

**УМУМИЙ ВА НООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ,  
ПОЛИМЕРЛАР КИМЁСИ ВА ФИЗИКАСИ ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ  
МАРКАЗИ, ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ВА  
ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТЕХНИКА УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
16.07.2013.К/Т.14.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**ИНАГАМОВ САБИТДЖАН ЯКУБЖАНОВИЧ**

**НАТРИЙКАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА АСОСИДА  
ФАРМАЦЕВТИКАГА МЎЛЖАЛЛАНГАН  
ПОЛИКОМПЛЕКСЛАРНИНГ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ  
ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**02.00.07 – Композицион материаллар кимёси ва технологияси  
(техника фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2014**

УДК 678.278:541.68.63.(615.022)

**Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата докторской диссертации**  
**Content of the abstract of doctoral dissertation**

Иноғомов Собитжон Ёқубжоновиç Натрийкарбоксиметилцеллюлоза асосида фармацевтикага мўлжалланган поликомплексларнинг технологиясини ишлаб чиқиш.....	3
Инагамов Сабитджан Якубжановиç Разработка технологии поликомплексных композитов фармацевтического назначения на основе натрийкарбоксиметилцеллюлозы.....	29
Inagamov Sabitjan Yakubjanovich Physical and chemical bases of obtaining and development the technology of polycomplex composites for pharmaceutical purposes.....	55
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	80

**УМУМИЙ ВА НООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ,  
ПОЛИМЕРЛАР КИМЁСИ ВА ФИЗИКАСИ ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ  
МАРКАЗИ, ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ВА  
ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТЕХНИКА УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
16.07.2013.К/Т.14.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**ИНАГАМОВ САБИТДЖАН ЯКУБЖАНОВИЧ**

**НАТРИЙКАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА АСОСИДА  
ФАРМАЦЕВТИКАГА МЎЛЖАЛЛАНГАН  
ПОЛИКОМПЛЕКСЛАРНИНГ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ  
ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**02.00.07 – Композицион материаллар кимёси ва технологияси  
(техника фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2014**

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/В2014.5.Т381 рақами билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Докторлик диссертациясининг тўлиқ матни Умумий ва ноорганик кимё институти, Полимерлар кимёси ва физикаси илмий-тадқиқот маркази, Тошкент кимё-технология институти, Тошкент давлат техника университети ҳузуридаги 16.07.2013 К/Т.14.01 рақамли фан доктори илмий даражасини берувчи Илмий кенгаш веб-саҳифасида [www.iopx.uz](http://www.iopx.uz) манзилига жойлаштирилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) веб-саҳифага [www.iopx.uz](http://www.iopx.uz) манзилига ҳамда ZIYONET ахборот-таълим порталида [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz) манзилига жойлаштирилган.

**Илмий  
маслаҳатчи:** Мухамедов Гофиржон Исроилович  
кимё фанлари доктори, профессор

**Расмий  
оппонентлар:** Ибодуллаев Ахмаджон Собирович  
техника фанлари доктори, профессор

Раҳманбердиев Абдуғаффор  
кимё фанлари доктори, профессор

Мухитдинов Баҳодир Фахритдинович  
кимё фанлари доктори, профессор

**Етакчи  
ташкilot:** Биоорганик кимё институти

Диссертация ҳимояси Умумий ва ноорганик кимё институти, Полимерлар кимёси ва физикаси илмий-тадқиқот маркази, Тошкент кимё-технология институти, Тошкент давлат техника университети ҳузуридаги 16.07.2013 К/Т.14.01 рақамли Илмий кенгашнинг «30» XII 2014 й. соат 10 даги мажлисида бўлади. (100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек тумани, Улуғбек кўч., 77-а. Тел.: (+99871) 262-56-60; факс: (+99871) 262-79-90, e-mail: [iopxanzuz@mail.ru](mailto:iopxanzuz@mail.ru))

Докторлик диссертацияси Умумий ва ноорганик кимё институтининг Ахборот ресурс марказида 03 рақами билан рўйхатга олинган, диссертация билан АРМда танишиш мумкин (100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўчаси, 77-а уй. Тел.: (+99871) 262-56-60).

Диссертация автореферати 2014 йил «30» XII тақдимди.  
(30.11 2014 й. даги № 03 рақамли ресурс маълумоти)



**Б.С. Зокиров**  
Фан доктори илмий даражасини берувчи  
Илмий кенгаш раиси, к.ф.д.

**Г.У. Раҳматкарне**  
Фан доктори илмий даражасини берувчи  
Илмий кенгаш котиби, к.ф.д., профессор

**С.С. Хамраев**  
Фан доктори илмий даражасини берувчи  
Илмий кенгаш ҳузуридаги илмий  
семинар раиси, к.ф.д., профессор

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Замон талабига жавоб берадиган янги, халқ эҳтиёжи учун зарур бўлган маҳсулотларни олиш, янги модда ёки материалларни яратиш амалий муаммоларни ҳал қилишда жуда катта аҳамият касб этади. Бунга халқ хўжалиги учун зарур бўлган поликомплекс (ПК) ва поликомплекс композитларини (ПКК) мисол қилиб кўрсатиш мумкин, улар ўзининг бир қатор муҳим хусусиятлари билан ажралиб туради. Бундай моддалар сўнгги вақтларда фармацевтика йўналишида куюқлаштирувчи, стабилловчи модда сифатида, таъсири узайтирилган дори воситалари олишда, капсула, таблеткалар учун пленка ҳосил қилувчи воситалар сифатида, юмшоқ дори воситалари учун асос сифатида ва бошқа шу кабиларда кенг миқёсда қўлланилмоқда.

Поликомплекслар иккита полиэлектrolитларнинг ўзаро таъсирлашиши асосида ҳосил бўладиган маҳсулотлар бўлиб, улар ўзининг бир қатор муҳим, бебаҳо хоссалари туфайли техника, материаллар технологияси, тиббиёт ва халқ хўжалигининг бошқа соҳаларида муҳим ўрин тутди. Бундан ташқари жуда кўп полиэлектrolитларнинг бошқа полимерлар билан ўзаро таъсирлашиб янги моддалар ҳосил қилиши, полимер олиш ва уларни модификация қилиш йўналишида фаннинг янги қирраларини очиб бермоқда. Шундай усул билан маълум моддалар асосида янги полимерларни ҳосил қилиш мумкин.

Бу борада натрийкарбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) ва чизиқли, занжирсимон тузилишга эга бўлган мочевиноформальдегид олигомерлари (МФО) асосида олинган поликомплекс ва поликомплекс композитлари олиш, уларни ўрганиш ва ишлаб чиқаришга тадбиқ қилиш долзарб ҳисобланади.

Натрийкарбоксиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомерлари асосида олинган поликомплекс композитлар Ўзбекистон Республикасида кенг миқёсда ишлаб чиқариладиган маҳаллий хом ашёлар асосида олинганлиги, ҳамда уларнинг амалий тадбиқи, яъни маълум хоссаларга эга бўлган поликомплекс геллари - дори воситаларини ташувчиларини олиш, бу поликомплекс композитларни суртма дори воситалари учун асос сифатида ва хоссалари бошқариладиган мембраналар сифатида ишлатиш мумкин эканлиги жуда катта назарий ҳамда амалий аҳамиятга эга.

Ҳозирги вақтда республикамиз дори воситалари ишлаб чиқариш корхоналарида қўлланиладиган асослар, ёрдамчи моддалар турли хил субстанциялар асосан четдан келтириляётганлиги сабабли дори воситалари ишлаб чиқариш самарадорлигига таъсир кўрсатибгина қолмасдан балки уларнинг нарх-навосини ўсишига ҳам олиб келади.

Мазкур тадқиқот иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг «2011 йилгача бўлган даврда фармацевтика тармоғи корхоналарини модернизация қилиш, техникавий ва технологик қайта жиҳозлаш дастури тўғрисида»ги 2007 йил 19 ноябрдаги ПҚ-731-сонли қароридан келиб чиққан ҳолда республикамизни динамик ривожланишининг асоси - маҳаллий, табиий хом

ашёлар ёрдамида илмий технологияларни ривожлантириш ва шу асосда аҳолини республикамизда ишлаб чиқарилган маҳсулотлар билан таъминлашга қаратилган. Шунинг учун маҳаллий хом ашёлар асосида кимёвий маҳсулотлар, дори воситалари ва тиббий асбоб-ускуналарни ишлаб чиқариш, фан ва технологияларни ривожлантиришда жуда катта аҳамиятга эга.

Бу муаммоларни ҳал қилиш борасида маҳаллий, арзон ва талабларга жавоб берадиган маҳсулотлар асосида фармацевтика саноати учун зарур бўлган ёрдамчи моддалар ва дори воситалари учун асосларни яратиш устувор вазифалардан ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар таракқиётининг устувор йўналишларига мослиги.** Диссертация фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишига мос равишда бажарилган: 2006-2008 ва 2009-2011 йилларга мўлжалланган ИТД-11: «Маҳаллий, тиббий доривор ўтлар, ўсимликларни кўпайтириш ва маҳсулдорлигини ошириш ҳисобига ҳамда синтетик хом ашё асосида янги доривор воситаларни ишлаб чиқаришнинг самарадор технологияларини яратиш» ва 2012-2014 йилларга мўлжалланган АТД-11: «Маҳаллий табиий ва синтетик хом ашёлар асосида янги дори воситаларини ишлаб чиқаришнинг самарадор технологияларини яратиш» дастурлари асосида бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи.**

Поликомплекслар олишдаги халқаро илмий-тадқиқотлар асосан биологик полимерларни синтетик юқори молекуляр бирикмалар билан, полимер кислоталарини ноионоген полимерлар билан, синтетик полиэлектrolитлар асосида, водород боғланиши асосида боғланган, сополимерлар асосида, ностехиомерик ва чизиқли тузилишли полиэлектrolитларни ҳар хил табиатга эга бўлган қарама-қарши зарядли коллоид заррачалар билан ҳосил қилган поликомплексларини ўрганишга йўналтирилган.

Бу борада АҚШ, Буюк Британия, Япония, Германия, Россия, Хитой, Голландия, Франция, Италия, Индия, Украина, Латвия ва бошқа мамлакатлар олимлари жуда катта ютуқларга эришганлар.

Поликомплекс ва поликомплекс композитларини ўрганишда, уларнинг технологиясини ишлаб чиқишда Калифорния университети (АҚШ), Оксфорд университети (Англия), Токио университети (Япония) ва Ломоносов номидаги Москва Давлат университетларида самарали натижаларга эришилган.

Халқаро компания, илмий марказларнинг, жумладан, Scientific cooperation, Biotehnos S.A, Hyperion S.A, Labor Med Pharma S.A., Magistra, KazNTU-Honeywell, Basell Sales, Dow Europe, Klockner Pentaplast, Rohling Engineering Plastics KG, Polymer-Additive AG ва бошқаларнинг чоп этилган нашрларида поликомплекслар ҳосил бўлишининг асосий қонуниятлари, уларни халқ хўжалигининг турли соҳаларига тадбиқ қилиниши ёритиб берилган. Буларда қарама-қарши зарядга эга бўлган макромолекулар

турғун боғланишга эга бўлган поликомплекслар ҳосил қилиши таъкидлаб ўтилган. Бу боғланишларнинг турғунлиги, уларнинг кооперативлиги билан изоҳланади. Ҳар хил макромолекулалар ўртасида ўзаро кооператив боғланишларни ўрганиш илмий ва амалий аҳамиятга эга бўлиб, бу орқали янги полимер моддалар ва маҳсулотларни ҳосил қилиш мумкин.

Халқаро илмий адабиётлар таҳлили шуни кўрсатдики, поликомплекслар иккита компонентнинг ўзаро таъсирлашиши асосида ҳосил бўладиган индивидуал модда бўлиб, улар ўзининг бир қатор муҳим ва бебаҳо хоссалари учун техника, материаллар технологияси, тиббиёт ва халқ хўжалигининг бошқа соҳаларида етакчи ўрин тутди. Шу билан бирга тузилиши ва хоссалари маълум бўлган полиэлектродитлар асосида янги эксплуатацион хоссаларга эга бўлган маҳсулотлар олиш мумкин.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Кўпкомпонентли системалар – поликомплекслар экологик муаммоларни ҳал қилиш, тиббиёт учун мўлжалланган полимер мембраналар яратиш, тупроқ устки қисмида самарали структура ҳосил қилувчи, доришунослик йўналишида эса суртма дори воситалари учун асос сифатида кенг миқёсда тадбиқ қилинмоқда. Халқаро ва республика журналларида чоп қилинган илмий мақола, тўплам ва монографиялар бу йўналишдаги ҳар хил назарий ва амалий масалаларни ўрганишга бағишланган. Бунда чет эл олимларидан Michels A.S. (АҚШ), Tsuchida E., Osada Y. (Япония), Philipp B. (Германия), Srinivasan R. (Индия), Tanaka T., Масафуми Я., Мурасиацу Тоедзиро, Танахаси Киёси (Япония) ва МДХ давлатларидан Кабанов В.А., Плате Н.Ф., Зезин А.Б., Паписов И.М., Изумрудов В.А., Касаикин В.А., Бектуров Е.А., Бимендина Л.А., Алюшина М.Т., Тенцова А.И., Грецкий В.М., Башура Г.С., Глузман М.Х., Иванова Л.А., Рашидова С.Ш., Мусаев У.Н., Назарова З.А. кабиларни санаб ўтиш мумкин<sup>1,2</sup>.

Бу олимларнинг ишларида янги поликомплексларни олиш, ҳозирги замон тиббий-фармацевтик талабларга жавоб берадиган, яхши физик-химик, технологик, структур-механик хоссаларга эга бўлган дори заррачаларини ташувчилар яъни, поликомплекс асосларни ўрганиш бўйича илмий-тадқиқот ишлари келтирилган. Лекин республика миқёсида, маҳаллий, арзон, талабларга жавоб берадиган дори воситалари учун асос яратиш, уларни технологиясини ишлаб чиқиш фармацевтика саноати учун долзарб ва биринчи ўринда турадиган муаммолардан ҳисобланади.

**Диссертация тадқиқотининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги** қуйидаги лойиҳаларда акс эттирилган: давлат илмий-техника лойиҳалари ДИТД-11 - «Йўналишли таъсирга эга бўлган препаратларни тайёрлаш учун табиий, синтетик материаллар олиш, технологиясини ишлаб чиқиш ва уларни Соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ қилиш»

<sup>1</sup> Сулейманов И.Э., Бектуров Е.А. и др. Полимерные гидрогели в фармацевтике. Алматы,-Сант-Петербург, 2004г.-210 с.

<sup>2</sup> Назарова З.А. Создание эмульсионных и гидрофильных основ с использованием местных видов сырья и совершенствование технологии мазей с их помощью: Автореф. дисс... докт. фарм. наук.- Ташкент, 1996. – 37 с.

(№ 0193.0001405); ДИТД-12 - «Дори воситалари параметрларининг коллоид-кимёвий, технологик хоссаларини бошқариш учун янги сирт-фаол моддаларини олиш ва ўрганиш» (№ 0191.0000740).

**Тадқиқотнинг мақсади** маҳаллий, арзон, қулай ва саноат миқёсида ишлаб чиқариладиган полимерлар асосида олдиндан маълум бир физик-кимёвий, физик-механик хоссаларга эга бўлган поликомплекс ва поликомплекс композитларни олишнинг қонуниятларини ўрганиш, самарали технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Қўйилган мақсадни амалга ошириш учун қуйидаги **тадқиқот вазифалари** белгиланган:

экологик тоза ва иқтисодий самарадорликка эга бўлган, саноат миқёсида республикада ишлаб чиқариладиган полимер ва олигомерлар асосида олдиндан маълум тузилиш ва хоссаларга эга бўлган поликомплекс композитлари яратиш;

поликомплекс композитлари ҳосил бўлиш жараёнларини ўрганиш, маълум бир таркибда аниқ бир хоссаларга эга бўлган поликомплекс композитларни ҳосил бўлиш реакция шaroитлари учун қонуниятларини аниқлаш;

натрийкарбоксиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомерлари асосида олинган поликомплекс композитлари пленкаларини молекуляр даражадаги тузилишини сорбцион, оптик ва электрон микроскопик усуллар орқали баҳолаш, мембрана ва физик-механик хоссаларини ҳар хил муҳитда аниқлаш;

натрийкарбоксиметилцеллюлоза ва поликомплекс композитлари эритмаларини структур-механик ва реологик хоссаларини ўрганиш;

оптимал физик-кимёвий, физик-механик параметрларга эга бўлган, оптимал нисбатдаги суртма дори воситалари учун асос поликомплекс композитлари олиш ҳамда унинг самарали технологиясини ишлаб чиқиш;

поликомплекс композитларини суртма дори воситалари учун асос сифатида ишлатилиши ҳамда мембрана орқали йўналишли таъсир қилиш ва узоқ вақт давомида таъсир қилиш самарасини ўрганиш;

поликомплекс композитларини дори воситалари учун асос сифатида қўллашда узоқ вақт давомида таъсир этиш хоссаларини илмий асослаб бериш.

**Тадқиқот объекти:** натрийкарбоксиметилцеллюлоза ва чизикли, ҳар хил миқдордаги занжирсимон структурага эга бўлган мочевиноформальдегид олигомерлари асосидаги поликомплекслар ва поликомплекс композитлардир.

**Тадқиқот предмети** – поликомплекс ва поликомплекс композитлари ва уларнинг самарали технологияларни яратиш билан боғлиқ комплекс назарий ва амалий масалалар ҳисобланади.

**Тадқиқот усуллари:** диссертацияда ИК-спектроскопик, потенциометрик, вискозиметрик титрлаш, ДТА, рентгеноструктур анализ, оптик ва электрон микроскопия, сорбция, дори воситаларининг асосдан

ажралиб чиқишини текшириш бўйича Кривчинский усулларида фойдаланилган.

**Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги:**

натрийкарбоксиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомери ёрдамида «ПКГ-1» олишнинг оптимал миқдорий нисбатлари ва технологик параметрлари аниқланди ва унинг самарали технологияси ишлаб чиқилган;

поликомплекс мембраналарини механик, ультрафилтрацион, сувда бўкувчанлик, сорбцион хоссаларини ва мембрананинг тешиклар ўлчамини бошқариш мумкинлиги аниқланган;

натрийкарбоксиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомери ёрдамида олинган поликомплекс композитларини юмшоқ дори воситалари учун асос сифатида ишлатиш мумкинлиги ўрганилган ва уларнинг тузилиши ва хоссаларини йўналишли бошқариш илмий асослаб берилган;

натрийкарбоксиметилцеллюлоза макромолекулаларини деструкцияси мочевиноформальдегид олигомери билан секинлатиш мумкинлиги аниқланган;

натрийкарбоксиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомери ёрдамида олинган «ПКГ-1»ни таъсири узайтирилган юмшоқ дори воситалари учун асос сифатида қўллашнинг илмий асослари ишлаб чиқилган ва тадбиқ этилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

натрийкарбоксиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомери ёрдамида ишлаб чиқариш шароитида оптимал миқдорга ва технологик параметрларга эга бўлган поликомплекс композитлари олишнинг самарали технологияси ишлаб чиқилди;

поликомплекс гелли асос «ПКГ-1» учун технологик регламент ишлаб чиқилди ва «Galenika» МЧЖ ишлаб чиқариш бирлашмасида асоснинг ва унинг дерматолли (С=10%) ва бор кислотали (С=5%) суртмаларини синов партиялари чиқарилди;

поликомплекс гелли асос «ПКГ-1» ёрдамида таъсири узайтирилган юмшоқ дори воситалари олиш мумкинлиги кўрсатилди ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармаси томонидан юмшоқ дори воситалари учун асос сифатида қўлланишга рухсат берилди.

**Олинган натижаларнинг ишончлилиги.** Поликомплекс ва поликомплекс композитларининг тажриба-ишлаб чиқариш синовлари, олинган лаборатория ва илмий натижалари поликомплекс композитларини ишлаб чиқариш технологиясини эффективлигини ҳамда улар ёрдамида кенг миқёсда ишлатиш мумкин бўлган турли хил узок таъсир қилувчи дори препаратларини олиш мумкинлигини кўрсатди. Таклиф қилинаётган асоснинг ишлаб чиқариш натижалари асосида оптимал технологик параметрлар аниқланган.

**Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти.** Олинган натижаларнинг назарий аҳамияти шундан иборатки, На-

карбоксиметилцеллюлоза ва чизиқли, занжирсимон тузилишга эга бўлган мочевиноформальдегид олигомери ёрдамида поликомплекс композитларни ҳосил бўлиш жараёнларида макромолекулалар ўртасидаги ўзаро боғланишларни баҳолаган ҳолда иккита полимерлар ион ва водород боғлари асосида боғланганлиги кўрсатиб берилган. Поликомплекс композитларини ҳар хил босқичда ҳосил бўлиш жараёнларини кинетик қонуниятлари реакция шароитига, структурага ва реагент таркибларига боғлиқ ҳолда ўрганилган. Поликомплекс композитларини тузилиши ва ҳосил бўлиш жараёнларини асосий қонуниятларини ўрганиш аниқ бир структурага эга бўлган поликомплекс композитларини олишнинг оптимал шароитларини танлаб олишга, системанинг технологик характеристикаларини бошқаришга ва маълум бир режали хоссаларга эга бўлган поликомплекслар яратишга имкон беради. Биринчи марта натрийкарбоксиметилцеллюлоза макромолекулаларини деструкцияси аниқланган ва мочевиноформальдегид олигомери билан уни бошқариш имкониятлари ўрганилган. Na-карбоксиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомери ёрдамида олинган поликомплекс композитлари юмшоқ дори препаратлари учун асос сифатида ишлатиш имкониятлари кўрсатилган ва илмий асослаб берилган. Юқори молекуляр бирикмалар Na-карбоксиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомери асосида олинган поликомплекс эритмаларининг турғунлик вақти Na-карбоксиметилцеллюлозага нисбатан 4-5 марта юқори бўлиши аниқланган.

Диссертацион ишнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, маҳаллий, арзон хом ашёлар базасида олинган суртма дори воситалар учун таклиф қилинаётган «ПКГ-1» асос ўзининг барча сифат кўрсаткичлари бўйича меъёрий техник-ҳужжатлар талабларига жавоб беради ва бу асос ёрдамида таъсири узайтирилган дори воситалари олиш мумкин. Бу эса республикамизга кириб келаётган импорт маҳсулотлар хажмини қисқартиради.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Натрийкарбоксиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомери асосида «ПКГ-1» гелли асос ишлаб чиқилган, унинг техник шартлари «Узстандарт» агентлиги томонидан тасдиқланган (2009 йил 24 ноябрдаги TSh 42–019:2009), Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармаси томонидан юмшоқ дори воситалари учун асос сифатида қўлланишига рухсат этилган (2009 йил 28 январдаги 01-10 сонли гувоҳномаси). «ПКГ-1» гелли асос «Узфармсаноат» Давлат акционерлик компанияси тасарруфидаги «Galenika» МЧЖ ишлаб чиқариш корхонасига жорий этилиб, йиллик иқтисодий самара 500 млн. сўмни ташкил қилган («Узфармсаноат» Давлат акционерлик компаниясининг 2014 йил 24 ноябрдаги МД-06/1967- 1 сонли маълумотномаси).

**Ишнинг апробацияси.** Диссертациянинг асосий материаллари халқаро, Республика анжуманлари ва симпозиумлари: «Водорастворимые полимеры и их применение» (Иркутск, 1987 й.); «Совещании по биологически активным

полимерам и полимерным реагентам для растениеводства» (Нальчик, 1988 й.); «Интерполимерные комплексы» (Рига, 1989 й.); XIV Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 1989 й.); «Азотосодержащие полиэлектролиты» регионал конференцияси (Свердловск, 1989 й.); 33<sup>rd</sup> International Symposium on macromolecules «IUPAC» (Canada, 1990 г.); 8-th Bratislava international conference of polymers (Bratislava, 1991г.); «Ўзбекистон «МАКРО-92» юқори молекуляр бирикмалар бўйича I Республика илмий конференцияси (Тошкент, 1992 й.); «Экология и окружающая среда» илмий конференцияда (Минск, 1992 й.); «Методологические и прикладные проблемы химии» халқаро конференциясида (Самарқанд, 1997 й.); «Актуальные проблемы аналитической химии» I-Республика илмий-амалий конференциясида (Термез, 2002й.); «Актуальные проблемы химии и химической технологии» Республика илмий-техника конференциясида (Тошкент, 2002 й., 2005й.); «Интеграция образования, науки и производства в фармации» номли илмий-техника конференциясида (Тошкент, 2002 й.); «Наука и социальные проблемы медицины, фармации, биотехнологии» Ш-халқаро илмий-амалий конференциясида (Харьков, Украина, 2003 й.); «Химия и применение природных и синтетических биологически активных соединений» халқаро илмий конференциясида (Алмата, 2004 й.); «Актуальные вопросы теоретической и прикладной физики и биофизики» Бутунукраина илмий-техника конференциясида (Севастополь, 2005 й.); «Актуальные проблемы аналитической химии» II Республика илмий-амалий конференциясида (Термез, 2005 й.); «Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств» на основе природного сырья Республика илмий-амалий конференциясида (Тошкент, 2006 й.); «Высокие технологии и перспективы интеграции образования, науки и производства» халқаро илмий-техника конференциясида (Тошкент, 2006 й.); «II International conference on natural Products: chemistry, technology, medicinal perspectives» (Almaty, Kazakhstan, 2007г.); «Интеграция образования, науки и производства в фармации» илмий-амалий конференциялари (Тошкент, 2007 - 2013 йй.) да маъруза қилиниб муҳокама қилинган, 11.11.2014 йилда Умумий ва ноорганик кимё институти, Полимерлар кимёси ва физикаси илмий-тадқиқот маркази, Тошкент кимё-технология институти, Тошкент давлат техника университети ҳузуридаги 16.07.2013 К/Т.14.01 рақамли Илмий кенгаш қошидаги 02.00.07. – Композицион материаллар кимёси ва технологияси ихтисослиги бўйича илмий семинарда муҳокама қилинган.

**Натижаларнинг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 1 та монография, 24 та илмий мақола, шу жумладан, 4 таси чет элларнинг нуфузли журналларида ва 60 дан ортиқ мақола ва тезислар илмий тўпламларда чоп қилинган, ихтиро учун 1 та патент олинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация ишида 200 саҳифа матн бўлиб, кириш, 6 та боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати (238 адабиёт), илова қисмидан иборат. Ишда 63 та расм ва 32 та жадваллар келтирилган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** диссертация тадқиқотининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари, ҳамда объект ва предметлари шакллантирилган, Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияси тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқот илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини жорий қилиш рўйхати, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

**Биринчи боб** адабиётлар шарҳига бағишланган бўлиб уч қисмдан иборат. Биринчи қисмда поликомплекс композитлари ва композицион материалларнинг ҳозирги вақтда тиббиёт соҳасидаги ва фармацевтика йўналишидаги ҳолати ва келажаги ҳақида фикр юритилган. Иккинчи қисмда юмшоқ дори воситалари учун ишлатиладиган асосларнинг классификацион характеристикалари ва уларни баҳолаш маълумотлари келтирилган. Учинчи қисмда поликомплекс композитларининг асос сифатида ишлатишда физик-кимёвий ва уни қўллаш билан боғлиқ бўлган хоссалари ёритиб берилган ва танлаб олинган мавзу асослаб берилган. **Иккинчи бобда** поликомплекс композитларини ва асосларни ўрганишнинг тажриба олиб бориш усуллари ёритиб берилган.

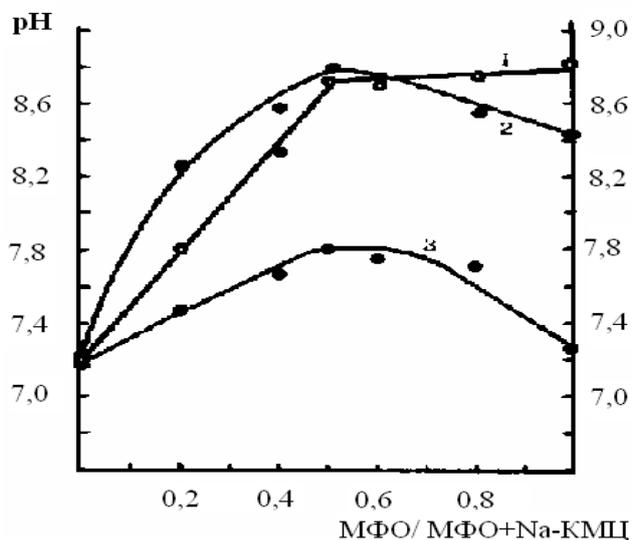
**Учинчи боб** поликомплекс композитларини ҳосил бўлиш механизмлари ва қонуниятлари ҳамда уларнинг физик-механик ва эксплуатацион характеристикалари нейтрал ва нордон муҳитларда ўрганилган.

Поликомплекс композитлари макромолекулаларнинг ўзаро таъсирлашиши натижасида ҳосил бўладиган маҳсулотдир. Улар иккита қарама-қарши полиэлектролитларнинг ўзаро таъсирлашиши ёки макромолекулани иккинчи полиэлектролит макромолекуласида ўстириш орқали олинади. Қарама-қарши зарядланган ПЭ ларни ўзаро таъсирлашиши натижасида мустақкам боғланиш ҳосил бўлади. Макромалекулалар ўртасидаги боғланишнинг мустақкамлиги системанинг кооперативлиги билан боғланган.

Асосий объект сифатида Наманган кимё заводининг маҳсулоти бўлган алмашиниш даражаси 70 га ва полимерланиш даражаси 450 га тенг бўлган Na-КМЦ ишлатилди. Унинг меъёрий хужжатлари: ГОСТ 5.589-79 ва ОСТ 6-05-386-80. Иккинчи компонент бу чизикли структурага эга бўлган мочевиноформальдегид олигомери – МФОл ва 7% триазинон циклли структурага эга бўлган - МФОт ва 35% триазинон циклли структурага эга бўлган – КФМТР-30 дан фойдаланилди.

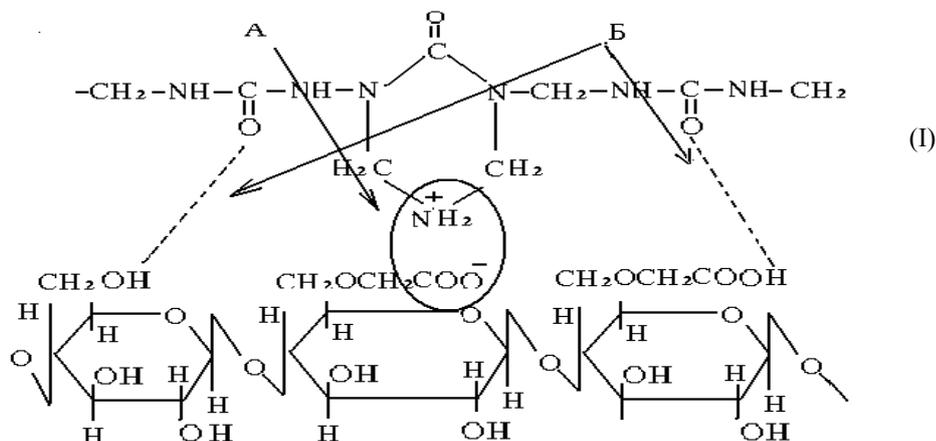
Na-КМЦ ва МФО нинг сувли эритмалари  $pH = 7-8$  бўлган муҳитда аралаштирилганда, сувда эрувчан ПК ҳосил бўлади. У асосан Na-КМЦ таркибидаги карбокислатанион ва МФО таркибидаги транзион циклнинг амингуруҳи ўртасида ион боғланиш ҳосил қилади.

Na-КМЦ-МФО ўртасидаги реакция боришини, яъни поликомплексларни ўрганиш учун кенг қўлланиладиган потенциометрик титрлаш усулидан фойдаланилди. Na-КМЦ эритмасини мочевиформальдегид олигомери билан нейтрал ва кучсиз ишқорий муҳитда титрланганда, натижалар поликомплекс ҳосил бўлишини кўрсатди (1-расм). Na-КМЦ ва МФО эритмалари аралаштирилганда полиамин ва полианионларда бўладиган реакциялар каби, рН кўрсаткичининг ошиб бориши кузатилди. Максимал рН кўрсаткичи ПКларда эквимоль миқдорга мос келиши аниқланди. Нейтрал ва кучсиз ишқорий муҳитда ҳосил бўлган ПК асосан, Na-КМЦ таркибидаги карбоксилатанион ва МФО таркибидаги амин гуруҳи ўртасида электростатик боғланиш борлигини билдиради. МФО таркибидаги триазинон циклининг ошиб бориши билан ΔрН кўрсаткични юқорироқ ўзгариши Na-КМЦ ва МФО ўртасида ўзаро таъсирлашиш кучайиб боришини кўрсатиб берди. (1-расм, 2,3).



1-расм. Na-КМЦ эритмасини МФО (1), МФОг (2) ва КФМТР-30 (3) эритмалари билан поликомплекс-ларининг рН кўрсаткичини таркибга боғланиш графиклари. Эритмаларнинг концентрацияси 0,01 асос. моль/л, температура 298 К

рН=2-3 да Na-КМЦ нисбатан карбоксил ҳолатга ўтади ва МФО таркибидаги карбонил гуруҳи Na-КМЦ таркибидаги карбоксил ва гидроксил гуруҳлари билан ўзаро водород боғланишни (Б) ҳамда Na-КМЦ таркибидаги карбоксилатанион ва МФО таркибидаги амин гуруҳлари ўртасида ион боғлари (А) ҳосил қилади. Уни (I) схемада кўриш мумкин.



Олинган поликомплексларни ИК-спектроскопик ўрганиш ҳам Na-КМЦ ва МФО полиэлектролитлари ўртасида водород ва ион боғлари мавжудлигини кўрсатди. ИК-спектрларини таҳлил қилиш асосида (калибрланган график ёрдамида) поликомплекс таркибидаги ион ва водород боғларини миқдори аниқланди (1-жадвал). Ҳисоблаш натижалари шуни кўрсатдики, МФО таркибидаги триазинон циклининг миқдори ҳамда Na-КМЦ таркибидаги карбоксилатанионнинг миқдори ошиб бориши билан Na-КМЦ ва МФО макромалекулалари ўртасидаги электростатик ўзаро таъсирлашишни кўпайиши, яъни ион боғланишни миқдори ошиб боришини кўрсатди (1-жадвал).

**1-жадвал**

**ПК таркибидаги триазинон циклар миқдорини макромалекулаларнинг ўзаро боғланишига таъсири**

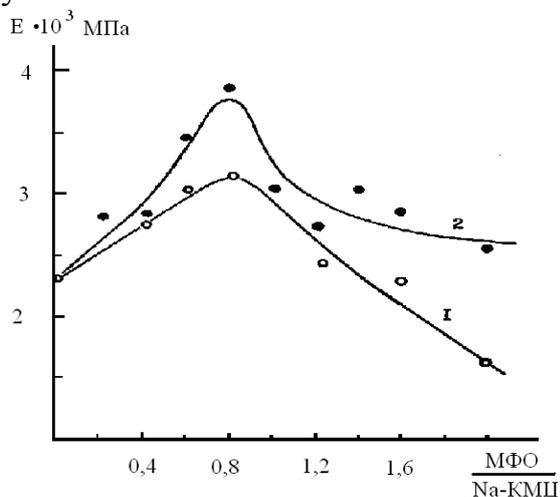
№	ПКК	Триазинон цикл миқдори, %	Ўзаро таъсирлашувчи гуруҳлар миқдори, %	
			COOH + CH <sub>2</sub> OH	COO <sup>-</sup>
1	Na-КМЦ-МФОл	0	85	15
2	Na-КМЦ-МФОт	15	75	25
3	Na-КМЦ-КФМТР-30	35	35	65

ПК эритмаларининг ички ишқаланиш коэффициенти ўзаро таъсирлашувчи компонентларнинг миқдорига боғлиқлиги аниқланди. Na-КМЦ эритмасига МФО эритмасини оз-оз миқдордан қўшиб бориш билан уларнинг ички ишқаланиш коэффициенти камайиб боришини ва эквимоль миқдорда эса минимал ички ишқаланиш коэффициентига эга эканлигини кўрсатди. Ундан кейинги қўшиб бориш билан ПК нинг ички ишқаланиш коэффициенти маълум миқдорда ошиб боришини кўрсатди.

Полимер системаларига кўрсатиладиган ташқи таъсир, агар у макромолекуланинг кинетик ҳаракатчанлигини камайтирса, системанинг эластиклик модулини ошишига олиб келади. ПК таркибидаги МФО нинг миқдори ошиб бориши билан эквимоль миқдоргача Na-КМЦ ва МФО ўртасидаги ўзаро таъсирлашиш ва унинг ҳисобига Na-КМЦ макромалекулалар-ининг кинетик эгилувчанлиги камаяди. Бу поликомплекс пленкаларининг элас-тиклик модулининг ошишига олиб келади (2-расм).

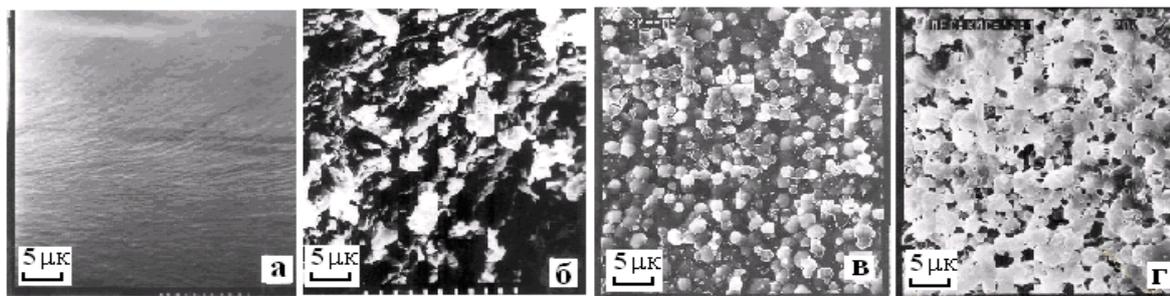
Эластиклик модулининг камайиши МФОнинг ПК даги миқдорини кўплиги ёки гетроген структура ҳосил бўлиши билан боғлиқ эканлигини ПК пленкаларининг электрон-микроскопик расмларидан кўриш мумкин (3-расм). Фибрилляр структурали Na-КМЦ га МФО қўшиб борилганда структуранинг ўзгариши, яъни бир неча ўн макромолекулалардан ташкил топган сферик шаклдаги структуранинг ҳосил бўлишини кузатиш мумкин. Сферик шаклдаги структуранинг ҳосил бўлишини ПК ларни ташкил қилувчи компонентлар Na-КМЦ ва МФО ларни ўзаро бирикиб, уларнинг

макромолекулалари гидрофил ҳолатдан гидрофоб ҳолатга ўтиши билан боғлаш мумкин. Заррачаларнинг ўртача ўлчами ўзаро боғланиш кучига боғлиқлиги эквимоль миқдордаги Na-КМЦ-МФОл ва Na-КМЦ-МФОт поликомплекс пленкаларининг электрон микроскопик расмларидан кузатиш мумкин.



1-Na-КМЦ-МФОл  
2-Na-КМЦ-МФОт.

**2-рассм.** Эластиклик модулининг поликомплекс пленкаларини таркибига боғланиш графикалари, температура 298 К



**3-рассм.** Na-КМЦ (а), МФО (б) ва Na-КМЦ: МФО поликомплекс композитларининг микдорий нисбатлари 2:1 (в) ва 1:2 (г) бўлганда электрон микроскоп расмларининг кўриниши

Шундай қилиб, Na-КМЦ ва МФО ёрдамида олинган поликомплексларини тузилиши ва сруктураси ўртасидаги ўзаро боғланишлари аниқланди. Улар ўртасидаги электростатик ва водород боғланишлар миқдорларини ўзгариш қонуниятлари кўрсатиб берилди ва бу боғланишлар ПК мембраналарини турғунлигини таъминлаб беради. Бу боғланишларни ўзгартириш орқали Na-КМЦ ва МФО ёрдамида олинган поликомплексларни тузилиши ва хоссаларини бошқариш мумкин.

**Тўртинчи боб** поликомплексларни асос сифатида ишлатишда структур-механик, реологик хоссаларини ва мембрана хоссаларини ўрганишга бағишланган.

Поликомплекс композитларини юмшоқ дори воситалари учун асос сифатида ишлатиш учун уч хил таркибда тайёрлаб олинди:

1. Na-КМЦ (ташкил қилувчи компонент)
2. Na-КМЦ-МФО
3. Na-КМЦ-МФО- гелицерин

Бу ПКК ларини физик-кимёвий ва технологик хоссалари аниқланди. Олинган натижалар 2-жадвалда келтирилган.

Тажриба натижалари шуни кўрсатдики (2-жадвал), ПК ни ташкил қилувчи компонент Na-КМЦ нинг эритмаси нотурғун эканлиги ва унинг яроқлилик муддати 0,5 йилга тенг эканлиги аниқланди.

Na-КМЦ-МФО ва Na-КМЦ-МФО-глицерин таркибидаги ПКК ўзининг сифат кўрсаткичлари, юқори ва қуйи температураларда агрегатив турғунлиги, яроқлилик муддати (2 йилдан ортиқ) бўйича норматив-техник хужжатлар талабларига жавоб берганлиги учун кейинги изланишлар асосан шу таркибларда олиб борилди.

Асос ва суртма дори воситаларини сақланиши давомидаги масса йўқотиш даражаси асоснинг физик-кимёвий табиатига, тузилишига боғлиқ бўлади. Шуни айтиб ўтиш лозимки, гидрофиль асосларда юқори қийматли масса йўқотиш даражаси у асосида таёрланган дори воситасининг концентрациясини ўзгаришига олиб келади. Таклиф қилинаётган асосларда масса йўқотиш даражаси 12% дан ошмайди. Норматив-техник хужжатлар талабларига мувофиқ асос ва суртмаларнинг сақланиши давомидаги масса йўқотиш даражаси 14% дан ошмаслиги керак.

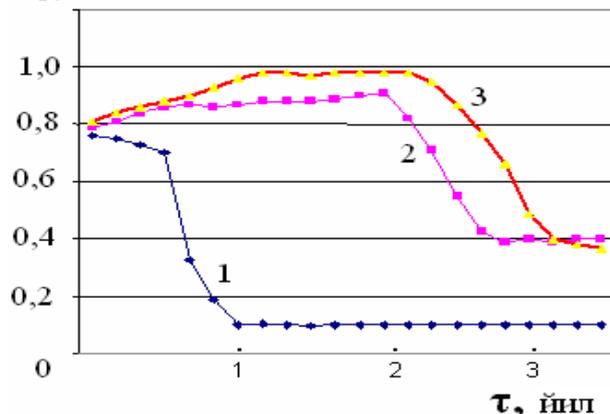
## 2-жадвал

### Na-КМЦ ва МФО асосидаги ПКК ларининг физик-химик хоссалари

№	Таркиби	Ташқи кўриниши	рН кўрсаткичи(1:10) (Норма 6,5-7,6)	Турғунлиги		Пленка-хосил бўлиш вақти (мин.)	Сақланиш муддати (йил)
				Қиздиришда ( $40^0 \pm 0.2^0\text{C}$ )	Музлатишда ( $-10^0 \pm 0.2^0\text{C}$ )		
1	Na-КМЦ	Сариксимон, ўзига хос хидли масса	7,2	турғун эмас	турғун эмас	8-10	0,5
2	Na-КМЦ – МФО	Оқ-сариксимон, ўзига хос хидли масса	6,8	турғун	турғун	5-8	2,25
3	Na-КМЦ – МФО – глицерин	Оқ-сариксимон, ўзига хос хидли масса	7,6	турғун	турғун	6-8	2,5

Na-КМЦ ва МФО ёрдамида олинган асоснинг асосий хоссаларидан бири сақланиш давомидаги физик-кимёвий турғунлиги ҳисобланади. Поликомплекс асосларни турғунлигини аниқлаш учун Na-КМЦ ни ва Na-КМЦ-МФО ва Na-КМЦ-МФО-глицерин таркибдаги поликомплекс асосларни ички ишқаланиш коэффициентининг кинетикаси ўрганилди (4-расм). 4-расмдан кўриниб турибдики, Na-КМЦ эритмасининг ички ишқаланиш коэффициенти 0,5 йил давомида ўзгармаслигини ва ундан кейин маълум бир миқдорда камайишини

$\eta$ , Па·с



- 1- Na-КМЦ
- 2- Na-КМЦ- МФО
- 3- Na-КМЦ- МФО-глицерин

**4-расм. Поликомплекс асосларнинг ички ишқаланиши коэффициентини вақт ўтиши билан ўзгариш графиклари**

кузатиш мумкин. Na-КМЦ эритмасининг сақланиши давомида унинг ички ишқаланиш коэффициентининг камайиши, макромолекуланинг деструкцияси билан боғланган. Na-КМЦ-МФО ва Na-КМЦ-МФО-глицерин таркибидаги асосларнинг сақланиши давомидаги турғунлиги эса мос холда 2,2 ва 2,5 йилга тенг эканлигини кўрсатди, яъни поликомплекс асосларни яроқлилик муддати Na-КМЦ га нисбатан 4-5 марта ортиши аниқланди.

Юқорида баён қилинган натижалар янги тайёрланган ва деструкцияга учраган Na-КМЦ эритмаларининг ИК-спектрларини ўрганиш орқали тасдиқланди. Деструкцияга учраган Na-КМЦ спектрида  $1150 \text{ см}^{-1}$  даги кислород кўпригига қарашли ютилиш чизиғининг интенсивлиги янги тайёрланган Na-КМЦ никига нисбатан камайишини кўрсатди. Бу Na-КМЦ макромолекулаларидаги кислород кўпригини узилиши, яъни деструкция ҳисобига, натижада молекуляр массанинг камайишига олиб келади.

Шундай қилиб, янги тайёрланган эритмаларнинг деструкциясини олдини олиш учун юқори эффектив консервант сифатида мочевиноформальдегид олигомерини ҳам ишлатиш мумкин. У Na-КМЦ эритмасининг деструкциясини секинлаштириб беради.

Юқори концентрацияли ПКК эритмаларини реологик хоссаларини «Реотест-2» ротацион вискозиметрида, 2-380 Па кучланганлик интервалида ва ҳар хил температурада ўлчанди. Реологик натижалар асосида «ички ишқаланиш ҳажми»  $V$  ва заррачаларнинг кинетик ўлчамлари  $D$  аниқланди.  $V$  реологик хоссаларнинг сифат кўрсаткичи бўлиб, структур элементлар ва уларнинг ўлчамларини баҳолаб беради.  $V$  ни қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланди:

$$V = \{2K[E_k/R - (1g\eta - 1gA_\tau) T]\} / \eta\tau$$

бу ерда,  $K$ –Больцман доимийси,  $R$ -универсал газ доимийси,  $\tau$ -силжиш кучланиши,  $T$  - абсолют температура,  $A_\tau$  - экспоненциал кўпайтирувчи,  $E_k - 1g\eta = f(T)$  боғланишнинг тангенс бурчаги асосида аниқланадиган энергия активлиги,  $A_\tau$  - катталиқ жуда кичик қийматга эга бўлганлиги учун уни ҳисобга олмаса ҳам бўлади.

Na-КМЦ эритмасининг структур-механик хоссаларини ўрганиш учун ротацион вискозиметр ёрдамида унинг реограммалари аниқланди. Текширишлар шуни кўрсатдики, Na-КМЦ эритмалари структуралироқ бўлиб, юқори ички ишқаланиш коэффициентига, силжиш кучланишининг критик қийматига эга ва унинг активланиш энергияси  $\Delta E_k = 55,7$  Кж/моль га тенг. ПКК лари ички ишқаланиш коэффициентининг 298 – 343 К диапазон оралиғидаги температурага боғлиқлиги Аррениус-Френкель тенгламаси орқали ифодаланади:  $\eta = A \cdot e^{\Delta E_k/R}$ , бу ерда,  $\Delta E_k$  - ёпишқоқликнинг активланиш энергияси. ПКК лари учун ёпишқоқликнинг активланиш энергияси эритмалардаги макромолекулаларнинг ўзаро таъсирлашиш интенсивлигининг ўлчами, яъни эритмалар структураси мустақамлигининг четки характеристикаси бўлиб, Na-КМЦ ва МФО ёрдамида олинган поликомплекс композитларининг 1:1 нисбати учун -  $\Delta E_k = 43,13$  Кж/моль га, 4:1 нисбати учун эса -  $\Delta E_k = 45,96$  Кж/моль га тенг (3-жадвал). Бу катталиклар Na-КМЦ эритмаси учун поликомплекс композитлариникига нисбатан бир оз кичикроқ қийматга эгаллиги ва ПК ассоциатларининг юқори ўлчамларга эга бўлиши Na-КМЦ ва МФО ўртасида ПК ҳосил бўлишидан далолат беради. Натижада температура кўтарилиши билан Na-КМЦ ва ПК эритмалари учун  $V$  нинг ошиб боришини макромолекулаларнинг ёйилиши ва ўзаро молекуляр таъсирлашишларни камайиши билан ПК ассоциатлари ўлчамларини ортишини кўрсатди.

### 3-жадвал

#### Структура элементлари ўлчамларининг температурага боғлиқлиги

$\tau$ , Па	T, К	Na-КМЦ		ПКК(1:1)		ПКК(4:1)	
		$V \cdot 10^{23} m^3$	$D \cdot 10^{-9} m$	$V \cdot 10^{23} m^3$	$D \cdot 10^{-9} m$	$V \cdot 10^{23} m^3$	$D \cdot 10^{-9} m$
10	298	927,2	210	1271	233,4	1340,6	237,5
	313	971,1	213	1328	237,0	1418,9	242
	328	1013,0	216,4	1399	240,9	1474,3	245
	343	1066,6	220,1	1464	245,0	1548,1	249
158.5	298	98,3	99,4	84,1	94,4	89,1	96,3
	313	102,4	100,8	87,4	95,6	93,4	97,8
	328	106,2	102,0	90,9	96,9	96,6	99,2
	343	110,5	103,4	95,2	98,4	98,5	99,5

Шундай қилиб, Na-КМЦ ва МФО асосида олинган поликомплекс макромолекулаларининг ўзаро таъсирлашиши натижасида ўзига хос тузилишга ва физик-кимёвий хоссаларга эга бўлган ПК ҳосил бўлиши аниқланди.

Na-КМЦ ва МФО ёрдамида олинган поликомплекс асоснинг муҳим хоссаларидан бири унинг терига суртилганда юпқа мембрана ҳосил қилиши ҳисобланади. У терига суртилганда терида ҳосил бўлган мембрана терининг ҳаво алмашилиши, иссиқлик алмашилиши, намлик алмашилиши хусусиятларига қандай таъсир кўрсатишини ўрганиш катта қизиқиш уйғотади. Буни мембрананинг тешик ўлчамларини аниқлаш ва шу орқали мембранани терининг алмашилиш хусусиятларига таъсирини аниқлаш мумкин. Бунинг учун поликомплекс мембраналарининг сувда бўкувчанлик ва сув ўтказувчанлик хоссалари тажриба ёрдамида аниқланди. Na-КМЦ ва МФО ПЭ ларини ҳар хил нисбатдаги поликомплекс мембраналарининг сувда бўкувчанлик даражаси ва сув ўтказувчанлик хоссалари 4-жадвалда келтирилган.

Na-КМЦ ва МФО ларнинг эквимоль нисбатида мембраналар энг кам сувда бўкувчанлик ва сув ўтказувчанлик қийматига эга эканлигини кўрсатди. Сув ўтказувчанлик коэффиценти ва бўкувчанлик қийматларидан фойдаланган ҳолда Ферри тенгламаси орқали мембраналарнинг тешик ўлчамлари ҳисоблаб чиқарилди (4-жадвал).

#### 4-жадвал

#### Na-КМЦ – МФО ёрдамида олинган ҳар хил нисбатдаги поликомплекс мембраналарининг хоссалари

МФО: Na-КМЦ	мембраналарнинг бўкувчанлиги ПҚК, Q, %	ПҚК мембраналарининг сув ўтказувчанлиги, $K \cdot 10^{-13} \text{см}^3/\text{с г}$	мембраналарнинг тешик ўлчамлари, $D^*, \text{А}^0$
0,2	100	2,00	400
0,4	80	1,40	350
0,6	70	1,00	330
0,8	30	0,90	300
1,0	50	0,95	330
1,2	72	1,10	338
1,4	90	1,35	345

\* мембрананинг диаметр ўлчамлари

Тажриба натижалари шуни кўрсатдики, мембраналарнинг тешик ўлчамлари ( $D=350-400 \text{ А}^0$ ) сув молекулаларининг ( $D=3 \text{ А}^0$ ) ва ҳаво молекулаларининг ( $\text{O}_2, \text{CO}_2, D= 5 \text{ А}^0$ ) ўлчамларига нисбатан 90-100 мартаба фарқ қилиши аниқланди.

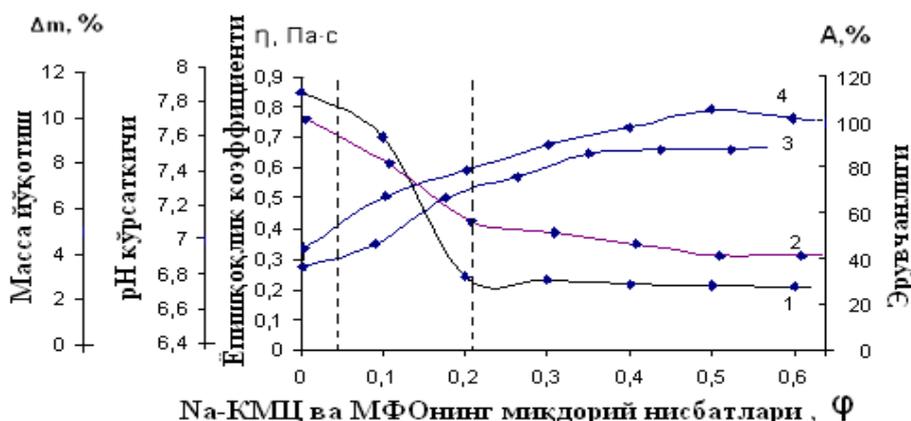
Шундай қилиб, ўзаро таъсирлашувчи Na-КМЦ ва МФО полиэлектролитларнинг нисбатларини ўзгартириш орқали поликомплекс мембраналарининг тузилишини, ультрафилтрацион, сувда бўкувчанлик хоссаларини, ҳамда мембрананинг тешиклар ўлчамларини бошқариш мумкин.

**Бешинчи боб** поликомплекс композитларини ишлаб чиқариш шароитида олиниш технологиясини ишлаб чиқиш ва унинг техник-иқтисодий самарадорлигини аниқлашга бағишланган. ПҚК юмшоқ дори

препаратлари учун асос сифатида ишлатиш ва унинг оптимал нисбатини танлаб олиш учун тажриба ёрдамида аниқланган физик-кимёвий ва технологик параметрларга асосланган (5-расм).

Расмдан кўришиб турибдики, эрувчанлик ва ёпишқоқлик коэффициенти Na-КМЦ ва МФО ларнинг миқдорий нисбатлари ўзгариши билан камайиб боришини, рН кўрсаткичи, масса йўқотиш даражаси эса ошиб боришини кузатиш мумкин. ПКК ларининг юқорида келтирилган барча параметрларининг эгри чизиқлари, Na-КМЦ ва МФО нинг маълум бир миқдорий нисбатлари оралиғида кесишишларини кўрсатди.

Поликомплекс композитлари асосида олинган плёнканинг тешик ўлчамлари Na-КМЦ ва МФОнинг миқдорий нисбатлари ўзгариши билан камайиб боришини, турғунлик муддати эса ортиб боришини кўриш мумкин (6-расм). Шунини айтиш мумкинки, плёнка ҳосил бўлиш эгри чизиғи қийматлари юқорида айтилган параметрларнинг кесишиш оралиғида минимал қийматга эга.

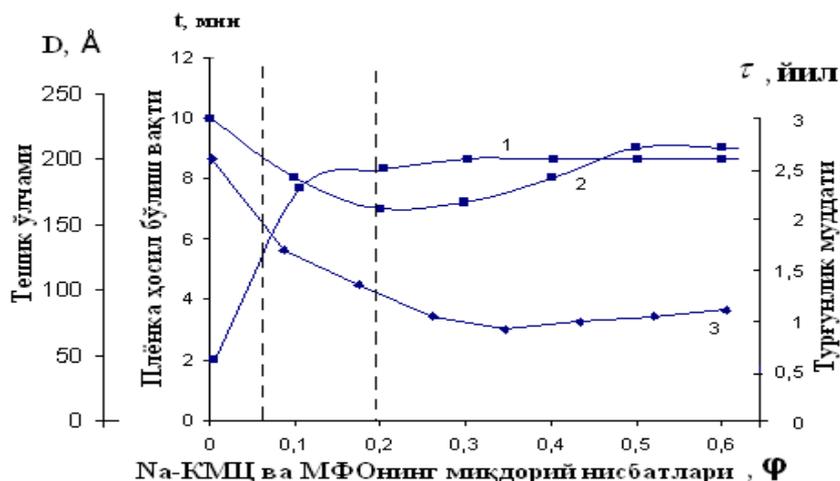


**5-расм. Поликомплекс асоснинг ёпишқоқлик коэффициенти (1-η, Па·с), эрувчанлиги (2-A, %) рН кўрсаткичи (3-рН) ва масса йўқотиш даражасининг (4-Δm, %) Na-КМЦ ва МФО нинг миқдорий нисбатларига боғлиқлик графиклари**

Шундай қилиб Na-КМЦ ва МФО ёрдамида олинган поликомплекс асос учун оптимал миқдорий нисбат пунктир чизиқлар билан ажратилган ораликка тўғри келади (5,6-расмлар). Физик кимёвий ва технологик натижалар асосида куйидаги оптимал таркиб танлаб олинди:

Na-КМЦ (ТУ-6-55-39-90)	- 7,0г
МФО (ГОСТ 1431-78)	- 2,0г
Глицерин (ФО 42 43-0035-2002)	- 20 г
Тозаланган сув (ФС 42-У3-0511-2002)	- 100 г гача

Шундай қилиб, Na-КМЦ ва МФО ёрдамида оптимал миқдорий нисбатга, технологик параметрларга эга бўлган юмшоқ дори воситалари асос сифатида ишлатиш учун мўлжалланган поликомплекс композит «ПКГ-1» олинди.



**6-рasm. Поликомплекс асосининг турғунлик муддати (1–  $\tau$ , йил) плёнка хосил бўлиш вақтин (2– $t$ , мин) ва тешик ўлчамларининг (3–  $D$ , А) Na-КМЦ ва МФОнинг миқдорий нисбатларига боғлиқлик графикалари**

Олинган натижалар ёрдамида поликомплекс композит «ПКГ-1» ни технологик схемаси ишлаб чиқилди (7- рasm). «ПКГ-1» куйидаги кўринишда тайёрланади (8-рasm): реактор бакининг (3) ярмигача дистилланган сув (4) солинади реакторнинг аралаштиргичлари ёқилади. Курук холдаги Na-КМЦ (1) технологик регламентда кўрсатилган ўлчаш тарози ёрдамида тотиб озгина-озгинадан реакторга узатилади ва бир вақтнинг ўзида аралаштириб борилади. Кейин эритувчи сувнинг қолган миқдори солинади. Ҳамма Na-КМЦ кукуни солиб бўлингандан кейин эритма бир жинсли холатга келгунча 4-5 соат аралаштирилади тайёр бўлган бир жинсли Na-КМЦ эритмаси вакуум насос (5) ёрдамида иккинчи реакторга (6) узатилади. Аралаштириладиган холатда реакторга (6) Na-КМЦ эритмасига нисбатан 10% миқдорда МФО (7) солинади. Доимий аралаштириладиган холатда реакторни поликомплекс гелнинг умумий миқдорига нисбатан 20% миқдорда глицерин (8) кўшилади. Тайёр бўлган маҳсулотни бир жинсли холатга келгунча 60 минут давомида аралаштирилади. Тайёр бўлган «ПКГ-1» ни анализ қилинади ва кейин вакуум насоси (5) ёрдамида фильтр (9) орқали полиэтилен флаконларга  $500 \pm 10$ г,  $1000 \pm 20$ г,  $2000 \pm 30$ г миқдорда қадоқланади. Тажриба ишлаб чиқариш синовлари асосида «ПКГ-1» ни ишлаб чиқариш технологик параметрлари аниқланди. Бу параметрлар 5-жадвалда келтирилган.

Шундай қилиб, Na-КМЦ ва МФО ёрдамида «ПКГ-1» поликомплекс композитини олиниш технологияси куйидагиларни ўз ичига олади: хом ашёни ва материалларни тайёрлаш, ПКК ни олиш, олинган маҳсулотни филтрлаш ва маҳсулотни қадоқлашдан иборат. Натижада, тажрибалар асосида Na-КМЦ ва МФО ёрдамида «ПКГ-1» ишлаб чиқаришни технологик параметрлари аниқланди:

Температура, °С	- 20-25
Босим – атмосфера босими	
Na-КМЦ ва МФО нинг нисбати	– 10:1
«ПКГ-1» олиниш вақти, соат	– 4-6
Соф «ПКГ-1» маҳсулоти, %	– 95-97



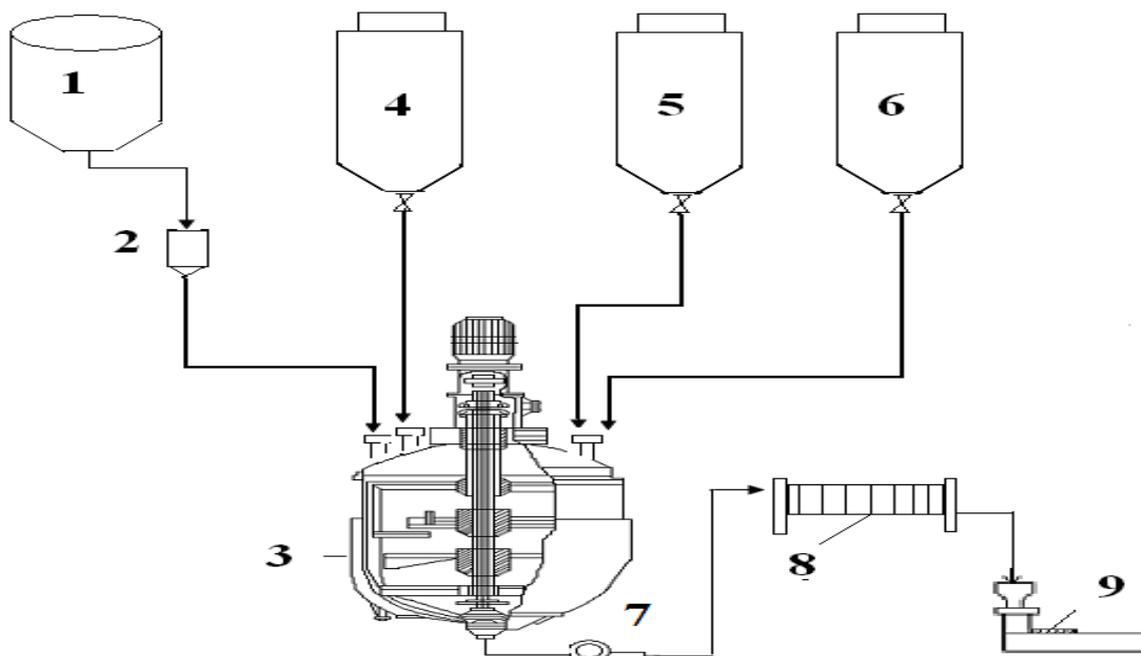
**7-расм. «ПКГ-1» поликомплекс композитини ишлаб чиқариш технологик схемаси: ЁИ. 1.1, ЁИ 1.2, ЁИ 1.3 - ёрдамчи ишлар: ТЖ.1, ТЖ.2, ТЖ.3 - технологик жараёнлар**

**5-жадвал**

**«ПКГ-1» олишининг таклиф қилинаётган технологик параметрлари**

№	Жараён номи	Қиймати
1	Na-КМЦ тайёрлаш вақти, соат	4-5
2	Na-КМЦ эритмасини тайёрлаш температураси, °С	25
3	МФОни реакторга юклаш вақти, мин.	30
4	Глицерин реакторга юклаш вақти, мин.	30
5	Na-КМЦ ва МФО нинг эритмасини тайёрлаш вақти, мин.	60 -120
6	Эритмаларни аралаштириш температураси, °С	25
7	Na-КМЦ-МФО миқдорий нисбатлари	90 : 10
8	ПКГ- глицерин миқдорий нисбати	80 : 20

Шундай қилиб, ишлаб чиқариш шароитларида оптимал технологик параметрлага эга бўлган «ПКГ-1» поликомплекс гелини олиниш технологияси ишлаб чиқилди.



8-расм. Na-КМЦ ва МФО ёрдамида «ПКГ-1» ишлаб чиқаришни аппаратур схемаси. 1-қуруқ Na-КМЦ, 2- тортиш мосламаси, 3- реактор, 4- эритувчи, 5- МФО эритмаси, 6- глицерин, 7- вакуум насоси, 8- фильтр, 9- қадоқлаш қурилмаси

6-жадвал

**Na-КМЦ ва МФО асосида «ПКГ-1» олишнинг материал баланси**

№	Компонентлар	Na-КМЦ, кг	МФО, кг	Глицерин, кг	Дистилланган сув, л	Реакция* маҳсулоти
1	Na-КМЦ	7				7
2	МФО		2,0			2
3	Глицерин			20		20
5	Дистилланган сув				71	71
Жами:		7,0	2,0	20	71	95-97

\*- реактор идишларидаги исрофлар ҳисобига маҳсулот 3-5% га камаяди.

**Олтинчи боб** поликомплекс композитларини ҳар хил дори препаратлари билан ишлаб чиқаришга амалий тадбиқ қилиш, улар асосида таъсири узайтирилган дори препаратларини олиш ва уларни ўрганишга бағишланган.

**«ПКГ-1» асосида фурацилинли суртма:** 0,2 г фурацилин поликомплекс асоснинг маълум бир қисми билан яхшилаб аралаштирилади, кейин асоснинг қолган қисми қўшилади ва бир жинсли холатга келгунча яхшилаб аралаштирилди. 7- жадвалда «ПКГ-1» асосида олинган

фурацилинли суртманинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари келтирилган. Экспериментал натижалар шуни кўрсатдики, «ПКГ-1» асосида олинган фурацилинли суртма териға осон суртилади ва ўзининг бир жинсли ва турғунлик ҳолатини узоқ муддат сақлаб туради (7-жадвал).

Дори воситаларнинг асосий хоссаларидан бири уларни қўллаш жараёнида дори препаратларини талаб қилинган терапевтик программада, йўналишли ҳолда асосдан ажралиб чиқиши ҳисобланади. 9-расмда келтирилган натижаларнинг тахлили шуни кўрсатадики, Na-КМЦ ва МФО асосида олинган поликомплекс гелдан фурацилинни ажралиб чиқиш жараёнида маълум бир қонуният кузатилади. Диализат таркибидаги фурацилинни максимал концентрацияси Na-КМЦ суртмаларида 8 соатдан кейин, Na-КМЦ ва МФО билан фурацилин ва Na-КМЦ ва МФО глицерин фурацилин суртмаларида эса 24 соатдан кейин ажралиб чиқиши аниқланди.

**«ПКГ-1» асосида дерматолли суртма:** 10 г дерматолни поликомплекс асоснинг маълум бир қисми билан яхшилаб аралаштирилади, кейин асоснинг қолган қисми қўшилади ва бир жинсли ҳолатга келгунча яхшилаб аралаштирилади. Дерматолли суртмани тайёрлашда дерматолни сувда ва асосда эримаслиги ҳисобга олинган. Шунинг учун аввал асоснинг маълум бир қисмида дерматол аралаштириб олинди, кейин қолган қисми қўшилди. «ПКГ-1» асосида олинган дерматолли суртманинг физик-кимёвий хоссалари ўрганилди. Олинган натижалар 8-жадвалда келтирилган.

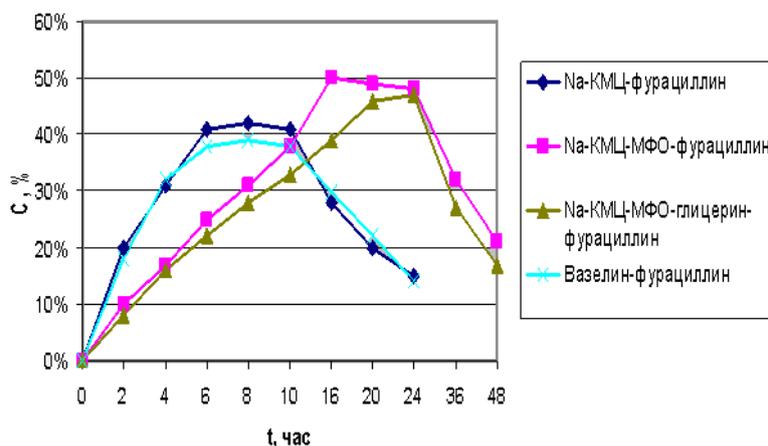
Юқорида келтирилган натижалар шуни кўрсатадики (7-, 8- жадвал) «ПКГ-1» асосида олинган фурацилинли ва дерматолли суртмалар XI DФ 2-нашри талабларига жавоб беради. Таклиф қилинаётган асос «ПКГ-1» гидрофил асос Na-КМЦ (10-расм, 1) ва гидрофоб асос вазелинга нисбатан (10-расм, 4) дори препаратларини яхшироқ, таъсири узайтирилган ҳолда сўрилишини таъминлаб беради.

#### 7- жадвал

#### «ПКГ-1» асосида олинган фурацилинли суртманинг физик-кимёвий хоссалари

№	Асос таркиби	Ташқи кўриниши	рН кўрсаткичи	Турғунлиги		Заррачалар ўлчами (160 мкм дан кўп эмас)	Плёнка ҳосил бўлиш вақти (мин)	Сақланиш муддати, (йил)
				Қиздирилганда	музлатилганда			
1	Na-КМЦ фурацилин	ўзига хос хидга эга бўлган сариқ масса	7,2	турғун эмас	турғун эмас	152,5	10-12	0,5
2	Na-КМЦ+ МФО +фурацилин		7,3	турғун	турғун	149,6	5-8	2
3	Na-КМЦ+ МФО +глицерин +фурацилин		7,4	турғун	турғун	150,3	5-8	2,2

Олиб борилган илмий текширишлар бўйича шундай хулоса қилиш мумкинки, «ПКГ-1» асосида олинган суртма дори воситалари асосни ташкил қилувчи компонентларга нисбатан узоқроқ таъсир қилиш хусусиятига эга бўлиб, бу дори воситаларидан фурациллинни ва дерматолни тўлиқ ажралиб чиқишини ҳисобга олиб «ПКГ-1» суртма дори воситалари учун асос сифатида таклиф қилиш мумкин.



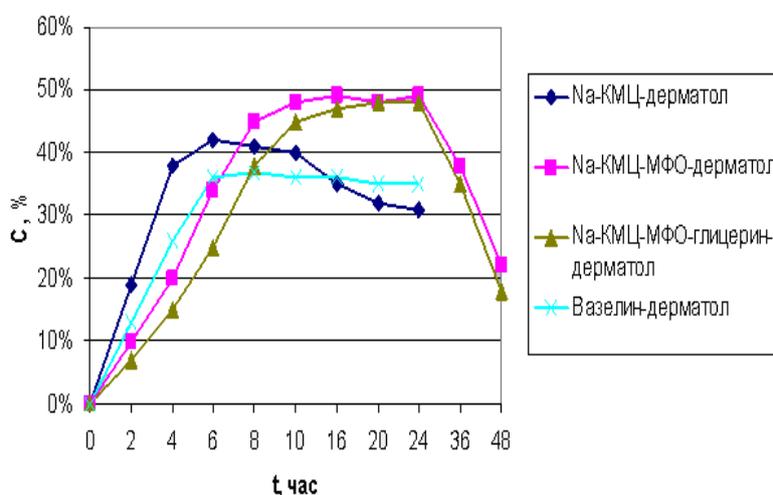
**9-расм. Фурациллиннинг суртмадан ажралиб чиқишининг вақтга боғлиқлик графиги**

**8-жадвал**

**«ПКГ-1» асосида олинган дерматолли суртманинг физик-кимёвий хоссалари**

№	Асоснинг таркиби	Ташқи кўриниши	рН кўрсаткичи	Турғунлиги		Зарра-чалар ўлчами (160 мкм дан ошмаслиги керак)	Плёнка ҳосил бўлиш вақти (мин)	Сакла-ниш муддати (йил)
				қиздирилганда	музлатилганда			
1.	Na-KMЦ-дерматол	ўзига хос	7,01	турғун эмас	турғун эмас	155	8-12	0,5
2.	Na-KMЦ-МФО-дерматол	хидга эга бўлган сарик масса	7,2	турғун	турғун	158	5-7	2,2
3.	Na-KMЦ-МФО-глицерин дерматол		7,6	турғун	турғун	156	6-8	2,25

Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, Na-KMЦ-МФО асосида илк бор янги поликомплекс композити таклиф қилиняпти. Оптимал компонентларни қўшиш орқали поликомплекс ҳосил бўлиш жараёнида молекуляр тузилиши ва



**10-расм. Дерматолнинг суртмадан ажралиб чиқишининг вақтга боғлиқлик графиги**

натижада структурасининг ўлчамлари бошқариладиган поликомплекс композитлари ҳосил бўлади. Na-KMЦ-МФО ёрдамида олинган ПКК ларини йўналишли ва маълум программа асосида таъсир қилиш хусусиятларига эга бўлган дори воситалари олиш учун асос сифатида қўллаш мумкинлигининг имкониятлари кўрсатиб берилди. Ўрганилган система структурасининг ўзига хослиги таъсири узайтирилган дори воситалари олишда дори заррачаларини ПКК лари қатламларидан секин, узоқ вақт ажралиб чиқишини таъминлаб беради.

## ХУЛОСА

1. Натрийкарбосиметилцеллюлоза ҳамда чизикли ва занжирсимон тузилишга эга бўлган мочевиноформальдегид олигомери ёрдамида поликомплекс композитлари ҳосил бўлиш жараёнларида макромолекулалар ўртасидаги ўзаро боғланишларни баҳолаган ҳолда ўрганилди. Поликомплекс композитларини ҳар ҳил босқичда ҳосил бўлиш жараёнларини кинетик қонуниятларини реакция шароитига, ўзаро таъсирлашувчи полимерларнинг тузилишига ва таркибларига боғлиқ ҳолда ўзгариши аниқланди. Иккита полимерлар ион ва водород боғлари асосида боғланганлиги кўрсатиб берилди. Мочевиноформальдегид олигомери таркибидаги триазион цикларнинг миқдори кўпайиб бориши билан ион боғларнинг миқдорини оширишига ва шу орқали олинаётган поликомплекс ва поликомплекс композитларини тузилиши ва хоссаларини бошқариш имкониятлари аниқланди.

2. Натрийкарбосиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомери базасида оптимал физик-химик, физик-механик ва эксплуатацион хоссаларга эга бўлган, таъсири узайтирилган дори воситалари олиш учун мўлжалланган юмшоқ дори препаратлари учун асоснинг самарали олиниш технологияси ишлаб чиқилди. Поликомплекс композитлари ишлаб

чиқаришнинг технологик схемаси тузилди ва уни ишлаб чиқариш жараёнидаги асосий технологик параметрлари аниқланди.

3. Иккита компонента ўртасида ўзаро интерполимер таъсирлашишнинг табиати ва миқдорини уларнинг тузилиши ва хоссаларига боғлиқлиги аниқланди. Мочевиноформальдегид олигомери макромолекулалари таркибидаги триазинон цикллари миқдорини ўзгартириш орқали ион боғланишлар сонини бошқариш мумкин. Бу эса ўз навбатида поликомплекс композитларини механик, ультрафилтрацион, сувда бўкувчанлик, сорбцион хоссаларини ва мембрананинг тешиклар ўлчамини бошқариш имкониятини беради. Натрийкарбосиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомерини ўзаро таъсирлашиши натижасида ҳосил бўлган макромолекула гидрофоб ҳолатга ўтиши ҳисобига конформацион ўзгаришлар кузатилди. Бунда глобуляр кўринишдаги макромолекула заррачаларининг ва мембрананинг тешиклар ўлчами натрийкарбосиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомерининг миқдорий нисбатларига боғлиқлиги аниқланди. Мембрананинг комплекс хоссаларини ҳамда поликомплекс гелини суртма дори препаратлари учун асос сифатида қўлланилганда дори заррачаларини тўлиқ ажралиб чиқишини бошқариш олинган маҳсулотни фармацевтика амалиётида ишлатиш мумкинлигини кўрсатди.

4. Иқтисодий арзон, қулай ва кенг миқёсда ишлаб чиқариладиган маҳаллий маҳсулотлардан олинган поликомплекс композитларини юмшоқ дори препаратлари учун асос сифатида қўллаш имкониятлари аниқланди ва илмий асослаб берилди. Таклиф қилинаётган асос ўзининг физик-химик физик-механик ва эксплуатацион хоссалари бўйича ҳамда фармацевтиканинг норматив-техник талабларига кўра ҳозирги вақтда ишлатилаётган ёғсимон (вазелин, ланолин, ўсимлик ёғлари) ва гидрофил (карбомер, коллаген) асослардан устун туради.

5. Натрийкарбосиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомери асосида олинган поликомплекс эритмаларининг турғунлик вақти натрийкарбосиметилцеллюлоза эритмасининг турғунлик вақтига нисбатан 4-6 марта юқори бўлиши аниқланди. Бу поликомплекс композитларини йўналишли транспорт хоссаларига эга бўлган ҳамда маълум сўрилиш даражаларига эга бўлган таъсири узайтирилган дори воситалари олиш учун асос сифатида ишлатиш имкониятлари кўрсатиб берилди.

6. Биринчи марта натрийкарбосиметилцеллюлоза макромолекулаларини деструкцияси аниқланди ва мочевиноформальдегид олигомери билан уни бошқариш имкониятлари ўрганилди. Na-КМЦ эритмалари сақланиши давомида унинг ёпишқоқлик коэффицентининг пасайиб бориши Na-КМЦ макромолекуласи таркибидаги кислород кўпригининг узилиши ҳисобига эканлиги ва натижада молекуляр массани камайиб бориши кўрсатиб берилди. Na-КМЦ эритмаларини турғун ҳолатда сақлаш учун юқори эффектив консервант сифатида нипагин, нипазоллар билан бир қаторда мочевиноформальдегид олигомери эритмаларини ҳам ишлатиш мумкин эканлиги ва у Na-КМЦ эритмалари деструкциясини узайтириши аниқланди.

7. На-КМЦ ва чизиқли ва занжирсимон тузилишга эга бўлган МФО ёрдамида олинган поликомплекс эритмаларини реологик хоссалари ўрганилди ва комплекснинг миқдорий нисбатларини унинг тузилишига, гуруҳлар ўртасидаги боғланишга, ассоциатларнинг ўлчамига ва эритмаларнинг структурасига боғлиқлиги аниқланди. На-КМЦ-МФО нинг паст концентрацияли компонентлари ўртасидаги поликомплекс эритмаларида юқори тартибга эга бўлган, ўлчамлари бошқариладиган микроструктуралар ҳосил бўлиши кўрсатиб берилди.

8. Илмий изланишлар ва технологик ишланмаларнинг натижалари қуйидагича тадбиқ қилинди:

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан юмшоқ дори воситалари учун асос сифатида кенг миқёсда қўллашга рухсат берилди (28.01.2009 й.даги №25 сонли буйруқ ва №01-10 шаходатнома);

«ПКГ-1» гелли асос ишлаб чиқилди ва у «Ўзстандарт» агентлиги ҳамда дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармаси томонидан тасдиқланди (TSh 42 – 019:2009, 24.11.2009 й.);

поликомплекс асос «ПКГ-1» ни юмшоқ дори воситалари учун асос сифатида ишлатиш учун ЎзР ССВ га қарашли Санитария, гигиена ва касб касалликлари илмий-текшириш институти томонидан тасдиқланган безарарлиги ҳақидаги паспорти олинди (№ 01/175, 18.08.2009 й).

ишлаб чиқариш синовлари МЧЖ «Galenika» ишлаб чиқариш бирлашмасида ўтказилди ва асоснинг ва шу билан бирга дермотолли (С=10%) ва бор кислотали (С=5%) суртмаларини синов партиялари чиқарилди (28.05.2009 ва 15.09.2013 йилларда берилган далолатномалари).

поликомплекс композитлари ёрдамида олинган «ПКГ-1» асосни юмшоқ дори воситалари учун асос сифатида қўллашнинг техник-иқтисодий самарадорлиги баҳоланди. Унинг кутилаётган иқтисодий самарадорлиги йилига 500 миллион сўмни тақил қилади (14.04.2014 й.даги далолатнома).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 16.07.2013.К/Т.14.01 ПРИ ИНСТИТУТЕ  
ОБЩЕЙ И НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, НАУЧНО-  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ЦЕНТРЕ ХИМИИ И ФИЗИКИ  
ПОЛИМЕРОВ, ТАШКЕНТСКОМ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ  
ИНСТИТУТЕ И ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ  
ТЕХНИЧЕСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ИНАГАМОВ САБИТДЖАН ЯКУБЖАНОВИЧ**

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ  
КОМПОЗИТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ  
НА ОСНОВЕ НАТРИЙКАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ**

**02.00.07 – Химия и технология композиционных материалов  
(технические науки)**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

**Ташкент – 2014**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована под номером 30.09.2014/В2014.5.Т381 в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан.**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Полный текст докторской диссертации размещен на веб-сайте Научного совета 16.07.2013.К/Т.14.01 при Институте общей и неорганической химии, Научно-исследовательском центре химии и физики полимеров, Ташкентском химико-технологическом институте и Ташкентском государственном техническом университете по адресу [www.ionx.uz](http://www.ionx.uz).

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице по адресу [www.ionx.uz](http://www.ionx.uz) и Информационно-образовательном портале ZIYONET по адресу [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)

**Научный консультант:**

**Мухамедов Гафуржан Исраилович**  
доктор химических наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Ибодуллаев Ахмаджон Сабирович**  
доктор технических наук, профессор

**Рахманбердиев Абдугаффор**  
доктор химических наук, профессор

**Мухитдинов Баходир Фахритдинович**  
доктор химических наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Институт биоорганической химии**

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г. в «\_\_» часов на заседании Научного совета 16.07.2013.К/Т.14.01 при Институте общей и неорганической химии, Научно-исследовательском центре химии и физики полимеров, Ташкентском химико-технологическом институте и Ташкентском государственном техническом университете по адресу: 100170, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбека, 77-а. Тел.: (+99871) 262-56-60; факс: (+99871) 262-79-90; e-mail: [ionxanruz@mail.ru](mailto:ionxanruz@mail.ru)

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Института общей и неорганической химии за № 03, с которой можно ознакомиться в ИРЦ (100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77-а. Тел.: (+99871) 262-56-60).

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 года.  
(протокол рассылки № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2014 г.).

**Б.С. Зокиров**

Председатель научного совета по присуждению  
учёной степени доктора наук, д.х.н.

**Г.У. Рахматкариев**

Ученый секретарь научного совета по  
присуждению учёной степени доктора наук,  
д.х.н., профессор

**С.С. Хамраев**

Председатель научного семинара при Научном  
совете по присуждению учёной степени доктора  
наук, д.х.н., профессор

## АННОТАЦИЯ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Большую значимость в решении ряда практически важных задач приобретает создание нового класса высокоэффективных материалов, отвечающих современным требованиям научно-технического прогресса. В частности, к ним следует отнести поликомплексы (ПК) и поликомплексные композиты (ПКК), которые обладают уникальными свойствами. Они находят всё более широкое применение в фармации в качестве загустителей, стабилизаторов суспензий, пролонгатора действия лекарственных веществ, пленкообразователя для капсул и таблеток, а также как основы для мягких лекарственных препаратов и др.

Поликомплексы весьма перспективны, занимают важное место в технологии материалов, технике, медицине, других областях народного хозяйства, поскольку обнаруживают ряд уникальных и наиболее ценных свойств. Кроме того, способность многих полиэлектролитов взаимодействовать с другими полимерными соединениями открывают широкие перспективы в области модификации и управляемого синтеза макромолекулярных систем. Благодаря этому из большинства известных веществ, в принципе, можно получить совершенно новые материалы.

Весьма интересными, перспективными в этом аспекте являются поликомплексные композиты на основе производных целлюлозы - полианиона натрийкарбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), синтетических мочевиноформаль-дегидных олигомеров (МФО) линейного и циклоцепного строения.

Настоящие системы Na-КМЦ и МФО перспективны также в связи с их промышленным многотоннажным выпуском непосредственно в Республике Узбекистан на базе местных ресурсов, что особенно важно для решения проблем возможной практической реализации: проблемы получения на основе ПКК лекарственных гелей-носителей лекарственных препаратов с заданными свойствами; использование гелей на базе ПКК в качестве основы для мазей с регулируемыми диффузионными мембранными свойствами, которые имеют существенное научное и прикладное значение.

Востребованность диссертационной работы заключается в том, что в настоящее время основные вспомогательные вещества, используемые в фармацевтическом производстве республики, завозятся извне, что сдерживает увеличение выпуска лекарственных препаратов и приводит к удорожанию их стоимости.

Настоящая работа ориентирована на реализацию Постановления Президента Республики Узбекистан №ПП-731 от 19 ноября 2007 года «О программе модернизации, технического и технологического перевооружения предприятий фармацевтической отрасли на период до 2011 года» для динамичного развития Республики Узбекистан в ближайшие десятилетия является рациональное применение наукоемких технологий с

использованием местных природных ресурсов и обеспечение населения продукцией отечественного производства.

В связи с этим является перспективным и актуальным внедрение в фармацевтическое производство поликомплексных гелевых основ предлагаемых для использования как основы для мягких лекарственных препаратов, которые получены на базе дешевых, доступных и крупнотоннажных местных видов сырья.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан.** Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан НТП-11: «Создание эффективных технологий производства новых лекарственных средств на основе разведения местных природных лекарственных трав, растений и повышения их продуктивности, а также на основе синтетического сырья» на 2006-2008 и 2009-2011 гг.; ППИ-11: «Разработка высокоэффективных технологий производства новых лекарственных средств на основе местного природного и синтетического сырья» на 2012-2014 гг.

**Обзор международных научных исследований по теме диссертации.**

В международных научных исследованиях поликомплексов основное внимание обращено на изучение комплексов биополимеров с синтетическими высокомолекулярными соединениями, полимерных кислот с неионогенными полимерами, синтетических полиэлектролитов, с водородными связями, комплексообразования сополимеров, т.е., систем с нарушенной комплементарностью взаимодействующих макромолекул, нестехиометричных полиэлектролитов, линейных полиэлектролитов с противоположно заряженными коллоидными частицами различной природы, а также комплексы образующихся за счет взаимодействия противоположно заряженных полиэлектролитов и др. В этой области были достигнуты определенные успехи учеными стран США, Великобритании, Японии, Германии, России, Китая, Голландии, Франции, Италии, Индии, Украины, Латвии и др.

Интенсивно ведутся научно-исследовательские работы по изучению, разработке технологии поликомплексов, поликомплексных композитов в Калифорнийском университете (США), Оксфордском университете (Англия), Токийском университете (Япония) и Московском Государственном университете им. Ломоносова (Россия).

В научных публикациях международных компаний, научных центров, таких как Scientific cooperation, Biotehnos S.A, Hyperion S.A, Labor Med Pharma S.A., Magistra, KazNTU-Honeywell, Basell Sales, Dow Europe, Klockner Pentaplast, Rohling Engineering Plastics KG, Polymer-Additive AG и др. изложены основные закономерности образования поликомплексов и их внедрение в различные отрасли народного хозяйства. В этих публикациях отмечается взаимодействие между противоположно заряженными

разнородными макромолекулами, в результате которых образуются поликомплексы с устойчивой межмолекулярной связью. Причина устойчивости межмолекулярных связей заключается в кооперативности системы этих связей. Изучение кооперативных взаимодействий между разнородными макромолекулами, продуктами реакций – поликомплексов имеет большое значение, как с научной, так и с практической точки зрения, так как межполимерное комплексообразование является одним из перспективных путей модификации полимеров.

Анализ международных литературных данных показывает, что поликомплексы весьма перспективны, занимают важное место в технологии материалов, технике, медицине, других областях народного хозяйства, поскольку обнаруживают ряд уникальных и наиболее ценных свойств. Кроме того, способность многих полиэлектролитов взаимодействовать с другими полимерными соединениями открывает широкие перспективы в области модификации и управляемого синтеза макромолекулярных систем. Благодаря этому из большинства известных веществ, в принципе, можно получить совершенно новые материалы.

**Степень изученности проблемы.** Исследованию многокомпонентных систем – поликомплексам уделяется большое внимание, так как они широко применяются в качестве флокулянтов, реагентов при решении экологических задач, для создания разделительных мембран, биосовместимых полимерных систем медицинского назначения, эффективных структурообразователей дисперсных систем, в частности почв, грунтов и как основы для мягких лекарственных препаратов в фармацевтике. Различным теоретическим, прикладным вопросам в этой области посвящено большое число монографий, сборников, статей опубликованных в Международных и Республиканских научных журналах. Здесь следует отметить таких зарубежных ученых, как Michels A.S. (США), Tsuchida E., Osada Y. (Япония), Philipp B. (Германия), Srinivasan R. (Индия), Tanaka T., Ямато Масафуми, Мурасицу Тоедзиро, Танахаси Киёси (Япония) и ученых стран СНГ как Кабанов В.А., Плате Н.Ф., Зезин А.Б., Паписов И.М., Изумрудов В.А., Касаикин В.А., Бектуров Е.А., Бимендина Л.А., Алюшина М.Т., Тенцова А.И., Грецкий В.М., Башура Г.С., Глузман М.Х., Иванова Л.А., Рашидова С.Ш., Мусаев У.Н., Назарова З.А. и др.<sup>3,4</sup>

Надо отметить интенсивность проводимых исследований, которые приведены в работах вышеотмеченных ученых по разработке новых поликомплексов, поликомплексных основ для мягких лекарственных форм, используемых в качестве носителей лекарственных препаратов, обладающих ценными физико-химическими, технологическими и структурно-

---

<sup>3</sup> Сулейманов И.Э., Бектуров Е.А. и др. Полимерные гидрогели в фармацевтике. Алматы, Санкт-Петербург, 2004г.-210 с.

<sup>4</sup> Назарова З.А. Создание эмульсионных и гидрофильных основ с использованием местных видов сырья и совершенствование технологии мазей с их помощью. Автореф. дис... докт. фарм. наук.- Ташкент, 1996. – 37 с.

механическими свойствами, отвечающим современным медико-фармацевтическим требованиям. Создание основ для мягких лекарственных форм, разработка научно-обоснованной технологии с использованием дешевых, доступных, крупнотоннажных местных видов сырья является актуальной и первостепенной задачей в фармацевтической промышленности Республики Узбекистан.

**Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ отражена в следующих проектах:**

государственный научно-технический проект ГНТП-11 – «Получение природных и синтетических материалов для приготовления трансдермальных препаратов направленного действия, разработка технологии и внедрение их в практику здравоохранения» (№ 0193.0001405); ГНТП-12 – «Синтез, исследование новых поверхностно-активных веществ для регулирования коллоидно-химических и технологических параметров лекарственных дисперсных систем» (№ 0191.0000740).

**Целью настоящих исследований** является установление кинетических закономерностей образования и разработка эффективной технологии получения поликомплексных композитов на базе дешевых, доступных, крупнотоннажных полимеров местного происхождения.

Для реализации поставленной цели определены следующие **задачи исследования:**

создание нового типа экологически безвредных, экономически целесообразных поликомплексных композитов на основе промышленно выпускаемых в Республике полимеров, олигомеров с заданными свойствами и структурой;

изучение процесса формирования ПКК, установление закономерностей, включающих подбор необходимых реакционных условий формирования комплексов с оптимальным соотношением компонентов, позволяющим достичь необходимого комплекса свойств при заданном составе;

оценка надмолекулярного строения пленок ПКК на основе Na-КМЦ и МФО сорбционными, оптическими, электронно-микроскопическими методами, изучение физико-механических и мембранных свойств пленок ПКК в различных средах;

исследование структурно-механических, реологических свойств умеренно-концентрированных растворов Na-КМЦ и систем комплексов Na-КМЦ-МФО.

выявление количественных соотношений между составом ПКК, структурой растворов, аномалией вязкого течения и размерами ассоциатов ПКК в процессе вязкого течения;

разработка эффективной технологии получения поликомплексных композитов как основы для мягких лекарственных форм с оптимальным соотношением компонентов, физико-химическими и физико-механическими параметрами;

возможность использования ПКК в качестве основ для лекарственных препаратов с направленными транспортными мембранными свойствами и пролонгированным эффектом;

разработка научно обоснованного подхода к применению поликомплексных композитов при получении лекарственных препаратов с заданными свойствами и пролонгированными действиями.

**Объектом исследования** являются поликомплексы и поликомплексные композиты, полученные на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы и мочевиноформальдегидного олигомера с различным содержанием триазинонового цикла в цепи МФО.

**Предмет исследования** – комплекс теоретических, практических вопросов, связанных с разработкой поликомплексов и поликомплексных композитов, а также эффективных технологий их получения.

**Методы исследования:** В диссертационной работе применены методы ИК-спектроскопии, потенциометрии, вискозиметрии, ДТА, оптической и электронной микроскопии, сорбции, метод Кривчинского по изучению кинетики высвобождения лекарственных препаратов из основы.

**Научная новизна исследования заключается в следующем:**

разработана эффективная технология получения поликомплексных композитов на базе Na-КМЦ и МФО «ПКГ-1» с оптимальным соотношением компонентов и технологическими параметрами в производственных условиях;

показаны возможности управления механическими, ультрафильтрационными, водонабухающими, сорбционными свойствами и размерами пор поликомплексных мембран;

установлена возможность применения поликомплексных композитов как основы для лекарственных препаратов и показаны возможные пути направленного регулирования их структуры и свойств;

показана возможность ингибирования деструкции растворов натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидным олигомером;

разработан и предложен научно обоснованный подход к применению поликомплексных композитов «ПКГ-1» в качестве поликомплексной гелевой основы для мягких лекарственных препаратов с пролонгированными действиями.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

разработана эффективная технология получения поликомплексных композитов на базе Na-КМЦ и МФО с оптимальным соотношением компонентов и технологическими параметрами в производственных условиях;

разработан производственно-технологический регламент на поликомплексную гелевую основу «ПКГ-1» и выпущены опытные партии основы и мазей дерматола (С=10%) и борной кислоты (С=5%) в производственном объединении ООО «Galenika».

показан возможности получения лекарственных препаратов с пролонгированными действиями на основе поликомплексной гелевой основы «ПКГ-1» и разрешен к широкому применению Министерством Здравоохранения РУз и Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники.

**Достоверность полученных результатов** обосновывается тем, что результаты как лабораторных, так и опытно-производственных испытаний полученных нами поликомплексов и поликомплексных композитов полностью подтверждают правомочность научных результатов, эффективность разработанных технологий производства поликомплексных композитов, а также возможностей получения в широком масштабе различных лекарственных препаратов с пролонгированными действиями. На основе опытно-производственных испытаний установлены оптимальные технологические параметры.

**Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.** Изучен процесс формирования поликомплексного композита на базе Na-КМЦ и МФО линейного и циклоцепного строения с оценкой природы связей интермолекулярного взаимодействия. Показано, что межполимерные комплексы стабилизированы как ионными, так и водородными связями. Исследованы кинетические закономерности процесса образования поликомплексного композита на различных стадиях при варьировании условий, структуры и состава реагентов. Изучение основных закономерностей процесса образования, строения ПКК позволяет выбрать оптимальные условия получения ПКК с определенной заданной структурой, что в конечном итоге даёт возможность управления технологическими характеристиками систем и создания ПКК с программируемым комплексом свойств. Впервые обнаружены, изучены возможности регулирования деструкции растворов натрийкарбок-симетилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами. Впервые научно обоснована возможность применения ПКК на базе Na-КМЦ и МФО в качестве гелевой основы для мягких лекарственных препаратов. Формирование организованных структур в комплексе на основе высокомолекулярных матричных образований Na-КМЦ и МФО определяет повышение времени стабильности водных гелей ПКК в 4-5 раз по сравнению с системами водных гелей Na-КМЦ.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что поликомплексная гелевая основа «ПКГ-1» получена на основе дешёвых, доступных местных видов сырья и по всем качественным показателям отвечает нормативно-технической документации. На их основе можно получить лекарственные препараты с пролонгированными действиями.

**Внедрение результатов исследования.** Разработана поликомплексная гелевая основа «ПКГ-1» на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевино-формальдегидными

олигомерами, его техническое условие утверждено агентством «Узстандарт» (TSh 42 – 019:2009 от 24 ноября 2009 года). На поликомплексную гелевую основу «ПКГ-1» получено разрешение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан для широкого медицинского применения как основы для мягких лекарственных препаратов (Свидетельство №01-10 от 28 января 2009 года). «ПКГ-1» внедрен в производственном объединении ООО «Galenika» с годовым экономическим эффектом 500 млн. сумов в год (справка о внедрении Государственного акционерного концерна «Узфармсанонат» №МД-06/1967- 1 от 24 ноября.2014 года).

**Апробация работы.** Основные материалы диссертации докладывались и обсуждались на международных, республиканских конференциях и симпозиумах: «Водорастворимые полимеры и их применение» (Иркутск, 1987г.); «Совещании по биологически активным полимерам и полимерным реагентам для растениеводства» (Нальчик, 1988г.); «Интерполимерные комплексы» (Рига, 1989г.); XIV Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 1989г.); Региональной конференции «Азотосодержащие полиэлектролиты» (Свердловск, 1989г.); 33<sup>rd</sup> International Symposium on macromolecules «IUPAC» (Canada, 1990г.); 8-th Bratislava international conference on polymers (Bratislava, 1991г.); I Республиканской научной конференции по химии высокомолекулярных соединений «Узбекистан «МАКРО-92» (Ташкент, 1992г.); Научной конференции «Экология и окружающая среда» (Минск, 1992г.); Международной конференции «Методологические и прикладные проблемы химии» (Самарканд, 1997г.); I Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы аналитической химии» (Термез, 2002 г.); Республиканской научно-технической конференции «Актуальные проблемы химии и химической технологии» (Ташкент, 2002г., 2005г.); Научно - практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2002г.); III Международной научно-практической конференции «Наука и социальные проблемы медицины, фармации, биотехнологии» (Харьков, Украина, 2003 г.); Международной научной конференции «Химия и применение природных и синтетических биологически активных соединений» (Алматы, 2004г.); Всеукраинской научно-технической конференции «Актуальные вопросы теоретической и прикладной физики и биофизики» (Севастополь, 2005г.); II Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы аналитической химии» (Термез, 2005г.); Республиканской научно-практической конференции «Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств» на основе природного сырья (Ташкент, 2006г.); Международной научно-технической конференции «Высокие технологии и перспективы интеграции образования, науки и производства» (Ташкент, 2006г.); «II International conference on natural Products: chemistry, technology, medicinal perspectives» (Almaty, Kazakhstan, 2007г.); научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2007 - 2013 гг.), в 11.11.2014 года

обсуждена на научном семинаре Научного совета 16.07.2013.К/Т.14.01 при Институте общей и неорганической химии, Научно-исследовательском центре химии и физики полимеров, Ташкентском химико-технологическом институте и Ташкентском государственном техническом университете.

**Опубликованность результатов.** По теме диссертации опубликованы

1 монография, 24 научные статьи, в том числе из них 4 в зарубежных международных журналах и более 60 работ в сборниках научных трудов, конференций, получен один патент на изобретение.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа изложена на 200 страницах и состоит из введения, шести глав, заключения, списка литературы (238 источников) и приложений. Работа содержит 63 рисунок и 32 таблиц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, выявлены объект и предмет исследования, определено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, приведен список внедрений в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

**Первая глава**, посвященная литературному обзору, состоит из трех частей. В первой части описываются современное состояние и перспективы использования поликомплексных композитов и композиционных материалов в медицине, в частности, в фармацевтике; во второй части приводятся основные классификационные характеристики и сравнительная оценка основ для мягких лекарственных форм; в третьей части приведены физико-химические свойства ПКК как мазевых основ, а также обоснования выбора объектов исследований. **Во второй главе** описаны методы проведения экспериментальных исследований ПК и ПКК.

**В третьей главе** рассматриваются механизм и закономерности образования поликомплексных композитов и физико-механические, эксплуатационные характеристики ПКК в нейтральных и кислых средах.

Поликомплексы являются продуктами межмолекулярных реакций. Они образуются либо в результате взаимодействия противоположно заряженных полиэлектролитов, либо в результате матричных полиреакций (I). При взаимодействии между противоположно заряженными разнородными макромолекулами образуется устойчивая межмолекулярная связь. Причина устойчивости межмолекулярных связей заключается в кооперативности системы этих связей.

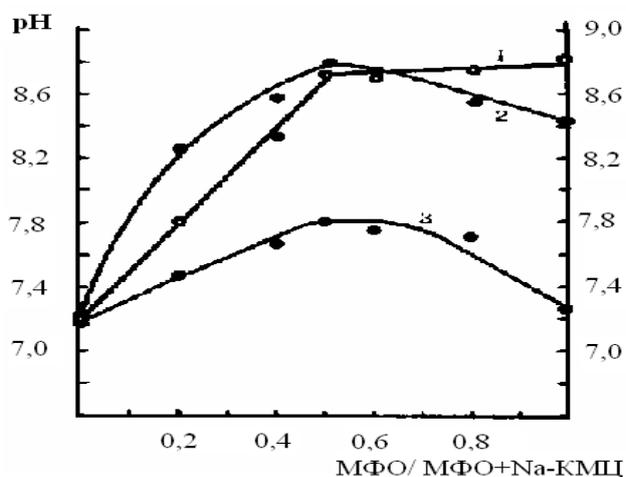
В качестве основного объекта исследования использовали очищенную Na-КМЦ, продукт Наманганского химического завода со степенью замещения 70 и полимеризации 450. ГОСТ 5.588 – 79 и ОСТ 6-05-386 – 80. Второй компонент поликомплекса мочевино-формальдегидные олигомеры с линейно-разветвленной структурой МФОл, линейно-разветвленная структура с триазиновыми циклами (МФОт) – с содержанием циклов в цепи МФОт 7% и карбамидно-формальдегидный малотоксичный раствор (КФМТР-30) - с содержанием циклов 35%.

При смешении водных растворов Na-КМЦ и МФО при pH=7-8 образуются водорастворимые ПКК, стабилизированные ионными связями между карбоксилатанионами Na-КМЦ и аминогруппами триазинового фрагмента МФО.

Для изучения равновесия реакции Na-КМЦ-МФО использован метод потенциометрического титрования, широко применяемый для изучения реакций образования ПК. Результаты свидетельствуют об образовании ПК в нейтральных и слабощелочных средах (рис.1). Смешение растворов Na-КМЦ и МФО сопровождается повышением pH, что характерно для реакций между полиаминами и полианионами. Максимальный выход ПК соответствует эквимольному соотношению взаимодействующих компонентов.

Из рисунка 1 видно, что повышение pH для смесей Na-КМЦ и МФО составляет наибольшее значение ( $\Delta \text{pH}=0,2 - 0,5$ ), что свидетельствует о слабом межмолекулярном взаимодействии реагирующих компонентов. В нейтральных и слабощелочных средах образующийся ПК стабилизируется, в основном, электростатическими связями между карбоксилатанионами Na-КМЦ и аминогруппами триазинового цикла МФО.

При pH=2-3 Na-КМЦ находится преимущественно в протонированной форме и МФО удерживается в ПКК благодаря образующимся интерполимерным водородным связям; при этом происходит глубокое превращение структуры ПКК в связи с разрушением подавляющей части ионных связей (А) и возникновение интерполимерных водородных связей (Б), которые можно представить по схеме (I).



**Рис.1. Изменение pH среды растворов смесей Na-КМЦ с МФОл (1) МФОт (2) и КФМТР-30 (3) от соотношения компонентов. Концентрация компонентов 0,01 осн.моль/л, при 298 К**

В ИК-спектре ПК Na-КМЦ-МФО по сравнению со спектром МФО наблюдаются существенные изменения положения максимумов полос поглощения их интенсивности и ширины. По результатам ИК-спектроскопических исследований можно утверждать, что ПК Na-КМЦ с МФО различного строения стабилизируется как ионными связями между карбоксилатанионами Na-КМЦ и аминогруппами МФО, так и водородными связями карбоксильных групп Na-КМЦ с карбонильными группами МФО. Из анализа ИК-спектров образцов ПК определяли (с помощью калибровочного графика) долю ионных и водородных связей в ПК, в образовании которых участвуют ионизованные, неионизованные карбоксильные и гидроксильные группы Na-КМЦ (табл.1).

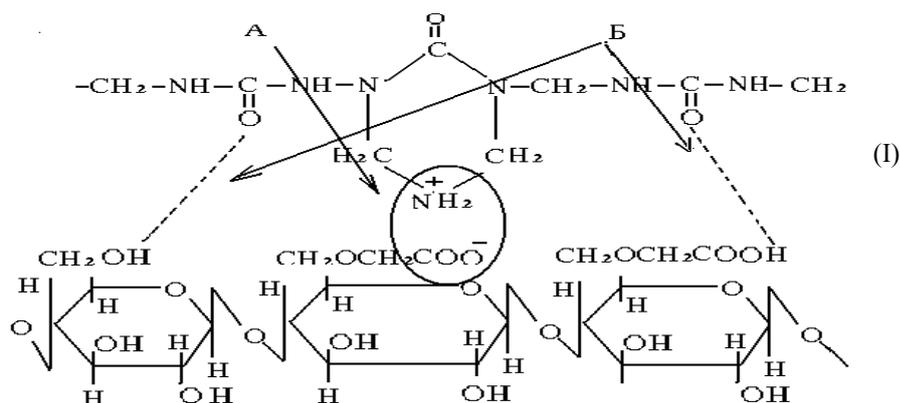


Таблица 1

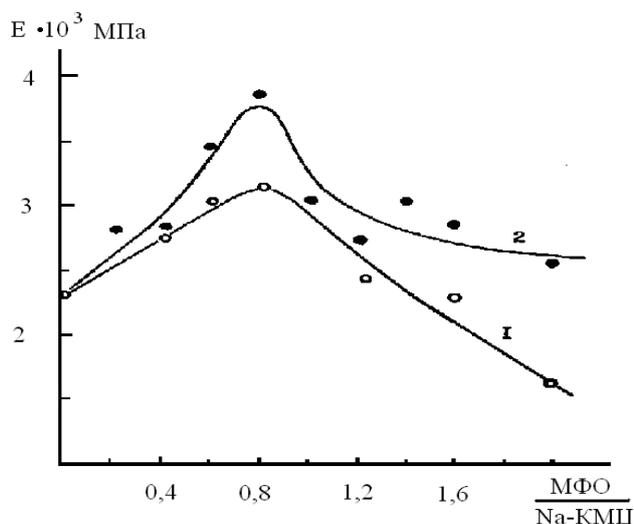
**Влияние количества триазиновых циклов на тип межцепных связей в ПКК**

№	ПК	Количество триазиновых циклов	Количество взаимодействующих групп, %	
			COOH + CH <sub>2</sub> OH	COO <sup>-</sup>
1	Na-КМЦ-МФО <sub>л</sub>	0	85	15
2	Na-КМЦ-МФО <sub>т</sub>	15	75	25
3	Na-КМЦ-КФМТР-30	35	35	65

Изучение вязкости растворов ПК показало, что значение вязкости зависит от соотношения взаимодействующих компонентов. Первоначальное добавление МФО в раствор Na-КМЦ приводит к уменьшению вязкости и при эквимольном соотношении взаимодействующих компонентов достигает минимального значения. Дальнейшее увеличение количества МФО приводит к повышению вязкости раствора ПК.

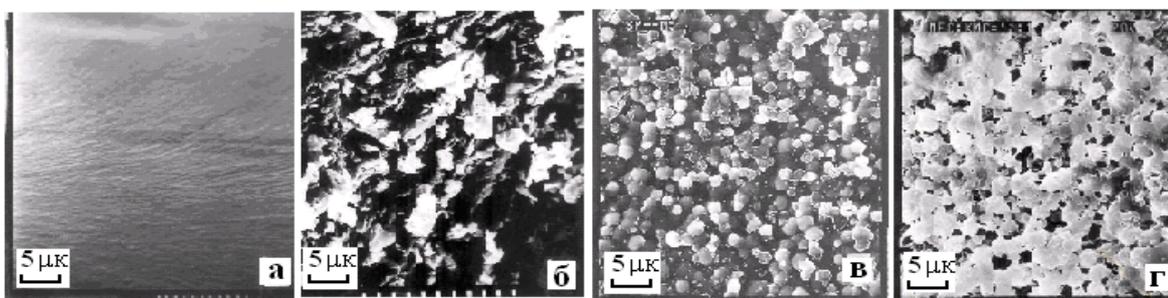
На рис.2 представлена зависимость модуля упругости пленок Na-КМЦ с МФО<sub>л</sub> и МФО<sub>т</sub> от соотношения компонентов. Следует отметить, что любое взаимодействие на полимерную систему, приводящее к понижению кинетической гибкости макромолекул, вызывает повышение упругости

системы. С увеличением содержания МФО в ПК Na-КМЦ-МФО до эквимольного состава возрастает межмолекулярное взаимодействие между Na-КМЦ и МФО и понижается кинетическая гибкость макромолекул Na-КМЦ. Это выражается в усилении упругих свойств ПК пленок, что и подтверждается ростом модуля упругости (рис.3). Кроме того, уменьшение модуля упругости ПКК либо связано с избытком Na-КМЦ, либо связано с образованием гетерогенных структур МФО, что наглядно видно из электронно-микроскопических снимков (рис.3.). Фибриллярная структура Na-КМЦ с введением МФО претерпевает изменения, сопровождающиеся образованием протяженных клубкообразных структур, соответствующих продукту взаимодействия из нескольких десятков макромолекул.



**Рис.2.** Зависимость модуля упругости пленок продуктов поликонденсации Na-КМЦ с МФОл (1) МФОт (2) от соотношения компонентов при 298 К

Клубкообразную структуру ПК можно объяснить сильной гидрофобизацией продукта взаимодействия Na-КМЦ из-за экранирования гидрофильных групп. Средний размер частиц зависит от типа сил между взаимодействующими компонентами, это видно из сравнения микрофотографии пленок ПК Na-КМЦ-МФОл и Na-КМЦ-МФОт эквимольного состава, диаметр частиц которых увеличивается с повышением количества триазиновых циклов в цепи МФО.



**Рис.3.** Электронно-микроскопические снимки поверхности Na-КМЦ (а), МФО (б) и поликомплексных основ при мольном соотношении Na-КМЦ:МФО = 2:1 (в), 1:2 (г)

Таким образом, выявлена взаимосвязь между строением МФО и структурой образующихся при их взаимодействии с Na-КМЦ ПКК, показана закономерность изменения природы связей, которая обусловлена появлением новых электростатических или водородных связей между макромолекулами, обеспечивающих дополнительную устойчивость сетки мембран. Это может служить одним из средств управления структурой и свойствами ПКК Na-КМЦ-МФО.

**Четвертая глава** посвящена исследованию структурно-механических свойств, оценке структурных элементов по результатам реологических исследований и изучению мембранных свойств поликомплексных композитов как основы для мягких лекарственных форм.

Для исследования приготовлены основы для мазей и других мягких лекарственных форм в трех составах:

1. Na-КМЦ (исходный).
2. Na-КМЦ – МФО
3. Na-КМЦ – МФО – глицерин.

Определены физико-химические и технологические свойства поликомплексных композитов (табл.2), которые показали что исходный компонент поликомплекса Na-КМЦ нестабильный и срок годности составляет 0,5 года, а ПКК, полученные с помощью Na-КМЦ - МФО и Na-КМЦ - МФО-глицерин, по своим качественным показателям и по агрегативной стабильности при высоких и низких температурах и срока годности, составляющего более 2 лет, соответствует требованиям нормативно-технической документации, которые были подвергнуты дальнейшему изучению.

**Таблица 2**

**Физико-химические свойства поликомплексных композитов Na-КМЦ и МФО**

№	Состав	Внешний вид	Показатель рН (1:10) (Норма 6,5-7,6)	Стабильность		Пленкообразование (мин.)	Срок хранения (годы)
				При нагревании (40 <sup>0</sup> ± 0,2 <sup>0</sup> С)	При замораживании (-10 <sup>0</sup> ± 0,2 <sup>0</sup> С)		
1	Na-КМЦ	Желтоватая масса со своеобразным запахом	7,2	Не стабильный	Не стабильный	8-10	0,5
2	Na-КМЦ – МФО	Бело-желтоватая масса со своеобразным запахом	6,8	стабильный	стабильный	5-8	2,25
3	Na-КМЦ – МФО – глицерин	Бело-желтоватая масса со своеобразным запахом	7,6	стабильный	стабильный	6-8	2,5

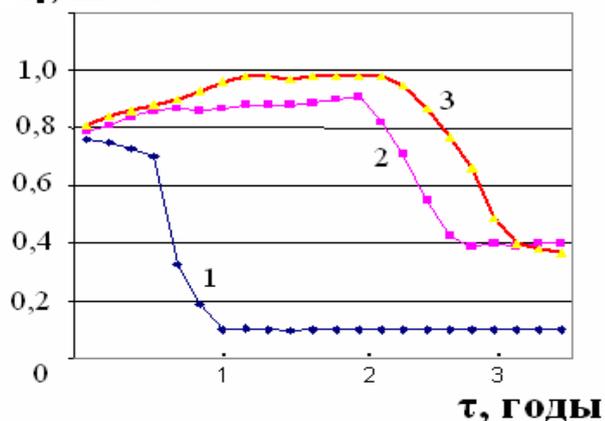
Потеря воды при хранении основ и мазей зависит от физико-химической природы основы, ее структуры и т.п. Можно отметить, что высокая потеря воды гидрофильных основ может привести к изменению концентрации лекарственного вещества. В предлагаемой ПК основе потери в массе небольшие и составляют не более 12%. По нормативно-техническим данным потери в массе при хранении основ и мазей должна быть не более 14%.

Одним из основных свойств основ, Na-КМЦ с МФО является физико-химическая стабильность при хранении. Для определения стабильности ПК проведены вискозиметрические измерения растворов поликомплексов в температурном интервале 293 – 323 К.

Для определения срока стабильности ПК основ изучены кинетика вязкости Na-КМЦ и ПК в составе Na-КМЦ – МФО и Na-КМЦ – МФО – глицерин (рис.4). Видно, что вязкость растворов Na-КМЦ до 0,5 года не меняется, далее можно наблюдать уменьшение вязкости. Уменьшение вязкости раствора Na-КМЦ при хранении, по-видимому, связано с деструкцией макромолекулы Na-КМЦ. Изучение вязкости поликомплексов состава Na-КМЦ–МФО и Na-КМЦ–МФО–глицерин показывает, что стабильность этих ПК сохраняется до 2,2 и 2,5 года, соответственно.

Из вискозиметрических данных ПК и составляющих компонентов можно вывести срок годности используемых основ для мазей и других мягких лекарственных препаратов. Срок стабильности Na-КМЦ составляет 0,5 года, а с добавлением – МФО, т.е. в ПК Na-КМЦ-МФО и Na-КМЦ-МФО-глицерин срок стабильности увеличивается почти в 4 – 6 раз.

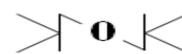
**$\eta$ , Па·с**



- 1- Na-КМЦ
- 2- Na-КМЦ-МФО
- 3- Na-КМЦ-МФО-глицерин

**Рис.4. Изменение вязкости ПК карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами в зависимости от времени**

Вышеизложенные данные подтверждаются ИК- спектроскопическими данными свежеприготовленного Na-КМЦ и подвергнутой деструкции. Интенсивность полосы поглощения  $1150 \text{ см}^{-1}$ , относящейся к кислородному мостику, уменьшается по сравнению с интенсивностью свежеприготовленного Na-КМЦ. По-видимому, это связано с разрывом связи кислородного мостика, который приводит к уменьшению молекулярной массы макромолекул Na-КМЦ.



Таким образом, для стабильного хранения растворов Na-КМЦ в качестве высокоэффективного консерванта наряду с нипагином, нипазолом нужно

использовать растворы мочевиноформальдегидного олигомера, которые ингибируют деструкцию макромолекулы Na-КМЦ.

Исследование реологических свойств концентрированных растворов ПКК проводили на ротационном вискозиметре «Реотест-2» в системе коаксиальных цилиндров в интервале напряжений 2-380 Па при различных температурах. По результатам реологических исследований определялся «вязкостный объем»  $V$  и среднестатистический размер кинетических единиц. Величина  $V$  является качественной характеристикой, позволяющей оценить подвижность структурных элементов и их размеры.  $V$  рассчитывали по формуле:

$$V = \{2K[E_k/R - (1g\eta - 1gA_\tau) T]\}/\eta\tau$$

где  $K$ -константа Больцмана,  $R$ -универсальная газовая постоянная,  $\tau$ -напряжение сдвига,  $T$ - абсолютная температура,  $A_\tau$ - предэкспоненциальный множитель,  $E_k$  - кажущаяся энергия активации, определяемая из тангенса угла наклона зависимости  $1g\eta = f(T)$ . Величиной  $A_\tau$  пренебрегают из-за очень маленького значения.

Для исследования структурно-механических свойств растворов Na-КМЦ с помощью ротационного вискозиметра были получены реограммы, что растворы Na-КМЦ проявляют тиксотропные свойства, явно выраженную аномалию неньютоновского вязкого течения. Исследования показали, что растворы Na-КМЦ более структурированы, имеют более высокие вязкостные характеристики, величины критических напряжений сдвига, величины энергии активации вязкого течения  $\Delta E_k = 55,7$  кДж/моль. Температурная зависимость вязкости для систем ПК в диапазоне температур (298-343 К) описывается также уравнением Аррениуса-Френкеля:  $\eta = A \cdot e^{\Delta E_k/R}$ , где  $\Delta E_k$  - кажущаяся энергия активации вязкого течения. Значение кажущейся энергии активации вязкого течения для ПК, являющейся мерой интенсивности межмолекулярного взаимодействия макромолекул в растворах, т.е. косвенной характеристикой прочности структуры в растворах, составляет для ПК Na-КМЦ с МФО с соотношением компонентов 1:1 -  $\Delta E_k = 43,13$  кДж/моль, а для комплекса 4:1 -  $\Delta E_k = 45,96$  кДж/моль (табл.3). Согласно которой эти параметры для растворов Na-КМЦ имеют несколько меньшие значения, чем для растворов комплексных систем. Такое увеличение размеров ассоциатов свидетельствует об образовании ПК анионного Na-КМЦ с поликатионными МФО. А с увеличением температуры происходит увеличение  $V$  для растворов Na-КМЦ и ПК, что объясняется разворачиванием макромолекул и облегчением межмолекулярных взаимодействий, в результате которых размеры ассоциатов ПК возрастают.

Таким образом, изучение молекулярных комплексов природного полимера позволяет установить роль межмолекулярных взаимодействий в возникновении особых свойств и структуры комплексов и связанных с ними физико-химических явлений.

Таблица 3

**Изменение V от температуры и напряжения сдвига ( $\tau$ )  
для растворов Na-КМЦ и ПКК**

$\tau$ , Па	Т, К	Na-КМЦ		ПКК(1:1)		ПКК(4:1)	
		$V \cdot 10^{23} \text{m}^3$	$D \cdot 10^{-9} \text{м}$	$V \cdot 10^{23} \text{m}^3$	$D \cdot 10^{-9} \text{м}$	$V \cdot 10^{23} \text{m}^3$	$D \cdot 10^{-9} \text{м}$
10	298	927,2	210	1271	233.4	1340,6	237,5
	313	971,1	213	1328	237.0	1418,9	242
	328	1013,0	216,4	1399	240.9	1474,3	245
	343	1066,6	220,1	1464	245.0	1548,1	249
158.5	298	98,3	99,4	84,1	94.4	89,1	96,3
	313	102,4	100.8	87,4	95.6	93,4	97,8
	328	106,2	102,0	90,9	96.9	96,6	99,2
	343	110,5	103,4	95,2	98.4	98,5	99,5

Одним из основных свойств поликомплексной основы, полученной с помощью Na-КМЦ и МФО, является образование тонкой мембраны при нанесении на кожу. Представляет интерес выяснение влияния мембраны на обменные свойства (газообмен, теплообмен, воздухообмен и влагообмен) кожи. Влияние мембраны на обменные свойства кожи можно определять изучением размеров в ней. Для этого экспериментально определяли водонабухаемость и водопроницаемость пленок поликомплексов.

Зависимость степени набухания и водопроницаемости ПК мембран в водных средах от соотношения компонентов представлена в табл. 4.

Таблица 4

**Изменение параметров поликомплексных мембран  
от соотношения Na-КМЦ-МФО**

МФО: Na- КМЦ	Набухае- мость мембран ПКК, Q, %	Водопроницаемость мембран ПКК, $K \cdot 10^{-13} \text{см}^3/\text{с}$ г	Размеры пор в мембранах, $D^*, \text{А}^0$
0,2	100	2,00	400
0,4	80	1,40	350
0,6	70	1,00	330
0,8	30	0,90	300
1,0	50	0,95	330
1,2	72	1,10	338
1,4	90	1,35	345

\*- диаметр пор мембран ПКК

При эквимольном соотношении взаимодействующих компонентов Na-КМЦ с МФО образцы имеют наименьшую степень набухания и водопроницаемости, а в избытке одного из компонентов (Na-КМЦ либо МФО) набухаемость и водопроницаемость мембран повышается. Используя

данные ультрафильтрации и водонабухаемости, вычислены значения размеров пор мембран по уравнению Ферри, которые представлены в табл.4.

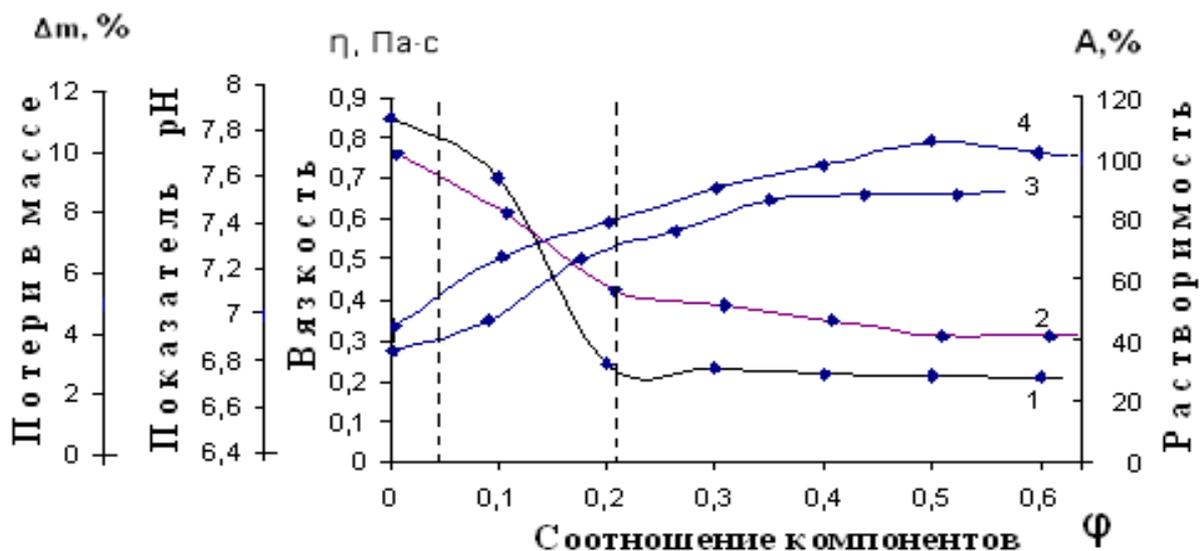
Результаты экспериментальных данных показывают, что размеры пор мембран ( $D=350-400 \text{ \AA}$ ) по сравнению с размерами молекул воды ( $D=3 \text{ \AA}$ ) и молекул воздуха ( $O_2, CO_2; D=5 \text{ \AA}$ ) отличаются в 90-100 раз.

Таким образом, с изменением соотношения взаимодействующих компонентов можно регулировать структуры, ультрафильтрационные и водонабухающие свойства и размеры пор поликомплексных мембран.

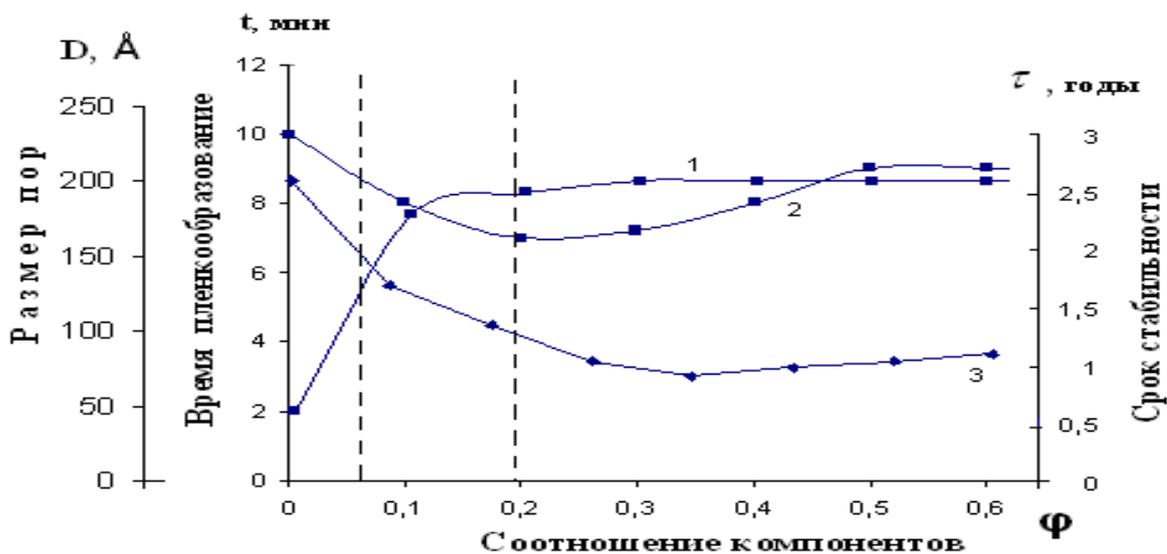
**Пятая глава** посвящена разработке технологии получения ПКК в производственных условиях и технико-экономической эффективности по использованию предложенных разработок.

Для приготовления ПКК как основы для мягких лекарственных форм подбор оптимальных соотношений компонентов производили с учетом экспериментальных физико-химических и технологических параметров (рис.5.), где параметры растворимости и вязкости уменьшаются, а показатель рН и потери в массе увеличиваются в зависимости от соотношения компонентов исследуемых веществ. Результаты исследований вышеуказанных параметров показывают пересечение кривых в определенной области соотношения компонентов основ. Аналогичные характеристики были обнаружены на рис.6, в частности, кривая изменения размеров пор в зависимости от соотношения компонентов снижается, а кривая срока стабильности возрастает. Следует отметить, что кривая времени пленкообразования имеет минимум в области пересечения двух вышеуказанных параметров, т.е. срока стабильности и совместимости.

Таким образом, выбор оптимального соотношения компонентов исследуемых объектов соответствует области, заключенной штрих-пунктиром (рис. 5 и 6).



**Рис.5.** Зависимость вязкости (1– $\eta$ , Па·с), растворимости (2 –  $A$ , %), показателя pH (3 – pH) и потери в массе (4 –  $\Delta m$ , %) от соотношения компонентов поликомплексных основ Na-КМЦ:МФО



**Рис.6. Зависимость срока стабильности (1–  $\tau$ , годы), время пленкообразования (2 –  $t$ , мин) и размера пор (3 –  $D$ , Å) поликомплексных мембран от соотношения Na-КМЦ-МФО**

На основе результатов физико-химических и технологических исследований выбран следующий оптимальный состав:

Na-КМЦ (ТУ 6 – 55- 39-90)	- 7,0 г
МФО (ГОСТ 1431 - 78)	- 2,0 г
Глицерин (ФС 42 Уз -0035 -2002)	- 20 г
Вода очищенная (ФС42-Уз -0511-2002)	- до 100 г

Таким образом, разработан ПКК на основе Na-КМЦ и МФО с оптимальным соотношением компонентов и технологическими параметрами для использования как основы для мягких лекарственных препаратов под названием «ПКГ-1» отвечающий всем требованиям нормативно-технической документации.

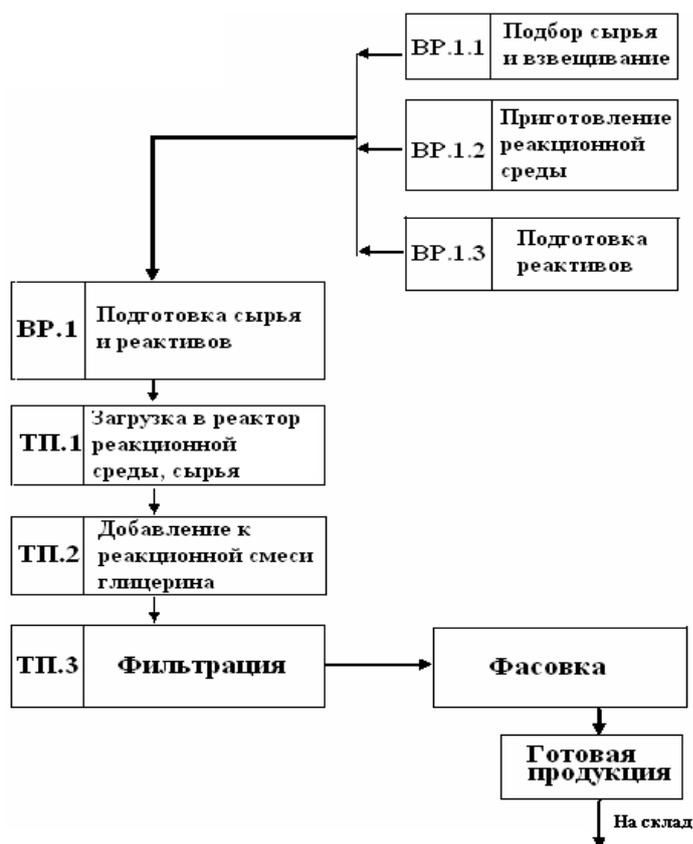
На основе результатов исследований составлена принципиальная технологическая схема для производства ПКК как основы для лекарственных препаратов (рис.7). «ПКГ-1» готовится следующим образом (рис.8): в емкость реактора (3) заливают дистиллированную воду (4) до половины отметки. Включается мешалка реактора. Сухой очищенный компонент Na-КМЦ (1) подается в количестве, предусмотренным технологическим регламентом посредством весового мерника (2) в реактор равномерными порциями с одновременным перемешиванием. Далее воду наполняют до полной отметки. После прибавления всего количества Na-КМЦ смесь перемешивают в течение 4-5 часов до получения однородной массы. При перемешивании в реактор (3) заливают раствор МФО (5) в количестве 10% от общей массы Na-КМЦ. Потом при постоянном перемешивании добавляют глицерин (6) в количестве 20% от общей массы ПКК. Готовый раствор ПКК перемешивают в течение 60 минут до образования однородной массы. После анализа готового «ПКГ-1» его пропускают с помощью

вакуумного насоса (7) через фильтр (8) и расфасовывают с помощью фасовочной машины (9) в полиэтиленовые флаконы с завинчивающимися крышками по 500±10г, 1000±20 г, 2000±30г. На основании производственных испытаний определены технологические параметры получения «ПКГ-1», которые представлены в таблице 5.

**Таблица 5**

**Предлагаемые технологические параметры получения «ПКГ-1»**

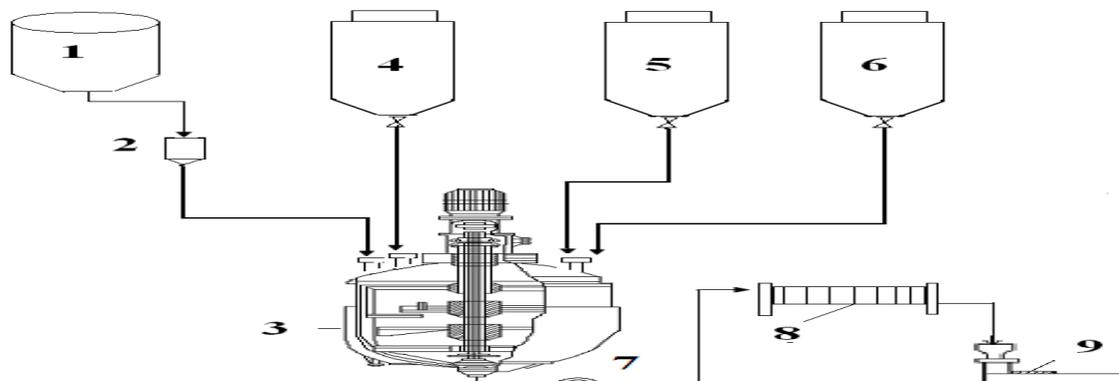
№	Наименование и единицы измерения	Значения
1.	Продолжительность получения раствора Na-КМЦ, час	4-5
2.	Температура получения раствора Na-КМЦ, °С	25
3.	Продолжительность загрузки раствора МФО, мин.	30
4.	Продолжительность загрузки раствора глицерина, мин.	30
5.	Продолжительность перемешивания смеси растворов Na-КМЦ с МФО, мин.	60 -120
6.	Температура перемешивания растворов смеси, °С	25
7.	Соотношение компонентов Na-КМЦ-МФО, масс. %	90 : 10
8.	Соотношение компонентов ПКГ- глицерин, масс. %	80 : 20



**Рис.7. Технологическая схема производства поликомплексных композитов «ПКГ-1»:**  
**VR.1.1, VR.1.2, VR.1.3 – вспомогательные работы;**  
**TP.1, TP.2, TP.3 – технологические процессы**

Таким образом, рекомендуемая технология получения «ПКГ-1» на основе Na-КМЦ и МФО включает в себя участки подготовки сырья и материалов, формирования ПКК, фильтрации материалов реакции, также фасовки и упаковки. Опытным путем установлены следующие технологические параметры производства «ПКГ-1» на основе Na-КМЦ и МФО:

Температура, °С	20-25
Давление	атмосферное
Соотношение Na-КМЦ:МФО	10:1
Время получения «ПКГ-1», час	4-6
Выход «ПКГ-1», %	95 – 97



**Рис. 8. Аппаратурная схема производства «ПКГ-1»:** 1- сухой компонент Na-КМЦ; 2 – весовой мерник; 3– реактор; 4 – растворитель; 5- раствор МФО; 6 - глицерин; 7 – вакуумный насос; 8 – фильтр; 9 – расфасовочная установка

Таким образом, разработана технология получения «ПКГ-1» с оптимальными технологическими параметрами в производственных условиях.

**Таблица 6**

**Материальный баланс получения «ПКГ-1»**

№	Компоненты	Na-КМЦ, кг	МФО, кг	Глицерин, кг	Дистиллированная вода, л	Продукт реакции*
1	Na-КМЦ	7				7
2	МФО		2,0			2
3	Глицерин			20		20
5	Дистиллированная вода				71	71
Итого:		7,0	2,0	20	71	95-97

\* - из-за расхода в емкостях реактора общий объем готового продукта уменьшается на 3 – 5 %.

**Шестая глава** посвящена исследованию практических аспектов применения «ПКГ-1» с различными лекарственными препаратами и изучению пролонгирующего эффекта за счет взаимодействия ПКК с лекарственными веществами.

**Фурацилиновая мазь на основе «ПКГ-1»:** 0,2 г. фурацилина тщательно растирали с частью «ПКГ-1», после чего добавляли остальное количество основы и перемешивали до образования однородной массы.

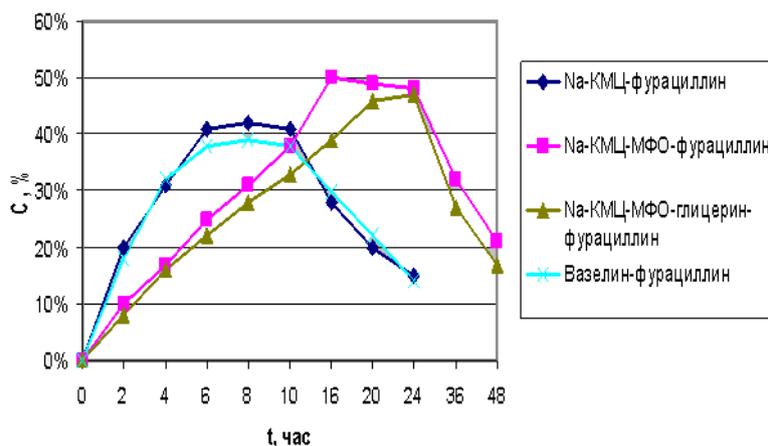
Изучены физико-химические и технологические свойства фурацилиновой мази полученной на основе «ПКГ-1», которые представлены в табл. 7. Экспериментальные данные показали, что фурацилиновая мазь на основе «ПКГ-1» легко наносится на кожу и свою гомогенность и стабильность сохраняет при длительном хранении (табл. 7).

**Таблица 7**

**Физико-химические свойства фурацилиновой мази, на основе «ПКГ-1»**

№	Состав основы	Внешний вид	Показатель рН	Стабильность		Размер частиц (не более 160 мкм)	Время пленкообразования (мин)	Срок хранения (годы)
				При нагревании	При замораживании			
1.	Na-КМЦ фурацилин	Желтая масса,	7,2	Не стабильный	Не стабильный	152,5	10-12	0,5
2.	Na-КМЦ+МФО+фурацилин	имеющая своеобразный запах	7,3	Стабильный	Стабильный	149,6	5-8	2
3.	NaКМЦ+МФО+глицерин+фурацилин		7,4	Стабильный	Стабильный	150,3	5-8	2,2

Одним из основных свойств в лекарствах является кинетика высвобождения лекарственного препарата из основы по требуемой терапевтической программе. Анализ данных, представленных на рис.9, свидетельствует о том, что в процессе высвобождения фурацилина из «ПКГ-1», независимо от состава наблюдаются определенные закономерности.



**Рис. 9. Кинетика высвобождения фурацилина из мазей**

Максимальная концентрация фурацилина содержится в диализате через 8 часов для составов Na-КМЦ – фурацилин и вазелин-фурацилин, 24 часа для составов Na-КМЦ - МФО-фурацилин и Na-КМЦ - МФО- глицерин-фурацилин.

**Дерматоловая мазь на основе «ПКГ-1»:** 10 г. дерматолола тщательно растирали с частью «ПКГ-1», после чего добавляли остальное количество основы и перемешивали до образования однородной массы. При изготовлении дерматоловой мази учитывали нерастворимость дерматолола в водных средах и основах. Поэтому сначала в определенной части основы размешали дерматол, а потом добавляли остальную часть основы.

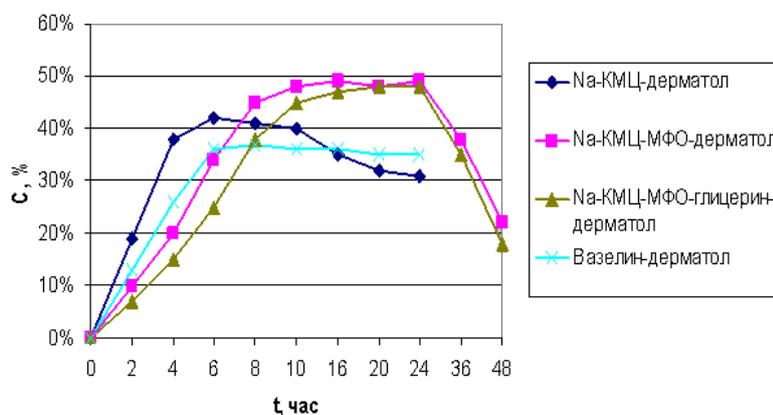
Изучены физико-химические свойства дерматоловой мази, полученной на основе «ПКГ-1», которые представлены в таблице 8.

**Таблица 8**

**Физико-химические свойства дерматоловой мази на основе «ПКГ-1»**

№	Состав основы	Внешний вид	Показатель рН	Стабильность		Размер частиц (не более 160 мкм)	Время пленкообразования (мин)	Срок хранения (годы)
				При нагревании	При замораживании			
1.	Na-КМЦ-дерматол	Желтая масса со своеобразным запахом	7,01	Не стабильный	Не стабильный	155	8-12	0,5
2.	Na-КМЦ-МФО-дерматол		7,2	Стабильный	Стабильный	158	5-7	2,2
3.	Na-КМЦ-МФО-глицерин-дерматол		7,6	Стабильный	Стабильный	156	6-8	2,25

Вышеизложенные результаты показывают (табл. 7 и 8), что фурацилиновая и дерматоловая мази на основе «ПКГ-1» отвечают требованиям, предъявляемым ГФ XI, издание 2, а рекомендуемая основа обеспечивает лучшую высвобождаемость лекарственного препарата с пролонгированным действием из мазей в сравнении с аналогичной гидрофильной основой Na-КМЦ (рис.10, кр.1) и гидрофобной основой вазелина (рис.10, кр.4).



**Рис.10. Кинетика высвобождения дерматолола из мазей**

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что мазь на основе «ПКГ-1» обладает пролонгированным действием по сравнению с исходными растворами ПКК, а наибольшая полнота высвобождения фурацилина и дерматола из «ПКГ-1» является аргументом для рекомендации его в качестве мазевой основы

В заключении можно сказать, что впервые предлагается новая гелевая композиция на основе Na-КМЦ–МФО, в которой, благодаря оптимальному сочетанию компонентов, регулируемому молекулярному строению полимерного комплекса в результате самоорганизации макромолекул в процессе его формирования, образуются структуры с регулируемыми размерами. Показана возможность использования гелей ПКК на основе Na-КМЦ-МФО в качестве основы для лекарственных систем с направленными транспортными свойствами и контролируемым выделением лекарственных препаратов. Специфичность молекулярного строения изученных гелевых структур обеспечивает высокое пролонгирующее действие лекарственных препаратов благодаря их медленному высвобождению из слоев основы ПКК.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Получены поликомплексные композиты на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы и мочевиноформальдегидных олигомеров линейного и циклоцепного строения с оценкой природы связей интермолекулярного взаимодействия. Установлены кинетические закономерности процесса образования поликомплексного композита на различных стадиях при варьировании условий, строения и состава реагентов. Показано, что межполимерные комплексы стабилизированы как ионными, так и водородными связями. Выявлено, что увеличение количества триазиновых циклов в цепи мочевиноформальдегидного олигомера способствует повышению количества ионных связей, что создает возможность управления строением и свойствами полученных поликомплексов и поликомплексных композитов.

2. Разработана технология получения поликомплексных композитов на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами как основы для мягких лекарственных препаратов пролонгированного действия с оптимальными физико-химическими, физико-механическими и эксплуатационными характеристиками. Составлена технологическая схема производства поликомплексных композитов и установлены основные технологические параметры в производственных условиях.

3. Установлена взаимосвязь между природой и количеством межцепных связей со строением и свойствами продуктов интерполимерных взаимодействий. Регулируя содержание триазиновых фрагментов в цепи мочевиноформальдегидных олигомеров можно контролировать межцепные

ионные связи, что даёт возможность управления механическими, ультрафильтрационными, водонабухающими и сорбционными свойствами и размерами пор поликомплексных мембран. Выявлено, что вследствие взаимодействия натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидным олигомером наблюдаются конформационные изменения в состоянии образующихся макромолекул, что объясняется сильной гидрофобизацией продукта, при этом средний размер частиц глобул макромолекул и размер пор мембран зависят от соотношения компонентов. Показано, что управление комплексом свойств мембран и полнотой высвобождения лекарственных частиц с пролонгированным действием при применении полученного продукта как основы для мягких лекарственных препаратов является аргументом использования поликомплексных композитов в фармации.

4. Показана возможность применения поликомплексных композитов на базе натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами в качестве гелевой основы для мягких лекарственных препаратов, которые являются экономически выгодными, доступными и крупнотоннажными местными продуктами. Выявлено, что предлагаемая основа по своим физико-механическим, физико-химическим и эксплуатационным характеристикам, а также нормативно-техническим требованиям фармацевтики превосходит используемые в настоящее время жироподобные (вазелин, ланолин, растительные масла) и гидрофильные (карбомер, коллаген) основы.

5. Формирование организованных структур в поликомплексе на основе высокомолекулярных матричных образований натрийкарбоксиметилцеллюлозы и мочевиноформальдегидного олигомера определяет повышение времени стабильности водных гелей поликомплексных композитов в 4-5 раз по сравнению с системами водных гелей натрийкарбоксиметилцеллюлозы. Установлена возможность использования поликомплексных композитов на основе натрийкарбоксии-метилцеллюлозы и мочевиноформальдегидного олигомера в качестве основы для лекарственных систем с направленными транспортными свойствами и контролируемым пролонгированным выделением лекарственных препаратов.

6. Впервые показана возможность регулирования деструкции макромолекул натрийкарбоксиметилцеллюлозы мочевиноформальдегидным олигомером в растворе. Отмечено, что при хранении растворов натрийкарбоксиметилцеллюлозы падает их вязкость за счет разрыва кислородного мостика, что приводит к уменьшению молекулярной массы натрийкарбоксиметилцеллюлозы. Установлено, что для стабильного хранения растворов натрийкарбоксиметилцеллюлозы в качестве высокоэффективного консерванта, наряду с нипагином, нипазолом можно использовать мочевиноформальдегидный олигомер, который ингибирует деструкцию макромолекул натрийкарбоксиметилцеллюлозы в растворе.

7. Выявлены количественные соотношения между строением комплекса, его комплементарностью, размерами ассоциатов и структурой раствора. Показано, что в результате самоорганизации систем натрий-карбоксиметилцеллюлозы и мочевиноформальдегидного олигомера при комплексообразовании в системах умеренно-концентрированных водных растворов формируются высокоориентированные микроструктуры с регулируемыми размерами.

8. Результаты проведенных научных исследований и технологической разработки реализованы:

получением разрешения Министерства здравоохранения Республики Узбекистан для широкого медицинского применения разработанного препарата ((Свидетельство №01-10, Приказ № 25 от 28. 01. 2009г.);

утверждением Узстандартом РУз и Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники стандарта предприятия поликомплексной гелевой основы «ПКГ-1» (TSh 42 – 019:2009 от 24.11.2009 г.);

получением токсиколого-гигиенического паспорта на безопасность применения поликомплексных композитов «ПКГ-1» как основы для мягких лекарственных препаратов, утвержденного научно-исследовательским институтом санитарии, гигиены и профзаболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (№01/175 от 18.08.2009 г.);

проведением испытаний в производственном объединении ООО «Galenika» с выпуском опытных партий основы и мазей дерматола (С=10%) и борной кислоты (С=5%) (акты внедрения ООО «Galenika» от 28.05.2009 и 15.09.2013 г.г. и справка о внедрении ГАК «Узфармсаноат» № МД-06/1967-1 от 24.11.2014 г.);

проведением оценки технико-экономического обоснования применения поликомплексных композитов «ПКГ-1», как основы для мягких лекарственных препаратов. Ожидаемая экономическая эффективность составляет 500 млн. сум в год (акт от 21.04.14 года).

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.K/T. 14.01 on AWARD of SCIENTIFIC DEGREE of DOCTOR of TECHNICAL SCIENCES at the INSTITUTE OF GENERAL AND INORGANIC CHEMISTRY, AT THE SCIENTIFIC-RESEARCH CENTER OF CHEMISTRY AND PHYSICS OF POLYMERS, THE TASHKENT CHEMICAL-TECHNOLOGICAL INSTITUTE AND THE TASHKENT STATE TECHNICAL UNIVERSITY**

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**INAGAMOV SABITJAN YAKUBJANOVICH**

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF POLYCOMPLEX COMPOSITES FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES BASED ON SODIUM CARBOXYMETHYLCELLULOSE**

**02.00.07 – Chemistry and technology of composite materials  
(technical sciences)**

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION**

**Tashkent – 2014**

**The subject of doctoral dissertation is registered at 30.09.2014/B2014.5.T381 Higher Attestation Commission under Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan.**

Doctoral dissertation is carried out at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

The full text of doctoral dissertation is placed on web page of Scientific council 16.07.2013. K/T.14.01 at the Institute of general and inorganic chemistry, Scientific research center of chemistry and physics of polymers, the Tashkent institute of chemical-technological and, the Tashkent state technical university of the address [www.ionx.uz](http://www.ionx.uz).

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page to address [www.ionx.uz](http://www.ionx.uz) and information-educational portal ZIYONET to address [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)

**Scientific consultant:** **Mukhamedov Gafurjan Israilovich**  
doctor of chemical sciences, professor

**Official opponents:** **Ibodullayev Ahmadjon Sabirovich**  
doctor of technical , professor

**Rahmanberdiyev Abdugappor**  
doctor of chemical sciences, professor

**Muhitdinov Bahodir Fahritdinovich.**  
doctor of chemical sciences, professor

**Leading organization:** **Institute of bioorganikal chemistry**

Defense will take place «    »                      2014 at      at the meeting of scientific council number 16.07.2013.K/T.14.01 at the Institute of general and inorganic Chemistry, at the Scientific-research center of chemistry and physics of polymers, the Tashkent chemical-technological institute and the Tashkent state technical university to adress: 100170, Uzbekistan, Tashkent, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek st., h. 77-a Ph.: (99871) 262-56-60; fax: (99871) 262-79-90; e-mail: [ionxanruz@mail.ru](mailto:ionxanruz@mail.ru)

The doctoral dissertation is registered in Information-resource centre at the Institute of general and inorganic chemistry № 03, it is possible to review it in IRC (100170, Tashkent, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek st., h. 77-a Ph.: (99871) 262-56-60; fax: (99871) 262-79-90; e-mail: [ionxanruz@mail.ru](mailto:ionxanruz@mail.ru)

Abstract of dissertation sent out on «    »                      2014  
(mailing report №              on              2014)

**B.S.Zokirov**  
Chairman of scientific council on award of  
scientific degree of doctor of sciences d.ch.sc.

**G.U.Rakhmatkariev**  
Scientific secretary of scientific council on award of  
scientific degree of doctor of sciences d.ch.sc.,  
professor

**S.S.Khamraev**  
Chairman of scientific seminar under scientific  
council on award of scientific degree of doctor of  
sciences, d.ch.sc., professor

## ANNOTATION OF DOCTORAL DISSERTATION

**Topicality and demand of the subject dissertation.** The great importance in solving the range of practically problems is the creation of the new class of highly-effective materials meeting the modern requirements of scientific-technological progress. In particular the polycomplexes (PC) and polycomplex composites (PCC), which have unique properties. They are becoming more widely used in pharmacy as thickeners and stabilizers for suspensions, prolongator action of drugs, the film former for capsules and tablets, and as a bases for soft dosage forms, etc.

Polycomplex Composites (PCC) are very promising and have an important place in materials technology, engineering, medicine and other areas of the economy, as exhibit a number of unique and the most valuable properties. In addition, the ability of many polyelectrolytes interact with other polymeric compounds opens up broad prospects in the field of controlled synthesis and modification of macromolecular systems. Because of this from the most of the known compounds, in principle, it is possible to obtain entirely new materials.

Very interesting and promising in this aspect are polycomplex composites based on cellulose derivatives - polyanion sodium carboxymethylcellulose (Na-CMC) and synthetic urea-formaldehyde oligomers (UFO) of linear and cyclo-chain structure.

These systems Na-CMC and UFO are promising also in relation to their industrial large-tonnage production directly in the Republic of Uzbekistan on the basis of local resources, which is especially important to address the possible practical implementation: the problem of obtaining drugs on the base of the PCC gels - drug carriers with desired properties, the use of gels based on the PCC as a base for ointments with adjustable diffusion membrane properties which have significant scientific and practical importance.

The demand of the dissertation work is in the fact that nowadays the main auxiliary substances used in pharmaceutical production of the republic are brought from other countries as import product that restrains the increasing of production the preparations and leads to rising of their price.

The present research is focused on the implementation of the resolutions of the President of the Republic of Uzbekistan the № PR-731 dated November 19, 2007. «On the program of modernization, technological and technological re-equipment of the pharmaceutical industry for the period up to 2011» for the dynamic development of the Republic of Uzbekistan in the coming decades is the rational use of high technology, using local natural resources and provide the population with domestic products.

In this aspect, the perspective and urgent is the introduction to pharmaceutical production the polycomplex gel bases suggested for use as the base for soft medicinal preparations which are obtained on the basis of cheap, available, large tonnage local raw materials.

**Conformity of research to the priority directions of development of science and technologies of the Republic of Uzbekistan.** This work is carried out in accordance with the priority trends of development of science and technology of the Republic of Uzbekistan STP -11: «Creation the effective production technologies of new medicines on the bases of cultivation local natural medicinal herbs and plants and increasing their productivity, and also on the bases of synthetic raw material» for 2006-2008 and 2009-2011; PAR-11: «Development of highly-effective production technologies of new medicines on the bases of local natural and synthetic raw material» for 2012-2014.

**International review of scientific researches on theme of dissertation.** In the international research of polycomplexes the principal attention is paid to the study of biopolymer complexes with synthetic high-molecular compounds, complexes of polymer acids with non-ionogenic polymers, synthetic polyelectrolyte complexes, complexes with hydrogen bonds, complex-formation of co-polymers, i.e. systems with damaged complementation of interacting macromolecules, nonstoichiometric polyelectrolyte complexes, complexes of linear polyelectrolites with opposite charged colloidal particles of various nature, complexes forming because of interacting of opposite charged polyelectrolites, etc. In this field certain successes have been achieved by scientists of the USA, Great Britain, Russia, Germany, Japan, China, Holland, France, Italy, India, Ukraine, Latvia, etc.

Intensively are conducted researches on study and development the technology of polycomplexes and polycomplex composites in Californian University (USA), Oxford University (England), Tokyo University (Japan) and Moscow State university named after Lomonosov (Russia).

In scientific works of the international companies and scientific centers, such as Scientific cooperation, Biotechnos S. A., Hyperion S.A., Labor Med Pharma S. A., Magistra, KazNTU-Honeywell, Basell Sales, Dow Europe, Klockner Pentaplast, Rohling Engineering Plastics KG, Polymer-Additive AG, etc. are stated the main regularities of polycomplex formation and their introduction to various branches of the national economy. In these publications is noted the interaction of opposite charged heterogeneous macromolecules, in the result of those are formed polycomplexes with stable intermolecular bond. The reason of stability of intermolecular bonds is in cooperation of systems of these bonds. The study of cooperative interactions between heterogeneous macromolecules and products of polycomplexes reactions has a great importance both from scientific and practical point of view because intermolecular comple-formation is one of the perspective ways of polymers' modifications.

Analysis of international literature data shows that polycomplexes are very perspective and takes the important place in technology of materials, techniques, medicine and other fields of national economy as they have the

unique and more valuable properties. Besides that the ability of most polyelectrolites to interact with other polymer compounds opens the wide perspectives in the field of modification and managed synthesis of macromolecular systems. Thanks to this fact, in principle, the absolutely new materials can be obtained.

**Degree of study of the problem.** To the research of polycomponent systems – polycomplexes is paid big attention because they are widely used as flocculants and reagents in solving ecological problems, for creating dividing membranes, of biocompatible polymer systems of medical purpose, effective structure-formers of disperse systems, particularly ground and soil and as a bases for soft medicinal preparations in pharmacy. To various theoretical and applied problems in this field are devoted a large number of monographs, collections and articles published in the international and republican scientific journals. Here should be noted the following foreign scientists such as Michels A.S. (USA), Tsuchida E., Osada Y. (Japan), Philipp B. (Germany), Srinivasan R. (India), Tanaka T., Yamato Masafumi, Murasiacu Toedziro, Tanakhasi Kiyosi (Japan) and the scientists of CIS countriesw Kabanov V. A., Plate N.F., Zezin A. B., Papisov I.M., Izumrudov V.A., Kasaikin V. A., Bekturov E.A., Bimendina L.A., Alyushina M.T., Tenzhova A.I., Grezhkiy V.M., Bashura G.S., Gluzman M.Kh., Ivanova L.A., Rashidova S.SH., Musayev U.N., Nazarova Z.A. etc.<sup>1,2</sup>

It should be noted the intensity of conducted research which are shown in the works of the above-mentioned scientists on the development of new polycomplexes and polycomplex bases for soft medicinal forms used as carriers of medicinal preparations and having the valuable physico-chemical, technological and structural-mechanical properties meeting the requirements of modern medico-pharmaceutical demands. But the creation of bases for soft medicinal forms and development the scientifically-based technology of usage the cheap, available, large-tonnage local raw materials is the urgent and paramount task in pharmaceutical industry of the Republic of Uzbekistan.

**Connection of dissertational research with the thematic plan of scientific-research works is reflected in following projects:**

State scientific-technical project SSTP-11 – «Obtaining natural and synthetic materials for preparing transdermal preparations of directed action, development of technology and their introduction to health-protection practice» (registration number 0193.0001405);

State scientific-technical project SSTP-12-«Synthesis and investigation of new surface-active substances for regulation of colloidal-chemical and

technological parameters of medicinal disperse systems» (registration number 0191.0000740)

<sup>1</sup>·Suleymanov I.E., Bekturov E.A. and others. Polymer hydrogels in pharmacy.-Almaty-Saint-Petersburg, 2004,-p.210

<sup>2</sup>·Nazarova Z.A. Creation of emulsion and hydrophilic bases with the use of local raw material and improving the technology of ointments with their help: Author's abstract of doctoral dissertation work of ph.d.-Tashkent, 1996.-p.37

**Purpose of research** is to establish the kinetics of formation and development of efficient production technology polycomplex composites on the basis of cheap, affordable, bulk polymers of local origin.

**To achieve this goal the following tasks of research are solved:**

creation of a new type of environmentally friendly and economically feasible polycomplex composites based on commercially available in the Republic polymers and oligomers with desired properties and structure;

study of the formation of the PCC, the establishment of appropriateness, including the selection of the necessary reaction conditions of the complexes formation with an optimal ratio of components, allowing the complex to achieve the required properties at a given composition;

evaluation of supramolecular structure of the PCC films based on Na- CMC and UFO sorptional, optical and electron microscopic techniques, to study the physical and mechanical properties of PCC films in various mediums; membrane properties of the PCC films;

research of structural and mechanical rheological properties of moderately concentrated solutions of Na-CMC and systems of Na-CMC-UFO complexes. Identify quantitative relationships between the composition of the PCC, the structure of solutions of viscous flow anomaly and sizes associates PCC in the viscous flow process;

development of an effective technology for polycomplex composites as a base for dosage forms with optimal correlation of components and optimal physico-chemical and physico-mechanical parameters;

study of the PCC use as the base for drugs with directional membrane transport properties and prolonged effect;

development of scientifically-proved approach to the use of polycomplex composites in the preparation of pharmaceuticals with desired properties and prolonged action.

**Object of research** are the polycomplexes and polycomplex composites obtained on the base of sodiumcarboxymethylcellulose and urea-formaldehyde oligomer with various content of triasinone cycle in UFO chain.

**Subject of the research** are complex of theoretical and practical issues related to the development and polycomplexes polycomplex composites and efficient technologies for their preparation.

**Methods of research.** In research process were used methods of IR-spectroscopy, potentiometry, viscosymetry, DTA, optical and electron microscopy, sorption, Kravchinskiy method on study of release kinetics of medicinal preparations from the base.

**Scientific novelty of the dissertation research** consists in the following:

the effective technology for producing polycomplex composites developed based on Na-CMC and UFO «PCG-1» with optimal technological parameters and components in a production environment;

the possibility of controlling mechanical, ultrafiltration-governmental, water-swallowable, sorption properties and pore size polycomplex membranes;

the possibility of using polycomplex composites as a basis for medicines and possible ways directed regulation of their structure and properties;

the possibility of inhibiting the degradation of sodium carboxymethyl cellulose solution with urea-formaldehyde oligomer;

It was developed and proposed evidence-based approach to the use of composites polycomplex «PCG-1» as polycomplex gel base for soft drugs with prolonged action.

**Practical results of research** consist in the following are:

an effective technology for producing polycomplex composites based on Na-CMC and UFO with optimal ratio of the components and technological parameters developed in the production conditions;

manufactured and technological reglament for polycomplexes gel base «PCG-1» was developed and the pilot batch basis and dermatological ointments (C = 10%) and boric acid (C = 5%) were produced in a production association LLC «Galenika»;

it was shown possibility drugs with prolonged action based on polycomplexes gel base «PCG- 1» it was allowed for wide use by Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and the General Directorate of Quality Control of Drugs and Medical Devices.

**Reliability of obtained results** is based on the fact that the results of both laboratory and experimental production tests obtained by us polycomplexes and polycomplex composites completely confirm competentness of scientific results and effectiveness of developed by us production technologies of polycomplex composites, also on their base can be obtained in large-scale various medicinal preparations with prolonged action. On the basis of experimental production tests ascertained optimal technological parameters.

**Theoretical and practical value of results of research.**

The formation process of polycomplex composite was studied on the base of Na-CMC and UFO of linear and cyclochain structure with the assessment of nature of intermolecular interaction bonds. Showed that interpolymer complexes are stabilized both with ionic and hydrogen bonds. Investigated kinetic regularities of formation process of polycomplex composite at different stages at varying the conditions, structure and composition of reagents. Study of the main regularities of formation process and structure of PCC allows selecting the optimal conditions of obtaining PCC with the definite given structure that is in the end gives the possibility to manage the technological characteristics of systems and creation the PCC with the programming complex of properties. First found and studied possibilities of regulation the destruction of Na-CMC with UFO solutions. First showed and scientifically proved the possibility of usage the PCC on the base of Na-CMC and UFO as a gel base for soft medicinal preparations. Formation the organized structures in the complex on the base of highly-molecular matrix

formations Na-CMC and UFO determine the increasing of stability time of water gels PCC in 4-5 times in comparison with water gels Na-CMC systems.

The practical significance of the dissertation theme is in the fact that polycomplex gel base «PCG-1» obtained through cheap and locally available raw materials and day-to-quality indicators meet the technical standards. Based on them can be obtained of the medicinal drugs prolonged actions.

**Realization of results.** It was developed the polycomplexes gel base «PCG-1» based on sodium carboxymethylcellulose with urea-formaldehyde oligomers, it's the technical term proved by Uzstandart RUz (TSh 42 - 019:2009 from 24.11.2009). For polycomplexes gel base obtained the permission of Ministry of Health of RUz for wide medical use as a base for soft medicinal preparations (Certificate №01-10, Order №25 from 28.01.2009). It was implemented in a production association LLC «Galenika» with an annual economic benefit 500 million soums per year (there is information on the implementation of the State joint stock concern «Uzpharmsanoat» № the MD 06 / 1967- 24.11.2014).

**Approbation of work** The main materials of the dissertation were reported and discussed at international and national conferences and symposia: «Water-soluble polymers and their application» (Irkutsk, 1987.) «Meeting of biologically active polymers and polymeric reagents for crop» (Nalchik, 1988.) «Interpolymer complexes» (Riga, 1989.) XIV Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry (Moscow, 1989.) Regional Conference «Nitrogen polyelectrolytes» (Sverdlovsk, 1989.) 33rd International Symposium on macromolecules «IUPAC» (Canada, 1990.) 8-th Bratislava international conference on polymers (Bratislava, 1991.) I Republican Scientific Conference on Macromolecular Chemistry «Uzbekistan MACRO-92» (Tashkent, 1992.) Scientific Conference «Ecology and Environment» (Minsk, 1992.) International Conference «Methodological and applied problems of chemistry» (Samarkand, 1997.) I Republican scientific-practical conference «Actual problems of Analytical Chemistry» (Termez, 2002); Republican Scientific and Technical Conference «Actual Problems of Chemistry and Chemical Technology» (Tashkent, 2002., 2005.) Scientific - practical conference «Integration of education, science and industry in Pharmacy» (Tashkent, 2002.) III International scientific-practical conference «Science and social problems of medicine, pharmacy, biotechnology» (Kharkov, Ukraine, 2003); International Scientific Conference «Chemistry and application of natural and synthetic biologically active compounds» (Almaty, 2004.) Ukrainian scientific-technical conference «Actual problems of theoretical and applied physics and biophysics» (Sevastopol, 2005.) II Republican Scientific and Practical Conference «Actual problems of Analytical Chemistry» (Termez, 2005.) Republican scientific-practical conference «New developments in getting the study and application of medicines» based on natural raw materials (Tashkent, 2006.). International scientific conference «High technology and prospects of integration of education, science and industry» (Tashkent, 2006.) «II International conference on natural Products: chemistry, technology, medicinal perspectives»

(Almaty, Kazakhstan, 2007.) Scientific-practical conference «Integration of education, science and industry in pharmacy» (Tashkent, 2007 - 2013.), in the year 11.11.2014 discussed at a scientific seminar of the Scientific Council 16.07.2013.K / T.14.01 at the Institute of General and Inorganic Chemistry, the Research Center of polymer Chemistry and Physics, Tashkent Institute of Chemical Technology and Tashkent State Technical University.

**Publication of results.** On materials of dissertation published 1 monograph, 24 scientific articles, including four of them in international journals and more than 60 works in the collections of scientific papers, conferences, obtained the positive permission on getting 1 patent for the invention.

**Structure and volume of dissertation.** The thesis consists of an introduction, six chapters, conclusions and bibliography of 238 titles and appendixes containing implementations and testing instruments, reflecting the practical application of the developed composites polycomplex in pharmaceuticals. Work is presented on 200 pages, contains 63 figures and 32 tables.

## THE MAIN CONTENT OF THE THESIS

**The introduction** the urgency and demand of the theme of dissertation is proved, the purpose and problems, and also object and an subject of research are formulated, conformity of research to priority directions of development of science and technologies in the Republic of Uzbekistan is stated, scientific novelty and practical results of research are stated, reliability of obtained results is proved, the theoretical and practical importance of obtained results is revealed, the list of introductions in practice of research results, data on published works and dissertation structure are given.

**In the first chapter** devoted to the literature review consists of three parts. The first part describes the current state and prospects of polycomplex composites and composite materials in medicine, particularly in the pharmaceutical industry; in the second part there are the main characteristics and classification framework for comparative evaluation of dosage forms; the third part shows physico-chemical properties of polycomplex composites as ointment bases, and basis for the selection of subjects of research.

**In the second chapter** are described the methods of experimental research of polycomplex composites.

**The third chapter** discusses the mechanism and appropriateness of the formation of polycomplex composites and physical and mechanical performance of polycomplex composites in neutral and acidic environments.

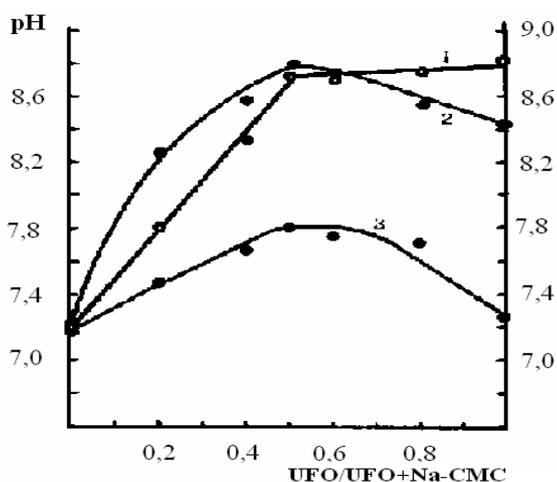
Polycomplex composites are products of intermolecular reactions. They are formed either as a result of the interaction of oppositely charged polyelectrolytes, or by matrix polyreactions (I). In the interaction between oppositely charged macromolecules forms a stable heterogeneous bond. The reason for the stability of intermolecular bonds is a cooperative system of these links.

As components of such PCC is possible to use a cheap and available in long term polymer as urea- formaldehyde resins. Usually it is insoluble and the only way to turn it on in the PCC is matrix polymerization of starting monomer or soluble oligomers on specially selected macromolecular matrices. We used urea-formaldehyde oligomers of linear branched structure - UMFOI, UFOt - linear branched structure with triasinon cycles - containing triasinon cycles in chain of UFO 7% and carbamide - formaldehyde low-toxic solution (CFLTS-30) - containing triasinone cycles 35%. As the main object of study used purified Na-CMC, the product of Namangan chemical plant with a degree of substitution of 70 and polymerization 450. GOST 5.588 - 79 6-05-386 and OST - 80 .

Upon mixing aqueous solutions of Na- CMC and UFO at pH 7-8 PCC formed water-soluble, stabilized by ionic bonds between carboxylatanions Na-CMC and aminogroups of triasinone fragment of UFO.

To study the equilibrium of the reaction Na-CMC -UFO used the potentiometric titration method widely used for study the reactions of polycomplex composites. The results of potentiometric titration of solution ionized sodium CMC by solution of urea-formaldehyde oligomer indicate the formation of the PCC in neutral and weakly alkaline mediums (Fig.1). Mixing solutions of Na-CMC and UFO accompanied by an increase of pH, which is typical for reactions between polyamines and polyanions. Maximum output of PCC corresponds to equimolar ratio of interacting components.

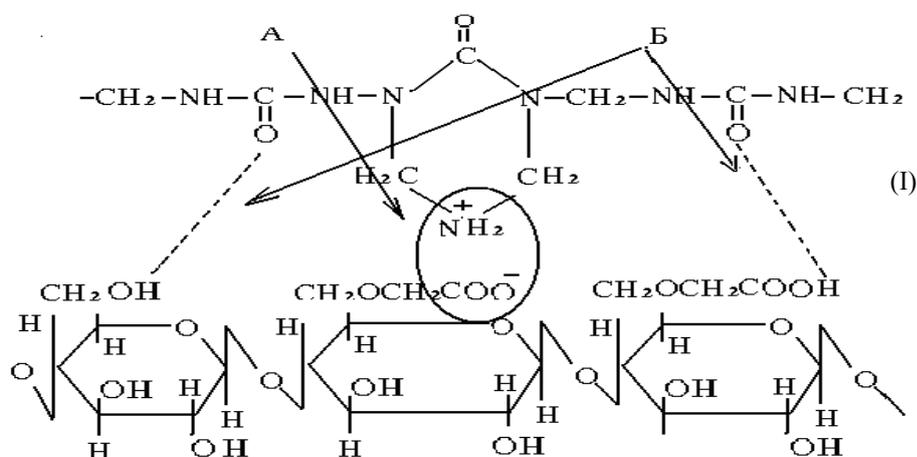
Figure 1 shows that the increasing pH for mixtures Na- CMC and UFO is the highest value ( $\Delta \text{pH} = 0.2 - 0.5$ ), indicating the weak intermolecular interaction of the reactants. In neutral and weakly alkaline mediums the produced PCC is stabilized mainly by electrostatic bonds between carboxylatanions Na-CMC and aminogroups of triasinone cycle of UFO. This is clearly seen from the results of potentiometric titration of Na-CMC by urea- formaldehyde oligomers with different content of triasinone cycles in the chain (Fig. 1).



**Fig.1. Changing the pH of solutions of mixtures of the Na-CMC with UFOI (1) UFOt (2) and CFLTS-30 (3) from the ratio of the components. Concentration of components osn.mol 0.01 / l, at 298 K**

In acidic mediums, at a  $\text{pH} \leq 5$  Na-CMC macromolecule contains both unsubstituted hydroxyl groups and a mixture of ionized and unionized carboxyl groups. In the titration of sustainable solutions PCC with acid (HCl) with decreasing pH of solutions, is observed the formation of turbidity, indicating the formation of insoluble PCC.

In acidic conditions ( $\text{pH} = 2-3$ ) Na-CMC is predominantly in the protonated form and the UFO is held in polycomplex composite due to the forming interpolymer hydrogen bonds; thus there is a profound transformation of the structure of the PCC in connection with the destruction of the vast majority of ionic bonds (A) and the emergence of interpolymer hydrogen bonds (B), which can be represented by the following scheme (I).



The IR spectrum of Na-CMC-UFO compared with the spectrum of UFO, there are significant changes in the positions of the maximums of the absorption bands, their intensity and width. According to the results of IR spectroscopic studies can be argued that the PCC Na-CMC with UFO of various structure is stabilized both by ionic bonds between carboxylate anions of Na-CMC and aminogroups of UFO and hydrogen bonds of carboxyl groups Na-CMC with the carbonyl groups of UFO. From the analysis of the IR spectrum of PCC samples measured (using the calibration diagram), the proportion of ionic and hydrogen bonds in polycomplex composites in the formation of those participate ionized, non-ionized, carboxyl and hydroxyl groups of Na-CMC (Table 1).

Study of the viscosity of PCC solutions showed that the viscosity depends on the ratio of the interacting components. Initial addition of UFO to Na-CMC solution leads to a decrease in viscosity and at the equimolar ratio of interacting components reaches a minimum value. Further increasing of UFO amount leads to the increasing of viscosity of the PCC solution.

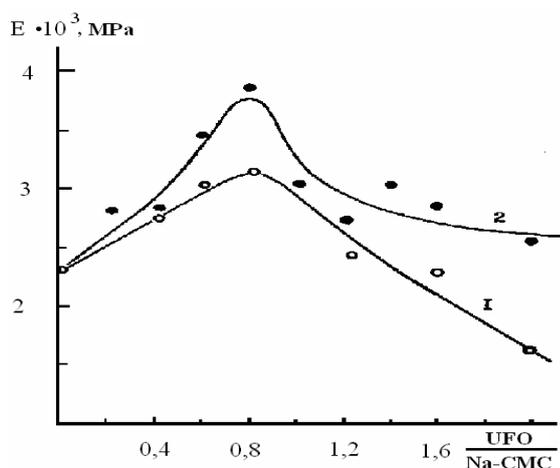
Figure 3 shows the dependence of the elastic modulus of the films with Na-CMC UFOI and UFOt from the ratio of components. It should be noted that any interference on the polymer system, which leads to a reduction of the kinetic

flexibility of the macromolecules, causes an increase in elasticity of the system. With increasing content of UFO in PCC Na-CMC- UFO to equimolar composition increases the intermolecular interaction between the Na- CMC and UFO and reduced kinetic flexibility of macromolecules Na-CMC. This results in increased elastic properties of polycomplex films which is confirmed by the growth of the elastic modulus (Fig. 2). With a further increase in the number of UFO in the system, i.e. the volume fraction of the dispersed phase, the modulus of elasticity decreases due to the reducing of frequency of intermolecular bonds.

**Table 1**

**Effect of number of triasinone cycles on type of inter-chain bonds in PCC**

№	PCC	number of triasinone new cycles	Number of interacting groups, %	
			COOH + CH <sub>2</sub> OH	COO <sup>-</sup>
1	Na-CMC-UFOI	0	85	15
2	Na-CMC- UFOt	15	75	25
3	Na-CMC-CFLT-30	35	35	65



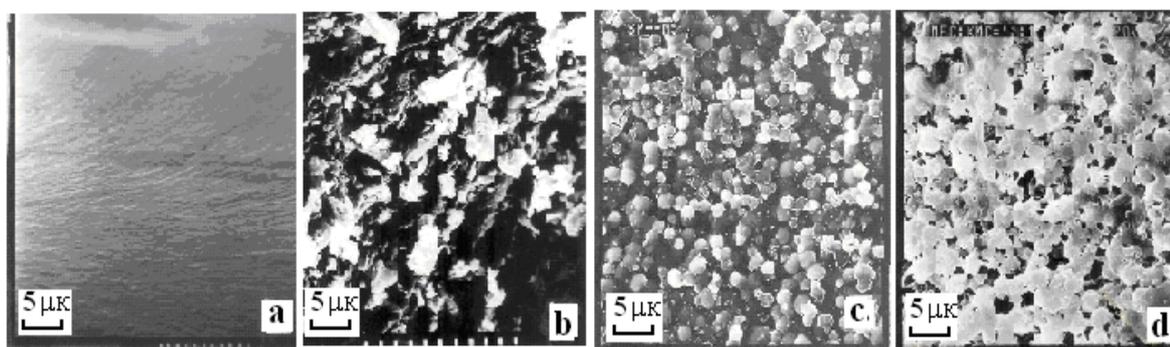
**Fig. 2. Dependence of the elastic modulus of the films polycondensation products Na-CMC with UFOI (1) UFOt (2) on the ratio of the components at 298 K**

In addition, the decrease in the elastic modulus of the PCC is either associated with an excess of Na-CMC, or due to the formation of heterogeneous structures of UFO, which is clearly evident from the electron micrographs (Fig. 3.). Fibrillar structure of Na-CMC with the introduction of UFO undergoes changes, accompanied by the formation of extended coiled structures corresponding to the product of the interaction of several tens of macromolecules.

Coiled PCC structure can be explained by the strong interaction of water-repellent product Na-CMC due to the screening of hydrophilic groups. As a result of this interaction, the resulting double complex strands fold into a more compact formation.

The average particle size depends on the type of forces between interacting components, it can be seen from a comparison of microphotographs of films PCC Na- CMC and Na- UFOI and Na-CMC- UFOt of equimolar composition, the particle diameter of which increases with the increase in the number of triasinone cycles in UFO chain. Increasing the number of triasinone fragments to 35 % in initial CFLTS-30 leads to formation of much more homogeneous structure.

This reflects a much greater relationship of Na- CMC and CFLTS -30 to each other due to the intensive inter-polymer electrostatic interaction, which indicates to a more homogeneous PCC structure. Further increase of the urea-formaldehyde oligomer PCC leads to the formation of a heterogeneous structure, indicating the formation of two phases of the PCC and the UFO (Fig. 3d).



**Fig. 3. Electron micrographs of the surface of the Na-CMC(a), UFO(b) and polycomplex bases in a molar ratio of Na-CMC: UFO = 2:1(c), 1:2 (d)**

**The fourth chapter** is devoted to the study of structural and mechanical properties, the evaluation of structural elements according to the results of the rheological properties and study of the membrane properties of polycomplex composites as a base for dosage forms.

With polycomplex gels prepared ointment bases and other dosage forms in the three formulations:

1. Na-CMC (initial).
2. Na-CMC - UFO
3. Na-CMC - UFO - glycerine.

Defined physico-chemical and technological properties of polycomplex gels presented in Table 2.

Experimental data showed (Table 2) that the source component of polycomplex gel Na-CMC is not stable and a shelf life is 0.5 year. The polycomplex gels prepared using Na-CMC - UFO and Na-CMC -UFO-glycerine, on the quality indicators and aggregative stability at high and low temperatures, and shelf life more than 2 years meets technical standards, and were subjected to further study.

The loss of water during storage of bases and ointments depends on the physico-chemical nature of the substrate, its structure, etc. It may be noted that a high water loss of the hydrophilic bases may lead to a change in drug concentration. In the proposed polycomplex base mass loss is small and do not

exceed 12%. According to legal and technical data the loss of water in mass during storage bases and ointments should be no more than 14%.

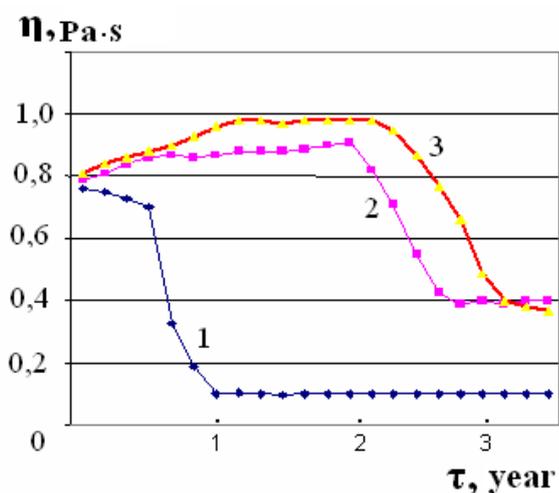
One key feature of the bases, Na- CMC with UFO is physical- chemical storage stability. To determine the stability of polycomplex bases were held viscometric measurements of polycomplexes solutions in the temperature range 293 - 323 K.

To determine the stability of the PC bases were examined the kinetics of the viscosity of Na- CMC and PC within the Na-CMC - UFO and Na-CMC - UFO - glycerine (Fig. 4). Figure 4 shows that the viscosity of solutions of Na- CMC up to 0.5 is not changed, then the viscosity reduction may be observed. Reduction of viscosity of Na- CMC solution during storage, presumably due to destruction of Na- CMC macromolecule. Study of viscosity of polycomplexes Na-CMC - UFO and

**Table 2**

**Physico-chemical properties of polycomplex composites Na-CMC and UFO**

№	composition	appearance	pH (1:10) (Normal 6.5-7.6)	Stability		Film- formation (min.)	Storage (years)
				On heating (40°± 0.2°0S)	On freezing (-10°± 0.2 °C)		
1	Na-CMC	Yellowish mass with characteristic odour	7.2	Not stable-	Not stable-	8-10	0.5
2	Na-CMC - UFO	White-yellowish mass with characteristic odour	6.8	stable	stable	5-8	2.25
3	Na-CMC - UFO - glycerine	White-yellowish mass with characteristic odour	7.6	stable	stable	6-8	2.5



**Fig. 4. Change in viscosity of carboxymethyl cellulose with ureaformaldehyde oligomers polycomplexes depending on Time: 1 - Na-CMC  
2 - Na-CMC-UFO  
3-Na-CMC-UFO-glycerine**

Na-CMC – UFO - glycerine - shows that the stability of these polycomplex gels saved up to 2.2 and 2.5 years, respectively.

From viscosimetric data of polycomplex bases and constituents can be used to deduce the shelf life of ointment bases and other dosage forms, which is shown in the histogram (Fig. 4). It is seen that with the increasing of storage temperature, decreases shelf life of polycomplex bases for three compositions. At T = 293 K term of stability of Na-CMC is 0.5 year, and with the addition of - UFO, i.e. in polycomplex gel Na-CMC-UFO and Na-CMC-UFO-glycerine term of stability of increases almost in 4 - 5 times.

The above data are confirmed by IR spectroscopic data of freshly prepared Na-CMC and subjected to destruction. It is seen that the intensity of the absorption band 1150 cm<sup>-1</sup> relating to the oxygen bridge, decreases compared with the intensity of the freshly prepared Na-CMC. Apparently, this is associated with cleavage of the oxygen bridge, which leads to a decrease in the molecular weight of Na-CMC.

For stable storage in Na-CMC solution were added highly-effective preservatives such as nipagin, nipasol, chlorcresol etc. To investigate the stability of solutions of Na-CMC with various preservatives viscometric studies were carried out with the adding of nipagin, nipasol and urea formaldehyde oligomer. The study of kinetics of Na- CMC solutions viscosity with different preservatives have shown that the viscosity of Na- CMC solution with ureaformaldehyde oligomers on the stability is not inferior to Na-CMC solutions with nipagin and nipasol.

Thus, the storage stability for solutions of Na-CMC as a highly effective preservative along with the nipagin, nipasol it needs to use urea formaldehyde oligomer solutions which inhibit the destruction of the Na -CMC solution.

Study of the rheological properties of the concentrated solutions was carried out on a rotation viscosimeter «Reotest -2» in a system of coaxial cylinders in voltage interval 2-380 Pa at various temperatures. According to the results of rheological studies determined «viscous volume» V or the average size of the kinetic units. The magnitude of V\* is a qualitative characteristic that allows to evaluate the mobility of the structural elements and their sizes. V is calculated by:

$$V = \{2K[E_c/R - (1g\eta - 1gA_\tau) T]\}/\eta\tau$$

where K is the Boltzmann constant, R-universal gas constant,  $\tau$ -shear stress, T is the absolute temperature,  $A_\tau$  - pre-exponential factor, the  $E_c$  - the apparent activation energy determined from the slope of the dependence  $1g\eta = f(t)$ . Value  $A_\tau$ - neglected because of the very small value.

To study the structural and mechanical properties of the solutions of Na-CMC with a rotary viscosimeter were obtained reograms that solutions of Na-CMC exhibit thixotropic properties, a pronounced Newtonian viscous flow anomaly. Studies have shown that solutions of Na-CMC more crosslinking, have

higher viscosity characteristics, values of the critical shear stress, the activation energy of viscous flow  $\Delta E_k = 55,7$  kJ / mol. Temperature dependence of viscosity PCC systems in the temperature range (298-343 K) is also described by the Arrhenius equation-Frenkel:  $\eta = A \cdot e^{\Delta E_k/R}$ , where,  $\Delta E_k$  - apparent activation energy of viscous flow. Meaning of the apparent activation energy of viscous flow for the PCC, which is a measure of the intensity of intermolecular interactions of macromolecules in solution, i.e. indirect characteristic strength of the structure in solution is for PCC Na-CMC with UFO with component ratio 1:1 -  $\Delta E_k = 43,13$  kJ / mol, and for complex 4:1 -  $\Delta E_k = 45,96$  kJ / mol (Table 3).

From Table 3 it is evident that these parameters for Na- CMC solutions are somewhat smaller value than that for solutions of complex systems. This increase in size indicates the formation of associates polycomplex gel anionic Na-CMC with polycationic UFO. As the results (Table 3), with an increase in temperature is an increase in V solutions for Na-CMC and PCC, due to the unfolding of macromolecules and relief of intermolecular interactions that result in associates PCC sizes increase.

Thus, the study of molecular complexes of natural polymer allows establishing the role of intermolecular interactions in the occurrence of specific properties and structures of the complexes and their associated physical and chemical phenomena.

One of the main properties polycomplex base obtained by using Na- CMC and UFO is the formation of a thin membrane on the skin. Of interest to clarify the impact on the metabolic properties (gas exchange, heat, air and moisture of the skin) when applied to the skin bases obtained by Na- CMC and UFO. Effect on exchange membrane properties of the skin can determine the size of the study it. To do this experimentally determined permeability and water-swellability films polycomplex bases obtained by Na- CMC and UFO.

**Table 3**

**V Changing the temperature and shear stress ( $\tau$ ) solutions for Na-CMC and PCC**

$\tau$ , Pa	T, K	Na-CMC		PCC (1:1)		PCC (4:1)	
		$V \cdot 10^{23} m^3$	$D \cdot 10^{-9} M$	$V \cdot 10^{23} m^3$	$D \cdot 10^{-9} M$	$V \cdot 10^{23} m^3$	$D \cdot 10^{-9} M$
10	298	927,2	210	1271	233,4	1340,6	237,5
	313	971,1	213	1328	237,0	1418,9	242
	328	1013,0	216,4	1399	240,9	1474,3	245
	343	1066,6	220,1	1464	245,0	1548,1	249
158.5	298	98,3	99,4	84,1	94,4	89,1	96,3
	313	102,4	100,8	87,4	95,6	93,4	97,8
	328	106,2	102,0	90,9	96,9	96,6	99,2
	343	110,5	103,4	95,2	98,4	98,5	99,5

Dependence of the degree of swelling and permeability polycomplex membranes in aqueous media component ratio is presented in Table. 4. When equimolar ratio of interacting components Na-CMC samples with UFO have the lowest degree of swelling and permeability, and in excess of one of the components (Na-CMC or UFO) and swelling of the membrane permeability increases. At equimolar ratio of components interaction between macromolecules greatest, i.e. Using these water-swelling and ultrafiltration, computed values of pore size membrane according to the Ferry equation, which are presented in Table 4.

Thus, a change in the ratio of interacting components can be controlled structure ultrafiltration and swellable properties and pore sizes polycomplex membranes.

**The fifth chapter** is devoted to the development of technology of polycomplex composites in production conditions, technical and economic efficiency in the use of the proposed developments.

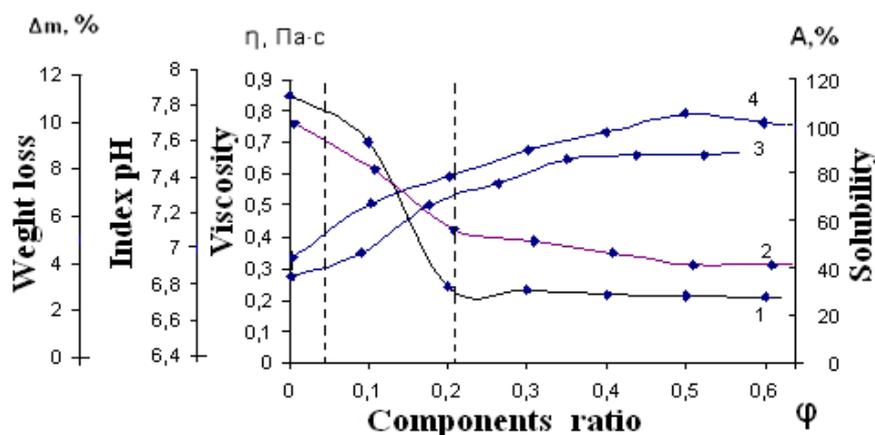
**Table 4**

**Changing parameters polycomplex membranes  
the ratio of Na-CMC-UFO**

UFO : Na-CMC	Swell- dependence membranes PCC, Q%	Water permeability of membranes PCC, $K \cdot 10^{-13} \text{cm}^3/\text{c} \cdot \text{r}$	Pore size membranes, $D^*, \text{A}^0$
0,2	100	2,00	400
0,4	80	1,40	350
0,6	70	1,00	330
0,8	30	0,90	300
1,0	50	0,95	330
1,2	72	1,10	338
1,4	90	1,35	345

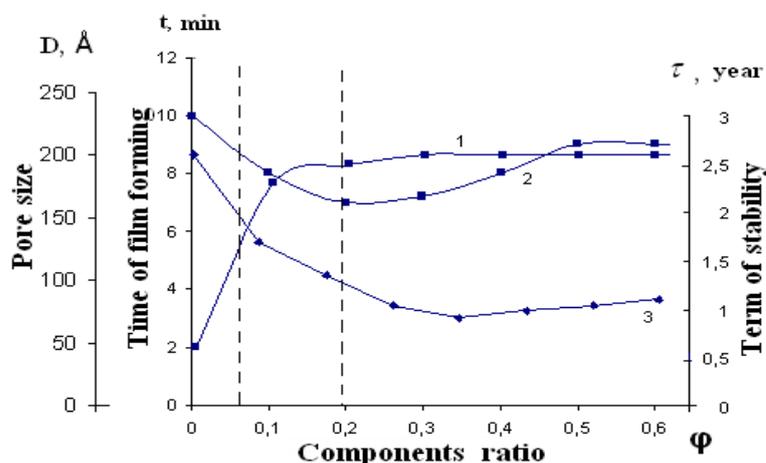
\* - Pore diameter membrane PCC

To prepare the PCC as a basis for the selection of dosage forms the optimal proportions of components manufactured in accordance with the experimental physico-chemical and technological parameters. Possibility of practical use in the pharmaceutical PCC is largely determined by a complex physico-chemical, physical, mechanical and technological properties. Figure 5 shows the changes of process parameters PCC depending on the ratio of the components of Na-CMC and UFO.



**Fig. 5. Viscosity (1- $\eta$ ,  $\cdot$  Pa s), solubility (2 - A,%) pH (3 - pH) and the weight loss (4 -  $\Delta m$ ,%) of component ratio polycomplex basics Na-CMC:UFO**

From Fig.5 it is evident that the viscosity and solubility parameters decreases, and the pH and the weight loss increased in depending on the ratio of the components of the test substances. Research results of the above parameters show the intersection curves in a certain area ratio of the components basics. Similar characteristics were observed in figure 6, in particular the curve of variation of pore sizes, depending on the ratio of components is reduced (Figure 6), and the curve rises term stability (Fig.6). It should be noted that the curve has a minimum film-forming time at the intersection of the two aforementioned parameters, i.e. term stability and compatibility (Fig. 6).



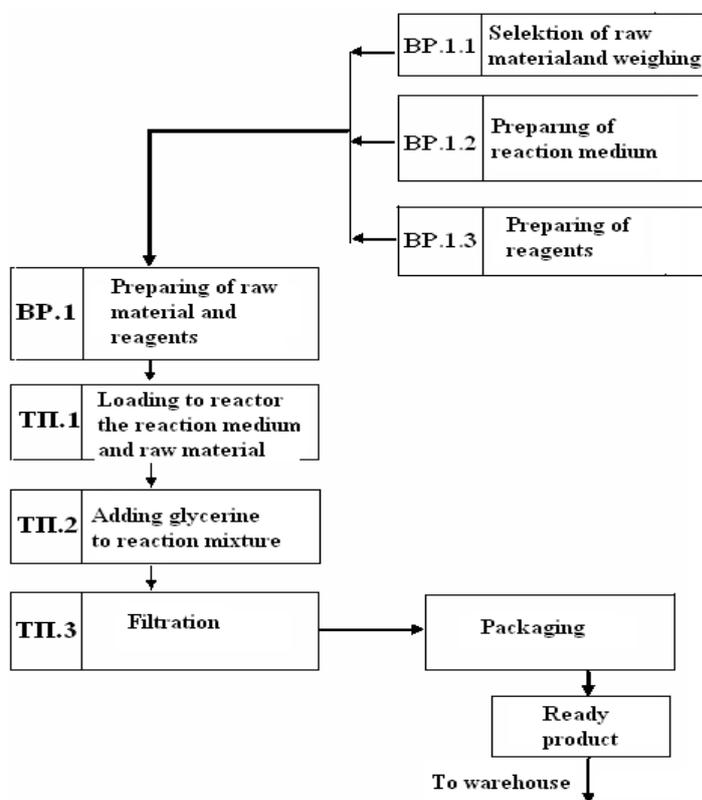
**Fig. 6. Dependence term stability (1 -, years), while Film Formation (2 - t, m) and pore size (3 - D, Å) polycomplex membranes on the ratio of Na-CMC-UFO**

Were also identified quality indicators meet all the requirements of technical standards such as: color, odour, appearance, pH, aggregative stability during centrifugation and the effect of temperature and storage time basis. On the basis of physico-chemical and technological studies selected the following optimum composition:

Na-CMC (TU 6 - 55 - 39-90) - 7.0 g  
 UFO (GOST 1431 - 78) - 2.0 g  
 Glycerine (FS 42 Uz -0035 -2002) - 20 g  
 Purified Water (FS42-Ouse -0511-2002) - up to 100 g

Thus, the PCC is designed on the basis of Na-CMC and UFO with optimal components and process parameters to be used as a basis for dosage forms entitled «PKG- 1» meets all the parameters of the requirements of technical standards.

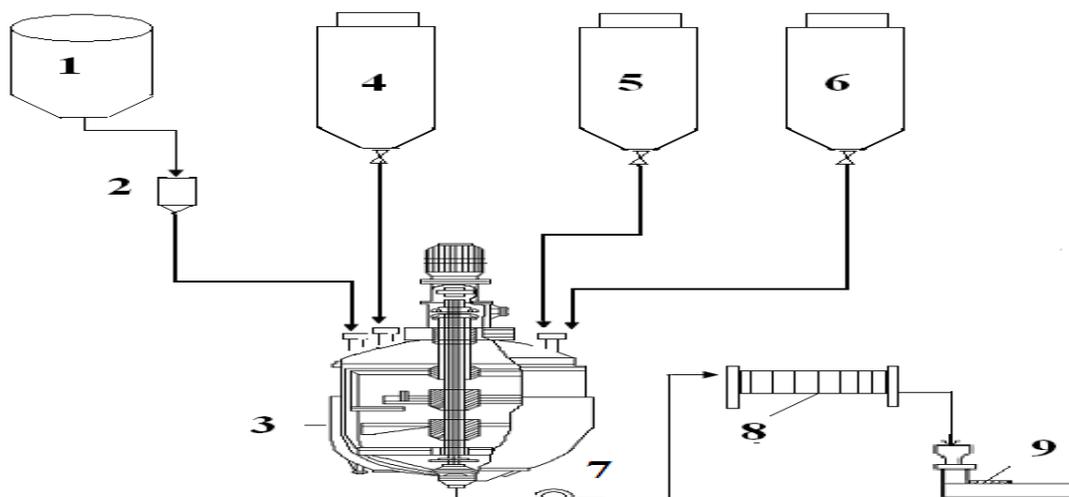
Based on research compiled a process flow diagram for the production of composite polycomplex as basis for drugs (Fig. 7). Polycomplex gel «PKG- 1» is prepared as follows (Fig. 8) in the reactor vessel (3) is filled with distilled water (4) halfway mark. The stirrer reactor. Dry purified component Na-CMC (1) is supplied in an amount prescribed by the technological regulations weight measuring device (2) in the reactor equal portions with stirring. Next, fill the water to the full mark. After adding the total amount of Na- CMC mixture was stirred for 4.5 hours to obtain a homogeneous mass, which by means of a vacuum pump (5) is fed to the reactor (6). While stirring the reactor (6) the solution is poured UFO (7) in an amount of 10 % by weight of Na- CMC . Then, under constant stirring, glycerol (8) in an amount of 20 % of the total weight of the gel polycomplex. The resulting solution polycomplex gel stirred for 60 minutes until formation of homogeneous mass. after Analysis of the finished «PKG- 1», it passes through a vacuum pump (5) through a filter ( 9) and packaged using a filling machine ( 10) in plastic vials with screw caps 500 ± 10g , g 1000 ± 20 2000 ± 30 g . On the basis of pilot production tests defined process parameters for obtaining «PKG- 1», which are presented in Table 5.



**Fig. 7. Technology production scheme polycomplex composites «PCG-1»:**  
**VR.1.1, VR.1.2, VR.1.3 - ancillary works;**  
**TP.1, TP.2, TP.3 – technological processes**

Thus, the recommended technology for producing «PCG-1» on the basis of Na-CMC and UFO includes land preparation of raw materials and materials forming GAC filtration material was also filling and packing. Empirically, the following technological parameters of production «PCG-1» on the basis of Na-CMC and UFO:

Temperature	20-25 0C
pressure	atmospheric
Na-CMC ratio: UFO	10:1
Time of receipt «PCG -1»	4-6 hour
Exit «PCG-1»	95 – 97 %



**Fig. 8. Hardware circuits of production «PCG-1» on the basis of Na-CMC and UFO: 1 - dry component Na-CMC; 2 - weight dipstick; 3 - reactors; 4 - solvent; 5 – solution UFO; 6 – glycerol; 7 – vacuum pump; 8 - filter; 9 - Filling the installation**

**Table 5**

**Proposed technological parameters for obtaining polycomplex gel «PCG-1»**

№	Name and unit	Значения
1	Length obtain a solution of Na-CMC , hour	4-5
2	Low obtain a solution of Na-CMC, oC	25
3	Download time solution UFO, min.	30
4	Upload Duration glycerol solution, min.	30
5	Duration of the mixture solutions of Na-CMC with UFO, min.	60 -120
6	Low stirring the mixture solution, ° C	25
7	The component ratio of Na-CMC-UFOs masses. %	90 : 10
8	The component ratio of PCG-glycerol mass, %	80 : 20

**Table 6****Receiving material balance «PCG-1» on the basis of Na-CMC and UFO**

№	components	Na-CMC, kg	MFIs kg	Glycerol kg	Distilled water, l	product reaction *
1	Na-CMC	7				7
2	UFO		2,0			2
3	glycerine			20		20
4	distilled water				71	71
Total:		7,0	2,0	20	71	95-97

\* - Due to flow in the reactor vessel the total amount of the finished product are reduced by 3 - 5%.

Thus, the technology for production polycomplex gels «PCG-1» with the optimal process parameters in a production environment.

**The sixth chapter** is devoted to the study of the practical application of polycomplex composites with different drugs and the study of prolonged effect due to the interaction of polycomplex composites with drugs.

**Furaciline based ointment «PCG- 1»:** 0.2 g furaciline carefully rubbed with a piece of cooked polycomplex basis, after which the remaining amount of base and stir until smooth.

Physico-chemical and technological properties furaciline ointment obtained based on «PCG- 1», which are presented in Table. 5. Experimental data showed that furaciline based ointment «PCG- 1» can be easily applied to the skin and its homogeneity and stability upon prolonged storage stores (Table 7).

One of the main properties of drugs is in the release kinetics of the drug from the base at a desired therapeutic program. Analysis of the data presented in Figure 9 shows that in the process of release of furaciline polycomplex gels Na-CMC and UFO regardless of the composition observed certain patterns. The maximum concentration in the dialyzate contained furaciline 8 hours for formulations Na-CMC - furaciline and Vaseline - furaciline 24 hours for formulations Na-CMC - UFO furaciline and Na-CMC - UFO - glycerine - furaciline.

**Dermatologic based ointment «PCG-1»:** 10 dermatological carefully rubbed with a piece of cooked polycomplex basis, after which the remaining amount of base and stir until smooth. In the manufacture of ointments into account dermatologic dermatological insolubility in aqueous media and foundations. So first a certain portion of the base have stirred dermatological, and then added the rest of the base.

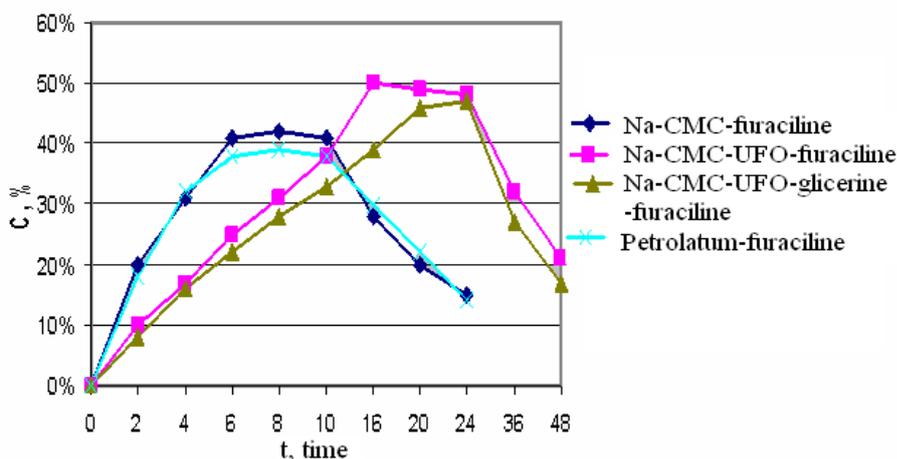
**Table 7**

**Physicochemical properties furaciline ointments prepared based on «PCG-1»**

№	composition framework	appearance	The pH	stability		particle size (not more than 160 microns)	Film formation time (min)	Shelf life (years)
				when heated	at freezing			
1	Na-CMC+ furatsilin	Yellow mass, which has a peculiar odor	7,2	not stable	not stable	152,5	10-12	0,5
2	Na-CMC + UFO+ furatsilin		7,3	stable	stable	149,6	5-8	2
3	Na-CMC + UFO+ glycerol+ furatsilin		7,4	stable	stable	150,3	5-8	2,2

The physicochemical properties of the ointment derma obtained based on «PCG-1» are shown in Table. 8.

The above results show (Table 7 and 8) , and that furaciline dermatolovaya based ointment « PCG- 1» meet the requirements of SPh XI, Edition 2, and provides a better basis for the recommended releasably drug with prolonged action of ointments in comparison with similar hydrophilic basis Na-CMC ( Fig. 10, kr.1) and hydrophobic base of petrolatum (Fig. 10, kr.4) .



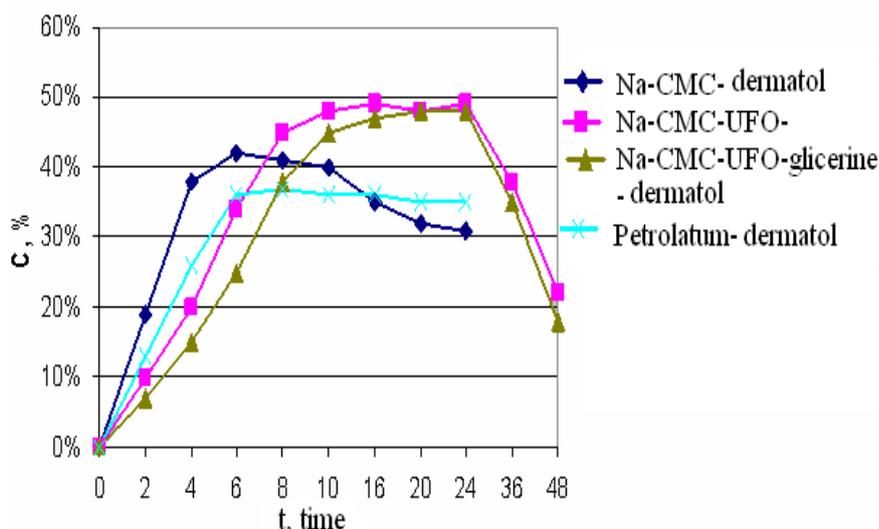
**Fig. 9. Furaciline release kinetics of ointments.**

Studies suggest that based ointment «PCG- 1» has a prolonged effect compared to the PAC source solutions and the highest completeness and dermatological furaciline release of «PCG- 1» is an argument for recommending it as an ointment base.

**Table 8**

**Physico-chemical properties derma based ointment «PCG-1»**

№	composition framework	appearance	The pH	stability		particle size (not more than 160 microns)	Film formation time (min)	Shelf life (years)
				when heated	at freezing			
1	Na-CMC – dermatological	Yellow mass, which has a peculiar odor	7,01	not stable	not stable	155	10-12	0,5
2	Na-CMC-UFO- dermatological		7,2	stable	stable	158	5-7	2
3	Na-CMC-UFO+ glycerol + dermatological		7,6	stable	stable	156	6-8	2,25



**Fig. 10. Kinetics-release dermatological of ointment**

In conclusion we can say that for the first time proposes a new gel composition on the basis of Na-CMC - UFO, which, through the optimal combination of components, regulated molecular structure of the polymer complex as a result of self-organization of macromolecules in the process of its formation, the structures are formed with adjustable sizes. The possibility of using the PCC gels based Na-CMC - UFO as a basis for drug delivery systems with directional transport properties and controlled release of drugs. The specificity of the molecular structure of the studied gel structures provides high prolonging effects of drugs due to their slow release of PCC support layers.

## CONCLUSION

1. Obtained polycomplex composites based on Na- CMC and UFO of linear and cyclochain structure with the assessment of nature the intermolecular interaction. Ascertained the kinetic regularities of formation process of polycomplex composite at different stages at varying the conditions, structure and composition of reagents. Shown that interpolymer complexes are stabilized both with ionic and hydrogen bonds. Found that increasing the number of cycles in triasinon chain UFO enhances the amount of ionic bonds, which creates the possibility of controlling the structure and properties of the obtained polycomplex and composites.

2. Developed the technology of obtaining the polycomplex composites on the base Na-CMC with UFO as a base for soft medicinal preparations of prolonged action with optimal physico-chemical, physico-mechanical and operating characteristics. Composed the technological diagram of polycomplex composites production and ascertained the principal technological parameters in production conditions.

3. Ascertained the interrelation between the nature and quantity of interchain bonds with the structure and properties of products of interpolymer interactions. Regulating the content of triasinone fragments in chain of UFO the interchain ionic bonds can be controlled, that gives the possibility to manage the mechanical, ultrafiltration, water-swelling and sorption properties and sizes of polycomplex membranes pores. Revealed that owing to the interaction of Na-CMC with UFO are observed the conformation changes in the condition of forming macromolecules that is explained the strong hydrophobization of the product, at the medium size of globules of macromolecules and the size of membrane pores depend on the correlation of the components. Shown that the managing the complex of membrane properties and the complete release of medicinal particles with prolonged action at using the obtained product as a base for soft medicinal preparations is the argument for usage of polycomplex composites in pharmacy.

4. It was first demonstrated that the possibility of using the PCC –based on Na- CMC and UFO as gel base for soft drugs which are economically profitable, available and large-tonnage local products. Revealed that the suggested base according to its physico-mechanical, physico-chemical and operating characteristics and also regulatory requirements in pharmacy excels the used at present fatty bases (vaselin, lanolin, vegetable oils).

5. Formation of organized structures in polycomplex on the base of high-molecular matrix formations of Na-CMC and UFO determine the increasing of time of water gels stability of polycomplex composites in 4-5 times in comparison with systems of Ma-CMC water gels. Ascertained the possibility of using of polycomplex composites on the base of Na-CMC and UFO as a base for medicinal systems with the direct transport properties and controlled prolonged release of medicinal preparations.

6. First demonstrated the possibility of regulation the destruction of macromolecules of Na-CMC with UFO in the solution. It was noted that in storing the solutions of Na-CMC their viscosity decreases on the account of breakage the oxygen bridge that leads to the decrease of molecular mass of Na-CMC. Ascertained that for stable storage of solutions of Na-CMC as a highly-effective preservative along with hipagin, nipasol can be used the UFO which inhibits the destruction of Na-CMC macromolecules in the solution.

7. Revealed quantitative correlations between the complex structure, its completenation, sizes of associates and structure of solution. Shown that in the result of self-organization of the systems of Na-CMC and UFO at complex-formation in the systems with moderate-concentrated water solutions are formed highly-orientated micro-structures with regulated sizes.

8. The results of conducted research and technological development realized by:

receiving the permission of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan for wide medical use of the developed preparation (Certificate № 01-10, Order № 25 from 28.01.2009);

approval by the «Uzstandart» Uzbekistan and the General Directorate of Quality Control of Drugs and Medical Devices the standard of the enterprise of polycomplex gel base «PCG-1» (TSh 42 - 019:2009 from 24.11.2009) ;

obtained toxicological and hygienic passport to safety of composite foundations polycomplex «PCG- 1» as a basis for dosage forms approved by the Research Institute of Sanitation, Hygiene and Occupational Diseases MH of Uzbekistan (№ 01 /175 of 18.08.2009);

tests carried out in the production association LLC «Galenika» and the pilot batch basis and dermatological ointments (C = 10%) and boric acid (C = 5%) (Acts Test attached from 28.05.2009 and 15.09.2013 and certificate about introduction of SAC «Uzfarmsanoat» № MD-06/1967-1 from 24.11.2014);

conducting the assessment of technical-economic approval for use the polycomplex composites «PCG-1» as a base for soft medicinal preparations. The expected economic effectiveness is 500 mln. sum per year (act from 21.04.14).

## ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

### Список опубликованных работ

#### List of published works

#### I бўлим (I часть; I part)

1. Мухамедов Г.И., Хафизов М.М., Инагамов С.Я. «Интерполимерные комплексы физико-химические, механические свойства и их применение». Ташкент. Издательство «Университет», 2007. 172с.

2. Inagamov S.Ya., Mukhamedov G.I. Structure and physical-mechanical properties of interpolymeric complexes based on sodiumcarboxymethylcellulose //«Journal of Applied Polymer Science». 2011. -V. 122, №3. - P.1749-1757.

3. Инагамов С.Я., Мухамеджанова М.Ю., Мухамедов Г.И. Реологические свойства поликомплексных гелей натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами. // «Журнал прикладной химии». - Санкт-Петербург, 2008.- т.81, вып.2. - С. 50 – 55.

4. Мухамедов Г.И., Инагамов С.Я., Хасанханова М.Н. Физико-механические свойства полимерных комплексных композиционных материалов на основе натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидной смолой.// Пластические массы. - Москва, 1988. - №12.-С.18-19.

5. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И. Применение поликомплексов и поликомплексных гелей в фармации. //Журнал композиционные метериалы.- Ташкент, 2011. - № 2. - С. 39-43.

6. Инагамов С.Я., Мухамеджанова М.Ю., Мухамедов Г.И. Поликомплексные гели на основе Na-КМЦ – новые пролонгаторы лекарственных препаратов. «Химия растительного сырья». 2011. - №1. – С 61-65.

7. Мухамедов Г.И., Инагамов С.Я., Хасанханова М.Н., Искандаров С.И. Исследование механических свойств плёнок поликомплексов натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидной смолой.// Доклады АН УзССР.- Ташкент, 1987.-№11.-С.46-48.

8. Мухамедов Г.И., Инагамов С.Я., Хасанханова М.Н., Искандаров С.И. Повышение деформационных свойств поликомплексов карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидной смолой // Доклады АН УзССР.- Ташкент, 1989. -№5. -С.41-42.

9. Мухамедов Г.И., Инагамов С.Я., Хасанханова М.Н., Мирахмедова М.И. Ультрафильтрационные свойства водонабухающих поликомплексных мембран карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидной смолой // Доклады АН УзССР.- Ташкент, 1989.-№6.-С.47-49.

10. Инагамов С.Я., Хасанханова М.Н., Мухамедов Г.И., Искандаров С.И. Термические превращения в интерполимерных комплексах. // Доклады АН УзССР.- Ташкент, 1992. -№4-5.-С.65-68.

11. Инагамов С.Я., Хасанханова М.Н., Озерин А., Мухамедов Г.И., Искандаров С.И. Рентгенодифрактометрическое исследование интерполимерных комплексов карбоксиметилцеллюлозы с аминоксодержащими мочевино-формальдегидными полимерами. // Доклады АН УзССР.- Ташкент, 1992.-№7.-С.52-53.

12. Инагамов С.Я., Саакова А.К. Карбоксиметилцеллюлоза ва ҳар хил олигомерлар асосида олинган поликомплексларни доривор ўсимликларни этиштиришда қўллаш. //Кимё ва фармация.–Ташкент, 1995. -№4-5.-С. 15- 16.

13. Инагамов С.Я., Сапаев Б. Карбоксиметилцеллюлоза ва ҳар хил олигомерлар асосида олинган поликомплекслар хоссаларини ўрганиш . // Кимё ва фармация. – Ташкент, 1999. - №1. - С.17-19.

14. Инагамов С.Я. Исследование реологических свойств поликомплексов карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами. // Доклады АН. РУз. – Ташкент, 2004. - №5,- С 51 - 55.

15. Инагамов С.Я. Структура и обменные свойства поликомплексных основ для лекарственных препаратов, полученных взаимодействием карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами. //Журнал «Химия и химическая технология».-Ташкент,2005-№3.-С.56-60.

16. Инагамов С.Я., Джалилов Х.К., Каримов А.К, Мухамедов Г.И. Исследование структуры и свойств поликомплексных гелей карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами. // Фармацевтический вестник Узбекистана.- Ташкент, 2005 - №4 - С.13-19.

17. Инагамов С.Я., Мухамеджанова М.Ю., Мухамедов Г.И. Исследование реологических свойств поликомплексов карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами. // Журнал «Химия и химическая технология». – Ташкент, 2005. - №1.- С. 50 – 55.

18. Инагамов С.Я. Исследование реологических свойств поликомплексов карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами как основа для лекарственных препаратов. //Фармацевтический вестник Узбекистана.- Ташкент, 2006.-№1.- С.30-34.

19. Инагамов С.Я., Азизов Т.А., Ахмаджонов З.И., Каримов А.К., Мухамедов Г.И. Определение количества сорбированной воды в поликомплексных гелях натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами.//Журнал «Химия и химическая технология».- Ташкент, 2009.-№1.-С.50 – 55.

20.Инагамов С.Я., Алиев Х.У., Каримов А.К., Мухамедов Г.И. Натрийкарбок-симетилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомери ёрдамида олинган асоснинг физик-кимёвий хоссаларини ва ўткир захарлилигини ўрганиш. //Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2009.-№1.- С.59– 62.

21. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И. Технологический режим получения и характеристика поликомплексных композитов на основе натрийкарбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами. //Журнал «Химия и химическая технология». –Ташкент, 2009.-№4.-С.59-60.

22. Инагамов С.Я., Каримов А.К., Мухамедов Г.И. Поликомплексные гели на основе натрийкарбоксиметилцеллюлозы – новые пролонгаторы лекарственных препаратов. // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2010.- №1.- С.46-52.

23. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И. Подбор оптимального состава и разработка технологии получения поликомплексных композитов на базе натрий карбоксиметилцеллюлозы. // Журнал композиционные материалы. – Ташкент, 2010.- № 1, с 39-43.

24. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И. Разработка технологии получения поли-комплексных композитов на основе натрийкарбоксиметилцеллюлозы. // Журнал «Химия и химическая технология». - Ташкент, 2010.- №1.- С.44-46.

### **Патентлар (патенты; patents)**

25. Патент РУз № (21) IAP 2014 0201 Новый состав мазевой основы для мягких лекарственных препаратов /Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И., Ахмаджанов З.И., Абзалов А.А., Аширбеков И.А., Ёкубжонова З. // Расмий ахборотнома.- 2014. - №6. С.9.

### **II бўлим (II часть; II part)**

26. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И., Булатов Б.П., Муракаев Т.Я., Искандаров С.И. Использование поликомплексов на основе натрийкарбоксиметилцеллюлозы для экономии поливной воды на супеях // Тезисы 3–конференции «Водорастворимые полимеры и их применение».-Иркутск, 1987. - С.216.

27. Мухамедов Г.И, Инагамов С.Я., Хасанханова М.Н., Саакова А.К. Структура и особенности физико-механических свойств поликомплексных композитов карбоксиметилового эфира целлюлозы с мочевиноформальдегидными смолами. //Деп.№574. хп 88, НИИТЭХИМ-Черкассы, -1988- 13 с.

28. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И., Хасанханова М.Н., Искандаров С.И Ахмеджанов Г., Булатов Б.П. Регулирование водного режима почв созданием противofильтрационных экранов на основе модифицированных эфиров целлюлозы в хлопководстве. //Тезисы докладов совещания по биологически активным полимерам и полимерным реагентам для растениеводства. - Нальчик, 1988. -С.60.

29. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И, Муракаев Т.Я., Хафизов М.М., Хасанханова М.Н., Швецова Е.Т. Создание агрофизических условий почв в весенний период. //Тезисы докладов совещания по биологически активным полимерам и полимерным реагентам для растениеводства. - Нальчик, 1988. - С.64.

30. Инагамов С.Я., Хафизов М.М., Мухамедов Г.И., Хасанханова М.Н., Ахмедов А.М. Кооперативная реакция между N-содержащими олигомерами и карбоксиметилцеллюлозой. // Тезисы докладов конференции «Азотсодержащие полиэлектролиты: синтез, свойства, применение».- Свердловск, 1989.-С.42.

31. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И., Хасанханова М.Н., Зезин А.Б., Искандаров С.И. Интерполимерные комплексы для повышения влагоемкости. XIV Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. –М: Наука, 1989. -С.350.

32. Мухамедов Г.И., Инагамов С.Я., Хасанханова М.Н., Искандаров С.И. Особенности свойств интерполимерных комплексов на основе КМЦ с МФО, содержащие триазиновые циклы.//Тезисы докладов 2 Всесоюзной конференции «Интерполимерные комплексы» - Рига, 1989.-С. 99.

33. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И., Хасанханова М.Н. Регулирование размеров пор мембран интерполимерных комплексов на основе КМЦ с МФО // Тезисы докладов 1-й школы-симпозиума молодых учёных и специалистов «Мембранные процессы разделение жидких смесей» - Юрмала, 1989.-С.5.

34. Инагамов С.Я., Азлярова М.А., Хасанханова М.Н., Швецова Е.Т., Галимова Л.Г., Мухамедов Г.И. Синтез и исследование строения и свойств МФО на полимерной матрице. //Тезисы докладов IV конференции по химии и физико–химии олигомеров.-Нальчик, 1990.- С.71.

35. Inagamov S.Ya., Khasanhanova M.N., Mukhamedov G.I., Zezin A.B., Structure and properties of interpolymer complexes of carboxymethyl cellulose with urea-formaldehyde polymers. 33-IUPAC Internatinoal symposium on macromolecules.- Montreal, Canada.-1990.

36. Инагамов С.Я., Хасанханова М.Н., Хафизов М.М., Галимова Л. Г. Мухамедов Г.И. Интерполимерные комплексы на основе КМЦ.//Тезисы докладов конференции «Химия и реакционная способность целлюлозы и ее производных (кинетика и механизм)».-Чолпон-Ата, 1991.-С.68.

37. Inagamov S. Ya., Mukhamedov G.I., Khasankhanova M.N., Zezin A.B. Water–Soluble polyelectrolyte Complexes of Amino-containing Carbamideformaldehyde oligomers 8-th Bratislava international conference on polymers.-Bratislava, 1991. P.61.

38. Инагамов С.Я., Мона-Али-Баракат, Плетнева О., Мухамедов Г.И. Поликомплексы – эффективное средство защиты почв //Тезисы докладов конференции «Экология и окружающая среда». – Минск, 1992. - С.91.

39. Инагамов С.Я., Хасанханова М.Н., Галимова Л., Мухамедов Г.И. Некоторые свойства полимерных композитов на основе КМЦ и лигносульфоната. //Узбекистан «МАКРО-92» Юкори молекуляр бирикмалар кимёси бўйича 1-илмий анжуман. - Тошкент, 1992.- Б.214.

40. Инагамов С.Я., Хасанханова М.Н., Галимова Л.Г., Мухамедов Г.И., Донаев Э. Создание композиционных материалов на основе карбамидо-формальдегидных олигомеров и их применение // Узбекистан «МАКРО-92»

Юкори молекуляр бирикмалар кимёси бўйича 1-илмий анжуман материаллари. - Тошкент, 1992.- Б.291.

41. Инагамов С.Я., Хасанханова М.Н., Галимова Л.Г., Мухамедов Г.И. Мембранные свойства интерполимерных комплексов на основе КМЦ и МФО. // Химия и химическая технология органических соединений. Сб. науч тр. – Ташкент, 1993. - Вып.2. - С.100.

42. Инагамов С.Я., Хасанханова М.Н., Галимова Л.Г., Мухамедов Г.И. Полиэлектrolитный комплекс на основе лигносульфоната. //Химия и химическая технология органических соединений. Сб. науч. тр.-Ташкент,1993.- Вып.2.- С.93-96.

43. Инагамов С.Я., Умарова Н. Карбоксиметилцеллюлоза ва ҳар хил олиго-мерлар асосида олинган поликомплекс мембраналарининг сувдаги хоссаларини ўрганиш. // Материалы международной конференции «Методологические и прикладные проблемы химии». –Самарканд, 1997.-С.79-82.

44. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И., Назарова З.А. Карбоксиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомери ёрдамида олинган асос хоссаларини ўрганиш. // Сборник: тезисы докладов научно - практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации»; - Ташкент, 2002. - С. 94-95.

45. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И. Изучение некоторых свойств, поликомплексов КМЦ с МФО. // «Кимё ва кимёвий технологияларнинг долзарб муаммолари» республика илмий-техника анжуманининг асарлари тўплами. – Тошкент, 2002. – Б. 107-109.

46. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И. Карбоксиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомери ёрдамида олинган асосни ўрганиш. // Тезисы докладов I Республиканской научно-практической конференции. «Актуальные проблемы аналитической химии». – Термез, 2002. – С. 64.

47. Инагамов С.Я., Назарова З.О, Мухамедов Г. И. Карбоксиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомери ёрдамида олинган асос мембраналарини ўрганиш. //Тезисы докладов I Республиканской научно-практической конференции, «Актуальные проблемы аналитической химии».–Термез, 2002. - С. 60.

48. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И., Назарова З.А., Туланова А. В. Исследование основ полученных с помощью карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами // III Международная научно-практическая конференция «Наука и социальные проблемы медицины, фармации, биотехнологии». – Харьков, 2003. - С. 133.

49. Инагамов С.Я, Назарова З.А., Мухамедов Г.И. Изучение устойчивости по-ликомплексных основ, полученных с помощью КМЦ и МФО.//Труды Международной научной конференции «Химия и применение природных и синтетических биологически активных соединений».-Алматы, 2004.-С.408-410.

50. Инагамов С.Я. Исследование некоторых свойств поликомплексной основы, полученной с помощью карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами. //Труды Международной научной

конференции «Химия и применение природных и синтетических биологически активных соединений». – Алматы, 2004. - С. 411-415.

51. Инагамов С.Я., Гоибназарова Л., Назарова З.А Поликомплекс асосида олинган фурацилинли суртма дори воситасининг хоссаларини ўрганиш. // Материалы II Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы аналитической химии». – Термез, 2005. - С.67-70.

52. Инагамов С.Я., Джалилов Х.К., Каримов А.К., Мухамедов Г.И Мочевино-формальдегидные олигомеры – консервант карбоксиметилцеллюлозы. //Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы образования науки и производства в фармации» -Ташкент, 2005. - С.34-35.

53. Инагамов С.Я., Мухамеджанова М., Каримов А. К. Na-КМЦ ва МФО ёрдамида олинган поликомплекс гелининг реологик хоссаларини ўрганиш. // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы образования науки и производства в фармации» - Ташкент, 2005. - С.36-37.

54. Инагамов С.Я., Джалилов Х.К., Мухамедов Г.И Поликомплексные гели - как гидрофильная мазевая основа. // Материалы Всеукраинской научно-технической конференции «Актуальные вопросы теоретической и прикладной физики и биофизики». - Севастополь, 2005. - С.130-131.

55. Инагамов С.Я., Стабильность поликомплексных гелей как основа для лекарственных препаратов. //Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы образования, науки и производства в фармации» - Ташкент, 2005. - С. 121-122.

56. Инагамов С.Я. Поликомплекс гелларини фармацияда қўлланилиши.// Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2005. - С. 72-73.

57. Инагамов С.Я. Структурно-механические свойства поликомплексов Карбоксиметилцеллюлозы с мочевиноформальдегидными олигомерами. // Материалы Всеукраинской научно-технической конференции «Актуальные вопросы теоретической и прикладной физики и биофизики» - Севастополь, 2005. - С. 129- 130.

58. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И., Ахмеджанов З.И., Жалилова Ю., Ражабова К. Ҳар хил концентрацияли Na-КМЦ эритмаларини реологик турғунлигини ўрганиш. // Труды Международной научно-технической конференции «Высокие технологии и перспективы интеграции образования, науки и производства» - Ташкент, 2006. -Том 2.- С. 217-219.

59. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И. Ингибирование поликонденсации мочевиноформальдегидного олигомера с растворами натрийкарбоксиметилцеллюлозы. //Труды Международной научно-технической конференции «Высокие технологии и перспективы интеграции образования, науки и производства» - Ташкент, 2006.- Том 1. - С. 208-211.

60. Инагамов С.Я., Каримов А.К., Ахмеджанов З.И., Назарова З.А., Мухамедов Г.И. Поликомплекс гели асосида олинган дерматолли суртма дори воситасининг физик-кимёвий хоссалари. //Материалы Республиканской научно-практической конференции «Новые достижения в получении,

изучении и применении лекарственных средств на основе природного сырья».- Ташкент, 2006. - С.112-113.

61. Инагамов С.Я. Исследование реологической стабильности поликомплексов – как основа для лекарственных препаратов.// Материалы Республиканской научно-практической конференции «Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств на основе природного сырья». – Ташкент, 2006.- С.112-113.

62. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И. Ингибирование поликонденсации мочевиноформальдегидного олигомера с производными полисахарида. // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». - Ташкент, 2007.- С.219-220.

63. Инагамов С.Я., Ахмеджанов З.И., Каримов А.К., Мухамеджанова М.Ю., Мухамедов Г.И. Поликомплексные гели на основе натрийкарбоксиметилцеллюлозы –новые пролонгаторы лекарственных препаратов. //Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». - Ташкент, 2007.-С.219-220.

64. S.Ya. Inagamov, G.I. Mukhamedov, S.S. Ubaydullayev Inhibition of the destruction of natrium carbocsymethylcellulose with urea-formadehdye oligomers. // «II International conference on natural Products: chemistry, Technology Medicinal perspectives». -Almaty. Cazachstan, 2007. – P. 323.

65. Инагамов С.Я., Каримов А.К., Мухамеджанова М.Ю., Мухамедов Г.И. Структурные особенности интерполимерных комплексов Na-карбоксиметилцеллюлозы –как основа для лекарственных препаратов. //Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». - Ташкент, 2008.-С.84.

66. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И. Натрийкарбоксиметилцеллюлоза ва мочевиноформальдегид олигомери ёрдамида олинган поликомплекс гелли асосни термик хоссаларини шрганиш. //Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». - Ташкент, 2008.-С.85.

67. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И. Технологический режим и характеристика композиционных материалов на основе натрийкарбоксиметилцеллюлозы. //Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». - Ташкент, 2009.-С.251.

68. Инагамов С.Я., Каримов А.К., Ахмеджанов З.И., Мухамедов Г.И. Поликомплексные гели «ПКГ-1» основа для кремов. //Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». - Ташкент, 2011.-С.331-332.

69. Инагамов С.Я., Илхамов Х.Ш., Ахмаджонов З.И., Мухамедов Г.И., Подбор оптимального состава поликомплексного геля с применением математического моделирования. Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». Ташкент, 2012 г., С.89-91.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журналы» тахририятида тахрирдан ўтказилди (15. 11.2014 й.).

