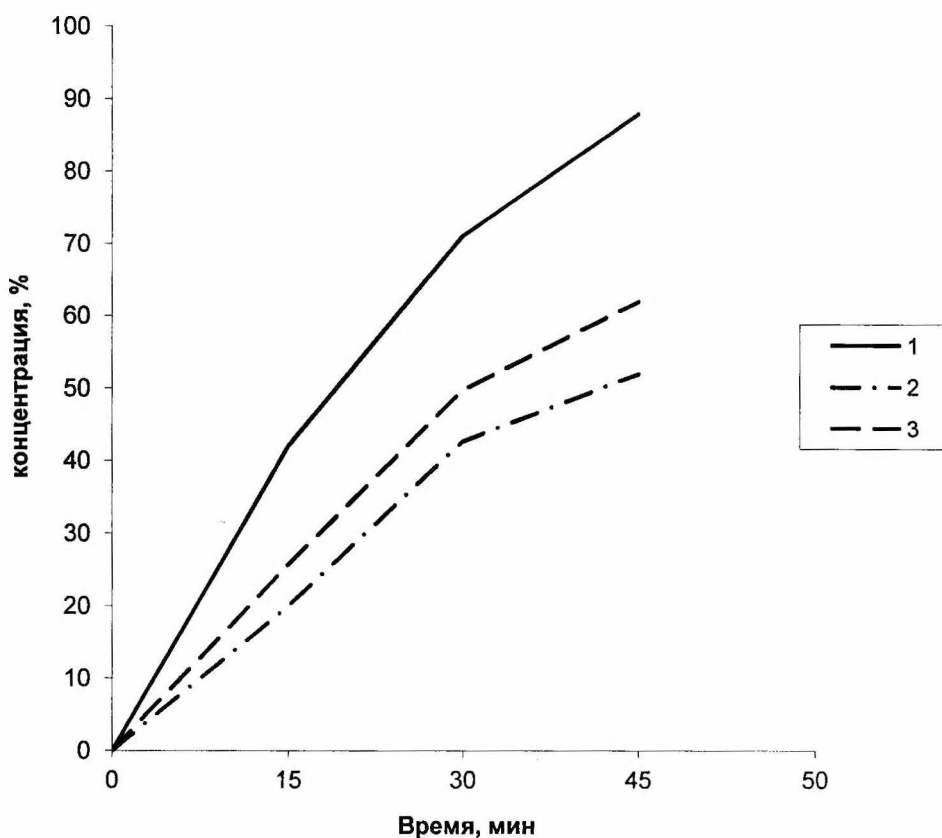
тезликларида орттириб борилди. Натижаларга асосан, 100 ай/дақ. кажава айланиш тезлигида таъсир этувчи моддалар миқдори 45 дақиқа ичида 80% ни ташкил этди, бу кўрсаткич XI ДФ талабларига мос келади.

Юқоридаги шароитда фаол модданинг ажралиб чиқиш кинетикаси биринчи тартибли кинетикага тўқри келади.

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

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

2.Тавсия этилаётган «Стигер-S» капсулаларини *in vitro* усулида биофармацевтик баҳолаш

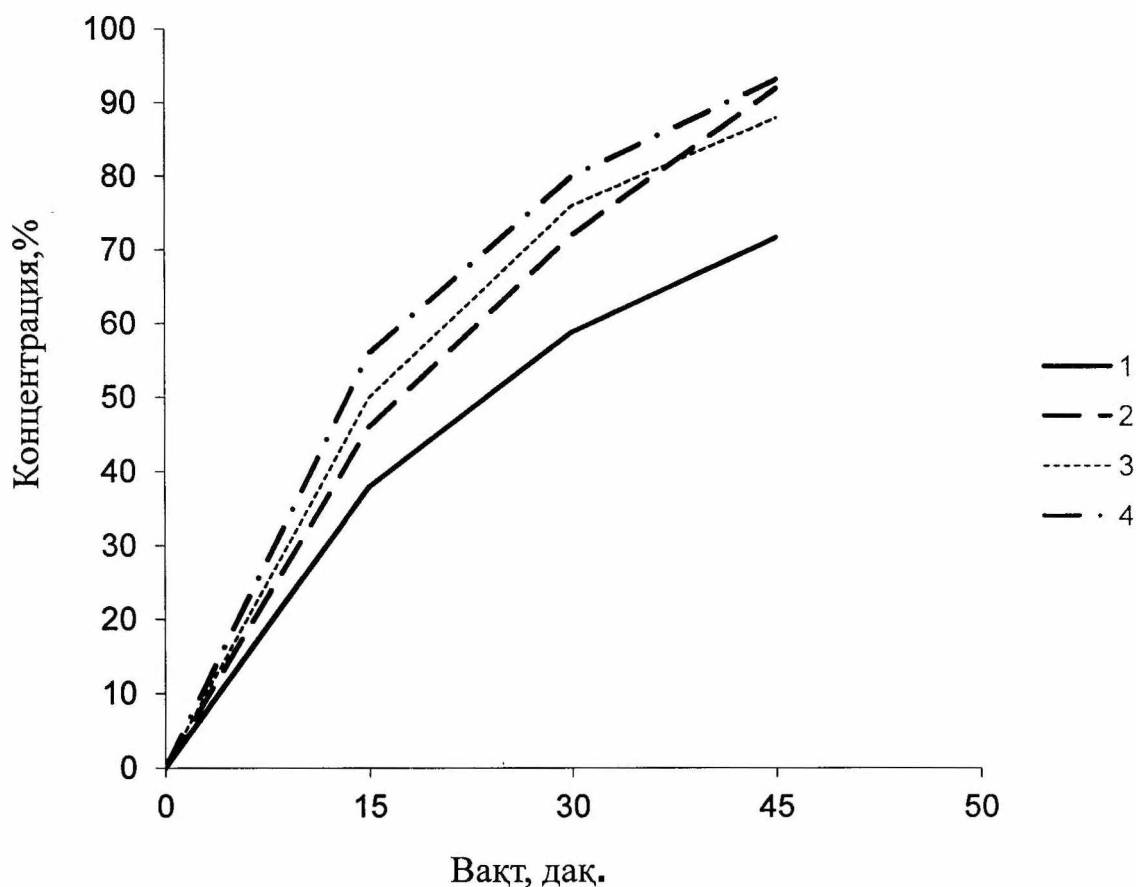


8-расм. Эритувчи рН муҳитининг «Стигер-S» капсулаларини эрувчанлигига таъсири

1.Нейтраль муҳит (тозаланган сув)

2.Кислотали муҳит (0,1 н HCl эритмаси)

3. Ишқорий муҳит (0,1 н NaOH эритмаси)



9-расм. «Стигер-S» капсулаларидан циннаризинни ажралиб чиқиш тезлигига кажава айланиш тезлигининг таъсири

Кажава айланиш тезлиги:

1. 50 ай/дақ.
2. 100 /дақ.
3. 200 /дақ.
4. 250 ай/дақ.

3. Тавсия этилаётган «Стигер-S» таблеткалари ва капсулаларининг турғунлигини ўрганиш

Кейинги тадқиқотларимизда турли шароитларнинг таълиф этилаётган «Стигер-S» таблетка ва капсула дори турига таъсири ва уларнинг сақланиш

муддатларини аниқлаш борасидаги тажрибаларни олиб бордик. Тажрибалар табиий усулда $20\pm 2^\circ$ ва “тезлаштирилган” усулларда 60°C ҳароратда олиб борилди. Уч хил турдаги қадоқ идишларидан фойдаланилди.

Шундай қилиб, танланган таркиб ва таклиф этилаётган технология бўйича тайёрланган «Стигер-S» таблеткалари ва капсулаларини, қўлланилган қадоқловчи идишлар 3 йил давомида табиий шароитда, ҳамда “тезлаштирилган усулларда” турғунлигини кўрсатди.

Қуйидаги жадвалларда «Стигер-S» таблетка ва капсулаларининг турғунлигини хона ҳароратида (табиий усул) ва “тезлаштирилган” усулларда ўрганганлик натижалари келтирилди:

«Стигер-S» таблеткаларини турғунлигини “тезлаштирилган усул” да ўрганиш натижалари (60°)

Қадоқ тури	Сақланиш давомийлиги, кунлар	Ташқи кўриниши	Ўртача оғирлиги ва ундан четла- ниш, %	Парчаланувчанлиг и, дақ	Эриши, %	Таъсир этувчи модда миқдори, %
1	2	3	4	7	8	9
1) Рангсиз идишларда БДС-25 ТУ 64-228-84	Бошланғич намуна	Оқ рангли, четлари бутун таблеткалар	0,121±4,81	11,9	90,15	99,01
2) Кўнгир рангли идишларга БДС-25 ОСТ 64-2-71-8	-//-	-//-	0,123±4,45	12,4	92,44	99,78
3) Контур уячали қадоқ ПВХ маркали ЭП-73 ТУ 48-21-270-78	-//-	-//-	0,126±3,01	12,3	92,67	99,85
1	46	ўзгармади	0,121±4,78	12	90,22	99,98
2	-//-	-//-	0,123±4,01	12,4	92,6	99,81
3	-//-	-//-	0,127±4,63	12,3	94,81	99,9

1	92	ўзгармади	0,120±3,75	12,1	90,01	99,99
2	-//-	-//-	0,124±3,02	12,3	91,88	99,91
3	-//-	-//-	0,124±4,85	12,5	94,9	99,85
1	138	ўзгармади	0,121±3,60	12,2	91,02	99,97
2	-//-	-//-	0,124±3,12	12,1	91,7	99,15
3	-//-	-//-	0,125±3,85	12,4	92,99	100
1	184	ўзгармади	0,119±3,85	12,2	92,02	99,85
2	-//-	-//-	0,121±4,15	12,5	90,15	99,47
3	-//-	-//-	0,123±3,90	12,4	92,75	99,98
1	230	ўзгармади	0,120±3,02	12,1	92,99	99,75
2	-//-	-//-	0,125±4,51	12,5	90,22	99,62
3	-//-	-//-	0,123±3,16	12,4	92,66	99,49
1	276	ўзгармади	0,121±3,02	12	91,99	99,85
2	-//-	-//-	0,122±4,51	12,6	90,02	99,82
3	-//-	-//-	0,129±3,15	12,7	92,46	99,9

«Стигер-S» капсулаларини турғунлигини “тезлаштирилган усул” да ўрганиш натижалари (60°)

Қадоқ тури	Сақланиш давомийлиги, кунлар	Ташқи кўриниши	Ўртача оғирлиги ва ундан четла-ниш, %	Парчаланувчанлиги, дақ	Эриши, %	Таъсир этувчи модда миқдори, %
1	2	3	4	7	8	9
1) Рангсиз идишларда БДС-25 ТУ 64-228-84	Бошланғич намуна	№5 ўлчамли, оқ рангли желатина капсулалари	0,122±4,81	12,4	90,12	99,01
2) Кўнгир рангли идишларга БДС-25 ОСТ 64-2-71-8	-//-	-//-	0,122±4,45	12,2	92,43	99,78
3) Контур уячали қадоқ ПВХ маркали ЭП-73 ТУ 48-21-270-78	-//-	-//-	0,127±3,01	12,5	92,62	99,85
1	46	ўзгармади	0,123±4,78	12,4	90,28	99,98
2	-//-	-//-	0,117±4,01	11,9	92,21	99,81
3	-//-	-//-	0,125±4,63	12,3	93,89	99,9

1 2 3	92	Ўзгармади	0,120±3,75	12,1	90,03	99,99
	-//-	-//-	0,119±3,02	12,3	90,89	99,91
	-//-	-//-	0,124±4,85	12,5	94,32	99,85
1 2 3	138	Ўзгармади	0,129±3,60	12,2	95,01	99,97
	-//-	-//-	0,118±3,12	12,1	91,15	99,15
	-//-	-//-	0,127±3,85	12,4	92,39	100
1 2 3	184	Ўзгармади	0,119±3,85	12,2	93,25	99,85
	-//-	-//-	0,121±4,15	12,5	90,19	99,47
	-//-	-//-	0,123±3,90	12,4	92,71	99,98
1 2 3	230	Ўзгармади	0,128±3,02	11,9	91,94	99,75
	-//-	-//-	0,116±4,51	12,1	90,27	99,62
	-//-	-//-	0,123±3,16	12,3	95,63	99,49
1 2 3	276	Ўзгармади	0,125±3,02	12,5	91,91	99,85
	-//-	-//-	0,122±4,51	12,2	90,09	99,82
	-//-	-//-	0,119±3,15	12,1	91,57	99,9

Биосамарадорликни ўрганиш асосан дори препаратининг сифатини белгилайди яъни унинг танланган таркиби, технологияси ва тахлил усулларининг тўғри эканлигини ҳамда дори препаратининг биофаллигини белгиловчи омилдир. Биосамарадорликни аниқлашнинг икки хил усули *in vivo* ва *in vitro* бўлиб улар бир-бирини тасдиқлайди. *in vivo* усулида асосан лаборатория дастгоҳларида олиб борилиб, *in vitro* усулида олинган тажрибалар фармакокинетик ёки фармакодинамик усулларда ўрганилади.

Ишлаб чиқариш корхоналарида *in vivo* усулини олиб бориш имкони йўқлиги, *in vitro* усулини кенг қўллашга олиб келади. Биофармацевтик тадқиқотлар усулида "Айланма кажавадан" фойдаланиб, кажаванинг айланиш тезлиги дақиқасига 100 деб белгилаб олинди. Бундан ташқари олинган муҳитнинг таъсири биофаол модданинг ажралиб чиқиш тезлигига боғлиқми йўқ эканлиги бир неча хил муҳит нейтраль, кислотали ва ишқорий муҳитлар омил қилиб текширилиши натижасида тозаланган сув деб ва унинг миқдори 500 мл қилиб белгилаб олинди. Биофармацевтик тадқиқотлар «Стигер-S» таблетка ва капсуласининг биосамарадорилигини талаб даражасида эканлигини ва танланган таркиб ва олиб борилган технологик жараённинг тўғри эканлигини ва тайёр маҳсулот XI ДФ си талабларига тўла жавоб беришлиги тасдиқланди.

Ишлаб чиқарилаётган дори препаратининг сақланиш муддатини ўрганиш муҳим босқичлардан бири бўлиб, истеъмолчини сифатли дори препарати билан таъминлашнинг омилидир. Биз «Стигер-S» таблетка ва капсуласининг турғунлигини хона хароратида табиий усулда, ҳамда "тезлаштирилган" усулда ўргандик.

Ҳар иккала усулда уч хил қадоқлаш идишларидан фойдаландик. "Тезлаштирилган" усулда 40° хароратда термостатда ўргандик ва биз таклиф этаётган таркиб ва усулда олинган «Стигер-S» таблетка ва капсулалари турғунлигини 3 йил деб белгилаб олдик. Табиий усулда уларнинг турғунлиги 1,5 йилни ташкил этди. Бу тадқиқотлар бўйича ишлар давом этаяпти.

УМУМИЙ ХУЛОСАЛАР

1. Олиб борилган тажрибалар асосида «Стигер-S» таблеткаларининг ва капсулаларининг илмий асосланган таркиби ва мўътадил технологияси яратилди.
- 2.Тавсия этилаётган «Стигер-S» таблетка ва капсулаларининг сифат кўрсаткичлари ўрганилди.
3. Тавсия қилинаётган «Стигер-S» таблеткалари ва капсулаларидаги таъсир этувчи модданинг (циннаризиннинг) миқдорий кўрсаткичлари спектрофотометрик (СФ) усулда ишлаб чиқилди.
4. Тавсия қилинаётган «Стигер-S» таблеткалари ва капсулаларини *in vitro* тажрибаларида биофармацевтик хоссалари ўрганилди.
5. Тавсия қилинаётган технология ва таркиб билан олинган «Стигер-S» таблеткалари ва капсулалари барча кўрсаткичлари бўйича XI ДФ талабларига жавоб берди ва сақланиш муддатлари таклиф этилаётган қадоқ идишларида 3 йил деб белгиланди.
- 6.Тавсия этилаётган таблетка ва капсулалар “SAMO” МЧЖ да ишлаб чиқариш муцҳитида синаю кўрилди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙЎАТИ

I. Норматив – ҳуқуқий ҳужжатлар:

1. Ўзбекистон Республикасининг “Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисида”ги Қонуни (1997 йил 25 апрел)
2. Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг №49 Қарори «О регулировании импорта готовых лекарственных средств постановлении кабинета министров республики Узбекистан» 25.02.2011 г.
3. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2007 йил 17 ноябрдаги ПП-731-сонли “2011 йилгача бўлган даврда фармацевтика соҳаси корхоналарини модернизация қилиш, техникавий ва технологик жиҳатдан қайта жиҳозлаш дастури тўғрисида”ги Қарори

II. Дарслик ва ўқув қўлланмалар:

4. British Pharmacopoeia. Monographs: Medicinal and Pharmaceutical Substances.- London, 2007.r Vol.I,II.-3с.
5. European Pharmacopoeia.-Sainte-Ruffin, 1997.-P.1487.
6. The United States Pharmacopeia. The National Formulary. USP XXIV. Twinbrook Parkway, Rockvill M.D., 2000.-P.546.
7. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х томах/пер. с англ. -М.-СПб.: Бином-Невский Диалект, 1998. - Т.1 - 612 с. - Т.2 - 670 с.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х томах - 13-е изд. - Харьков: Торсинг, 1997
9. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств/гл. ред. Крылов Ю.Ф. Ред. кол.: Вышковский Г.Л. (зам. гл. ред.) и др. - 7-е изд. - М.: РЛС-2004, 2004. - 1519 с.
10. Технология лекарственных форм: Учебник в двух томах. Том 1 / Т. С. Кондратьева, Л. А. Иванова, Ю. И. Зеликсон и др.; под ред. Т. С. Кондратьевой.- М.: Медицина, 1991
11. Тенцова А.И. Детские лекарственные формы. - М. 1977
12. Ажгихин И.С. Технология лекарств. Москва: “Медицина” - 1980, 440 с

13. Государственная фармакопея СССР, X издание - под. ред. Машковского М.Д. Москва: "Медицина" - 1968, 1078 с.
14. Державна фармакопея України, перше видання - під. ред. Георгієвського В.П.. Харків: "РІРЕГ" - 2001, 531 с.
15. Державна фармакопея України, перше видання, доповнення 1. - під. ред. Георгієвського В.П.. Харків: "РІРЕГ" - 2004, 492 с.
16. Кондратьева Т.С., Иванова Л.А. Технология лекарственных форм т.1,2. Москва: "Медицина" - 1991, 1038 с.
17. Краснюк И.И. Технология лекарственных форм. Москва: "Академия" - 2004, 455
18. Муравьев И.А. Технология лекарств т.1,2. Москва: "Медицина" - 1980, 704 с.
19. Лебедев А.А. Особенности проведения фармако - технологических испытаний согласно требованиям Государственной фармакопеи Украины/ А.А. Лебедев // Провизор. - 2002. - № 10. - С. 20-24.
20. Вальтер М.Б. Постадийный контроль в производстве таблеток/ М.Б. Вальтер, О. Л, Тютенков, Н.А. Филиппин. - М.: Медицина, 1982. - 208 с.
21. . Практикум по технологии лекарственных форм заводского производства/ [под ред. проф. В.Ф. Селеменева, проф. Г.В. Шаталова]. - Воронеж: ВГУ, 1998. - 335 с.
22. Промышленная технология лекарств: учебник. В 2-х т. Том 2/ Чуешов В.И. [и др.]. - Х.: МТК-Книга, 2002. - 716 с.
23. Технология лекарственных форм: учебник. В 2-х т. Том 2/ [под ред. Л.А. Ивановой]. - М.: Медицина, 1991. - 544 с.
24. Биофармация: учебник для студентов вузов/ [под ред. А.И. Тихонова]. - Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. - 240с
25. . Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств, т.1,2. Харьков: "НФАУ" - 2002, 1272 с.

26. Гаевый М. Д., Галенко-Ярошевский П. А., Петров В. И. и др. Фармакотерапия с основами клинической фармакологии / Под ред. В. И. Петрова.— Волгоград, 1998.— 451 с.
27. Лоуренс Д. Р., Беннит П. Н. Клиническая фармакология: В 2-х т.: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1993.
28. Тихонов А.И. Биофармация. Харків: “НФАУ” - 2003, 238 с.
29. Промышленная технология лекарств /Под ред. Проф. В.И. Чуешова. Том 2. Харьков. 2002. 398 с.
30. Теоритические основы технологии лекарственных средств. Учебное пособие. Береговых В.В., Сапожникова Э.А., Джалилов Х.К. и др. Ташкент 2011. 244 с.

III. Илмий журналлардаги мақолалар:

31. Бабакина Г.С., Березовская И.В. // Хим.-фарм. журн. - 1981. - №2 - с, 97-105
Ариыстанов Ж.М. Инновационный тип развития фармацевтических организаций и предприятий // Kimyo va farmatsiya. - Тошкент, - 2002. - №3. - С. 24-27.
32. Локшина Э. Э., Зайцева О. В., Кешишян Е. С. и др. Выбор антипиретика в терапии острых респираторных заболеваний у детей // Педиатрия. Прилож. к Consilium Medicum (репринт). 2011. № 1. С. 3–6.
33. Студеникин В. М., Степанов А. А., Шелковский В. И. и др. Клинические аспекты терморегуляции у детей // Вопр. совр. педиатрии. 2003. т. 2. № 4. С. 54–60
34. Студеникин В. М., Пак Л. А., Турсунхужаева С. Ш. и др. Мигрень и современные подходы к ее лечению // Мед. совет. 2010. № 9–10. С. 80–83.
35. Silver S., Gano D., Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy // J Paediatr Child Health. 2008, Jan; 44 (1–2): 3–9. Epub 2007, Sep 14. Review. PubMed PMID: 17854415.
36. Damen L. et al. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials // Pediatrics. 2005, Aug; 116 (2): e295–302. Review. PubMed PMID: 16061583.

37. Будукова Л.А., Кондратьева Т.С. Лекарственные формы для новорожденных и детей до 1 года и пути повышения их качества. // Фармация, 1987 г., № 2.
38. Ольбинская Л. И., Андрущишина Т. Б. Рациональная фармакотерапия артериальных гипертензий // Русский медицинский журнал.— 2001.— Т. 9, № 15.— С. 615–621.
39. Жалилов Х.К. Дори воситалари муомиласининг бугунги кундаги ҳолати ва истиқболлари // Farmatsevtika jurnali. – Тошкент, - 2011. - №4. - С. 12-17.
40. Регистр лекарственных средств России: Ежегодный сборник.— М.: Ремако, 1997–2002.
41. Бузовский А.Н., Кислева Г.С., Соллогуб Л.В., Детские лекарственные формы. // Фармация, 1980 г., № 1 с. 53-54. Молдавер Б.Л. Взгляд через призму GMP на изготовление лекарств в аптеке // Фарматека. – 2005. - №2
42. Т.С. Кондратьева, Н.Г. Преферанская, Г.П. Матюшина, О.Н. Кондратьева «Биофармацевтические исследования детских суппозиторий с фосфотиамином». //Фармация, 1990, т.39 №5 с. 18-22
43. Современная концепция применения антагонистов кальция в кардиологии. Решение Ученого совета НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова Кардиологического научного центра РАМН // Тер. архив.— 1996.— Т. 68, № 9.— С. 18–19.
44. Чекман И. С., Пелешук А. И., Пятак О. А. и др. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / Под ред. И. С. Чекмана, А. П. Пелешука, О. А. Пятака.— Киев: Здоров'я, 1987.— 736 с.
45. «Особенности детского организма» //Газета "Вестник Кипра" Выпуск № 443 от 26 марта 2004 г.
46. Соллогуб Л.В., Детские лекарственные формы и требования предъявляемые к ним. // Фармация, 1991 г., № 1, с. 12-16.

47. Трунова М.А., Белоконь И.Ф. Итоги и перспективы создания детских лекарственных форм - Тезисы докладов 4-го всесоюзного съезда фармацевтов. Казань, 1986 г., с. 226
48. Дмитриєвський Д.І. Промислова технологія ліків. Вінниця: "Нова книга" - 2008, 277 с.
49. Белоусов Ю.А. Дженерики - мифы и реалии/ Ю.А. Белоусов // Ремедиум. - 2003. - № 4. - С.4-9.
50. Борисова Т. Фармакопейное качество - основание для применения препарата в медицинской практике/ Т. Борисова // Фармацевтический вестник. - 2003. - № 14 (293).
51. Жердев В.П. "Корреляция *in vitro* - *in vivo*": может ли тест "Растворение" заменить исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов? / В.П. Жердев, Г.Б. Колыванов, А.А. Литвин // Фарматека. - 2003. - № 3. - С.109-111.
52. Maseau J. C., Thomas G. Modeling to understand porosity and specific surface areachanges during tableting // Powder Technol. -1999. -Vol.101.-P. 240-248.
53. Johansen A., Schaefer T.Effects of physical properties of powder particles on binder liquid requirement and agglomeric growth in a high shear mixer // European J.Pharm.Sci.-2001.-N4.-P.135-147.
54. Experimentally Designed Optimization of Direct Compression Tablets / R.Renoux, J.A. Demazieres, J.M.Cardot, J.M.Aiache // Drug Dev and Ind. Pharm.-1996.-N2.-Vol.22.-P.103-109.
55. Арзамасцев А.П. Оценка высвобождения лекарственных веществ из твердых дозированных лекарственных форм в испытаниях *in vitro*/ А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Т.Ю. Лутцева // Фармация. - 2004. - № 4. - С.6-8.
56. Петров В. И., Недогода С. В., Сабанов А. В. и др. Применение антагонистов кальция у больных гипертонической болезнью: цена и эффективность их использования // Проблемы стандартизации в

здравоохранении: Научно-практический рецензируемый журнал.— 2001.— № 4.— С. 128.

57. Методические рекомендации по приготовлению, анализу и использованию лекарственных препаратов.- М.: ВИБ МЗ СССР, 1981.- С. 11-21

58. Методическое письмо по правилам приготовления, хранения и отпуска лекарственных форм для новорожденных - Методические рекомендации и указания аптекам г. Москвы, 1984, 1986, 1988 гг.

59. Классификатор лекарственных форм // Еженедельник «Аптека».- 2002.- № 31.- С. 7

60. Алеева Г.Н. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов (Обзор)/ Г.Н.Алеева, М.Ж.Журавлева, Р.Х.Хафизьянова//Химико фармацевтический журнал.2009.-Том 43.-№4-С.51-56.

IV. Интернет сайтлари

61. http://www.dsm.ru/content/file/cpravka_may_2012.pdf.
62. <http://www.medical911.ru/>
63. <http://www.netdoctor.co.uk/medicines/100004842.html>
64. <http://madedrugs.ru/post/sushka-tabletochnyx-granulyatov/>
65. <http://www.stat.uz>
66. www.starpharma.ru