

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019. FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

МАМАСОЛИЕВА ШАХНОЗА АСКАРОВНА

**ҚОН ҚУЙИЛИШИГА ҚАРШИ АСФИНОЛ ТАБЛЕТКАСИ ТАРКИБИ
ВА ИШЛАБ ЧИҚИШ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ЯРАТИШ**

15.00.01 - дори технологияси

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

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the abstract of doctoral dissertation (PhD)

Мамасолиева Шахноза Аскаровна

Қон қуйилишига қарши Асфинол таблеткаси таркиби ва ишлаб чиқиш
технологиясини яратиш..... 5

Мамасолиева Шахноза Аскаровна

Разработка состава и технологии таблеток антикоагулянтного
действия Асфинол..... 19

Mamasolieva Shakhoza Askarovna

Development of technology and composition of anticoagulant tablets
Asphinol..... 35

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 38

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019. FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

МАМАСОЛИЕВА ШАХНОЗА АСКАРОВНА

**ҚОН ҚУЙИЛИШИГА ҚАРШИ АСФИНОЛ ТАБЛЕТКАСИ ТАРКИБИ
ВА ИШЛАБ ЧИҚИШ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ЯРАТИШ**

15.00.01 - дори технологияси

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

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Far27 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб саҳифаси (www.pharmi.uz) ва “ZiyoNet” Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Худойбердиев Маруф техника фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Қамбаров Хусан Джахонгирович фармацевтика фанлари доктори, доцент Сотимов Ғайрат Бахтиярович техника фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	Тошкент кимё-технология институти

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz.)

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

Диссертация автореферати 2020 йил « ___ » _____ кунни тарқатилди.

(2020 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Ф.Дусматов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси ўринбосари, ф.ф.д., доцент

Ё.С. Кариева

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

Ф.Ф.Урманова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзунинг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, аҳоли ўртасида ўлим ҳолатларининг 56% юрак-қон томир тизими касалликлари оқибатида келиб чиқиши кўпчилик ҳолларда томирларда тромб ҳосил бўлиши билан боғлиқдир. Аҳолини томирларда тикилмалар ҳосил бўлишини олдини олиш ва бор тикилмаларнинг ўсишини тўхтатишда антикоагулянт дори воситалари билан таъминлаш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда фармацевтика саноатини ривожлантириш борасида турли замонавий технологияларни қўллаган ҳолда антикоагулянт препаратлар яратиш, уларнинг сифатини баҳолаш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада аҳолини қон қуйилишига қарши дори воситаларга бўлган эҳтиёжини тўлароқ қондириш мақсадида маҳаллий фармацевтика корхоналарида ишлаб чиқарилаётган самарали препаратлар ассортиментини кенгайтириш, уларнинг безарарлигини исботлаш, яроқлилик муддатини белгилашни тақозо этмоқда.

Республикамизда маҳаллий хом ашёлар асосида дори воситаларни ишлаб чиқариш, аҳолини сифатли ва арзон препаратлар билан таъминлашга алоҳида эътибор қаратилиб, муайян илмий натижаларга эришилмоқда. 2017-2021 йилларга мўлжалланган Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «...фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассаларини арзон, самарали ҳамда сифатли, дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш...»¹ бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, маҳаллий хом ашёлар асосида юқори самарали дори препаратлар таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги, 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019-2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ЎзР ФА акад. О.Содиқов номли биоорганик кимё институти ходимлари томонидан ишлаб чиқарилган сафинол субстанцияси профессорлар Ю.С.Суханов, Г.Т.Черненко, илмий ходим Е.П. Мельниковалар томонидан антикоагулянт таъсирга эга эканлиги ўрганилган, М.А.Худойбердиев, Ф.И.Ибрагимов, Л.Л.Калинская, Ш.И.Салиховлар томонидан субстанция учун «Қон антикоагулянти сифатида қўллаш ва уни олиш усули» номли ихтиро патенти олинган.

Ушбу диссертация ишидаги илк бор маҳаллий субстанция асосида антикоагулянт таъсирга эга таблетканинг таркиб ва технологиясини яратиш, сифат меъёрларини аниқлаш, фармакологик хоссалари ва безарарлигини ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар бугунги кунгача олиб борилмаган.

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

Тадқиқотнинг мақсади сафинол субстанцияси асосида таблетка дори шаклининг илмий асосланган таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Сафинол субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш;

илмий асосланган ёрдамчи моддаларни танлаш;

Асфинол таблеткасининг мўътадил таркиб ва технологиясини ишлаб чиқиш;

олинган таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш;

Асфинол таблеткаси миқдорий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш;

Асфинол таблеткаси биосамарадорлигини *in vitro* ва *in vivo* усулларида ўрганиш;

Асфинол таблеткаси сақланиш шароити ва яроқлилик муддатини белгилаш;

тавсия этилаётган дори препаратини тиббиётда қўллашга ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун меъерий-техник ҳужжатларни тайёрлаш ва ЎзР ССВ Дори воситалари, тиббий ашё ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази ДУК га тақдим этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида сафинол субстанцияси ва унинг асосида олинган таблетка дори шакли қўлланилган.

Тадқиқотнинг предмети сафинол субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш асосида таблетка таркибини танлаш ва технологиясини

ишлаб чиқиш, олинган таблеткаларнинг сифат ва миқдорий таҳлилини ўтказиш, яроқлилиқ муддати ва турғунлигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот ишини бажаришда замонавий технологик, кимёвий ва физик-кимёвий таҳлил усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор маҳаллий субстанция асосида қон қуйилишига қарши Асфинол таблеткасининг илмий асосланган муайян таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган;

Асфинол таблеткасининг физик-механик кўрсаткичлари аниқланган;

таклиф этилаётган таблетканинг сифат ва миқдор кўрсаткичлари аниқланган;

Асфинол таблеткасининг биосамарадорлиги «айланувчи кажава» асбобида биофармацевтик нуқтаи назардан исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

прессланадиган массанинг технологик хоссалари сафинол субстанциясининг кўрсаткичларига нисбатан ижобий эканлиги исботланган;

қадоқлов материалларига қадоқланган таблетканинг сақланиш шароитлари ва яроқлилиқ муддатлари асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиқ даражаси замонавий технологик, физик, физик-кимёвий, биофармацевтик усуллардан фойдаланилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти илк бор антикоагулянт таъсирга эга маҳаллий сафинол субстанциясидан ёрдамчи моддалар мажмуаси ҳамда нам донадорлаш усулидан фойдаланган ҳолда таблетка дори шакли таркиби танланганлиги ва технологияси ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти сафинол субстанцияси асосида таклиф этилган Асфинол таблеткаси учун вақтинча фармакопоя мақоласининг ишлаб чиқиши ва уни тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат олиш учун ЎзР ССВнинг «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга кўриб чиқиш учун тақдим этилиши ҳамда таблетканинг ишлаб чиқариш технологиялари саноат шароитида синовдан ўтказилиши билан изоҳланади. Бу эса Асфинол препаратини саноат шароитида ишлаб чиқаришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Асфинол таблеткасининг таркиби ва технологиясини яратиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Асфинол таблеткалари учун вақтинча фармакопоя мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУКга тақдим қилинган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати; «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУКнинг 2019 йил 4

ноябрдаги 29/09-4276-сон маълумотномаси). Натижада, ушбу фармакопея мақоласининг тасдиқланиши антикоагулянт таъсирли Асфинол таблеткаларини ишлаб чиқиш имконини беради;

Асфинол таблеткаси учун ишлаб чиқилган тажриба-саноат регламенти тасдиқланган (ОПР 64-0269-13-2019). Натижада антикоагулянт таъсирга эга дори воситаси учун меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқиш ва рўйхатга олиш имконини берган;

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация иши бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа PhD) илмий даражасини олиш учун асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан 3 таси республикада ва 1 таси хорижий журналларда нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 105 бетни ташкил қилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «Миллий фармацевтика саноатида тайёр дори турларининг ҳозирги аҳволи ва ривожланиш истиқболлари» деб номланган биринчи боби адабиётлар шарҳига бағишланган бўлиб, аҳолини дори воситалари билан таъминлашда таблетканинг тайёр дори турлари орасида тутган ўрни, антикоагулянт препаратларни яратиш ҳолати ва истиқболлари кўрсатиб берилган. Томирларда қон тикилмаларига қарши қўлланиладиган моддалар ичида антикоагулянтлар кенг қўлланиладиган препаратлар ҳисобланиши, бу препаратлар томирларда тикилмалар ҳосил бўлишининг олдини олиш ва бор тикилмаларнинг ўсишини тўхтатиш мақсадларида қўлланилиши ҳақидаги маълумотлар адабиётлар шарҳини қамраб олган.

Диссертациянинг «Субстанция ва ёрдамчи моддаларнинг физик-кимёвий ва фармакотехнологик хоссалари» деб номланган иккинчи бобида ЎзР ФА академик О.Содиқов номли биоорганик кимё институти ходимлари томонидан салицил кислота, формалин ва ϵ -аминоэнант кислоталар конденсацияланиши асосида синтез қилинган антикоагулянт хоссага эга

бўлган сафинол субстанцияси хақида маълумотлар келтирилган. У ацетилсалицил кислота хоссаларига эга, лекин унинг нохуш хусусиятларидан холи бўлган қон қуйилишига қарши восита сифатида тавсия этилган. Ушбу бобда субстанциянинг физик-кимёвий хоссалари, таблетка таркибига кирувчи ёрдамчи моддалар хақида маълумотлар келтирилган. Субстанция ва прессланадиган массанинг сараланиш таркиби сочилувчанлиги, сочилувчан зичлиги, прессланиш ва зичланиш коэффициентлари, қолдиқ намлик каби технологик кўрсаткичлари аниқланди. Субстанциянинг аморф кукун бўлганлигини инобатга олиб, унинг кристалл тузилиши ўрганилмади.

Сафинол субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш натижаларига кўра, унинг қатор кўрсаткичлари ижобий қийматларга эга эканлиги аниқланди. Тадқиқот натижалар 1-жадвалда келтирилди.

1-жадвал

Сафинол субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар
Фракцион таркиб,	мкм	
+ 1000		2,57
- 1000 + 500		12,53
- 500 + 250		66,10
- 250 + 125		11,57
- 125		7,23
Сочилувчан зичлик	кг/м ³	809
Сочилувчанлик	10 ⁻³ кг/с	5,0
Прессланувчанлик	Н	25
Зичланиш коэффициенти		1,62
Прессланиш коэффициенти		1,25
Қолдиқ намлик	%	4,5- 5,0

Диссертациянинг «Сафинол субстанцияси асосида таблетка таркиби ва технологиясини яратиш» деб номланган учинчи бобида Асфинол таблеткаси учун мўътадил таркиб ва технология танлаш, прессланадиган массанинг технологик хоссаларини ўрганиш, Асфинол таблеткасининг сифат кўрсаткичларини аниқлаш усуллари келтирилди. Фармакологларнинг олиб борган тадқиқотлари натижасида сафинолнинг таблетка дори шакли учун унинг терапевтик дозаси 0,3 г деб белгиланди. Сафинол субстанциясининг ижобий фармакотехнологик хоссаларига асосланган ҳолда, ундан тўғридан-тўғри пресслаш орқали таблетка олиш имконияти ўрганилди. Ёрдамчи моддалардан картошка ва гуруч крахмали, МКЦ ва тальк асосида турли нисбатларда таблетка массалари тайёрланди. Қуйидаги 2-жадвалда тўғридан-тўғри пресслаш учун тайёрланган таркиблар келтирилди.

Асфинол таблеткалари учун танланган таркиблар

№	Ўрганилаётган таблетка таркиби	Таркиб, г				
		1	2	3	4	5
1.	Сафинол	0,3000	0,3000	0,3000	0,3000	0,3000
2.	Картошка крахмали		0,0267		0,0267	
3.	Гуруч крахмали			0,0267		0,0267
4.	МКЦ	0,0267				
5	Кальций стеарат	0,0033			0,0033	0,0033
6.	Тальк		0,0033	0,0033		
7.	Ўртача оғирлик, г	0,330	0,330	0,330	0,330	0,330

Тайёрланган таблетка массаларидан андоза таблеткалар олинди. Уларнинг физик-механик кўрсаткичлари текширилди ва натижалари 3-жадвалда келтирилди.

Асфинол таблеткасини физик-механик кўрсаткичлари

№	Сифат кўрсаткичлар	Олинган натижалар				
		1	2	3	4	5
1	Ташқи кўриниши	сарғиш- қаймоқ рангли четлари бутун таблетка	сарғиш- қаймоқ рангли четлари бутун таблетка	сарғиш- қаймоқ рангли четлари бутун таблетка	сарғиш- қаймоқ рангли четлари бутун таблетка	сарғиш- қаймоқ рангли четлари бутун таблетка
2	Ўртача оғирлиги, г	0,317	0,322	0,311	0,307	0,306
3	Таблетка баладлигининг диаметрга нисбати, %	34,4	35,6	35,6	35,6	35,4
4	Ишқаланишга бўлган қаттиқлик %	96,5	97,1	95,8	97,7	96,2
5	Синишга нисбатан қаттиқлиги, Н	28,0	35,0	30,0	40,0	40,0
6	Парчаланиши, С	300	320	280	240	240

Олинган намуна таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижаларига биноан 5 та таркиб бўйича МКЦ билан тайёрланган таблеткалар сифат кўрсаткичлари қониқарсиз бўлди. Эҳтимол бунинг сабаби МКЦ нинг нисбатан юқори (5%) намлиги бўлиши мумкин. Қолган 2, 4-таркиблар бўйича олинган таблеткалар қониқарли кўрсаткичларга эга. Шундай қилиб, Асфинол таблеткасини тўғридан-тўғри пресслаб олиш имконияти борлиги аниқланди. Тажрибалар натижасида энг яхши натижалар куйидаги таркибда олинди:

Сафинол	- 0,300 г
Картошка крахмали	- 0,0267 г
<u>Кальций стеарат</u>	<u>- 0,0033 г</u>
Ўртача масса	- 0,33 г

Танланган таркиб бўйича Асфинол таблеткаларининг технологиясини ишлаб чиқиш учун керакли миқдорда прессладиган масса тайёрланди. Тайёр масса таблетка машинасида прессланди. Пресслаш жараёни бир меъёрда амалга оширилди. Олинган таблеткаларнинг сифат кўрсаткичлари ўрганилди. Тажриба натижаларига кўра таблеткалар ташқи кўриниши ва асосий сифат кўрсаткичлари бўйича таблеткаларга кўйиладиган талабларга тўлиқ жавоб берди. Йирик саноат ишлаб чиқариш миқёсида таблетка машинасини ишлаш жараёнида хампадаги прессладиган массанинг қисман қаватланиши кузатилди. Прессладиган масса заррачаларининг ўлчамлари ва зичликлари орасидаги тафовут ҳисобига массанинг бироз қаватланиши аниқланди. Таблеткаларнинг ўртача оғирлиги ва ундан четланиши ҳамда сафинолни таблетка таркибидаги миқдорини ўрганиш натижалари охириги серияларда бу кўрсаткичлар биринчи сериядагилардан катта фарқланишини кўрсатди. Бундай ҳолат ўз навбатида олинаётган таблеткаларнинг ўртача массаларининг бир хил бўлишига ҳамда таъсир этувчи модданинг таблетка таркибидаги миқдорига сезиларли таъсир этиши мумкин. Субстанция технологик хоссаларини ижобий томонга силжитиш учун нам донадорлаш усуллари ўрганилди. Таблетка таркибини танлашда математик режалаштириш усули-лотин кубини 3x3 усулидан фойдаланилди.

4-жадвал

Асфинол таблеткаларининг мўътадиллаштириш мезонларига таъсир қилувчи омиллар

Таблетка номи	Омиллар			
	А-боғловчи моддалар	В-ғовакловчи моддалар	С - антифрикцион моддалар	Д- технологик усуллар
Асфинол	а ₁ -тозаланган сув	б ₁ -картошка крахмали	с ₁ -магний стеарат	д ₁ -технологик усул ¹
	а ₂ - крахмал клейстри	б ₂ - гуруч крахмали	с ₂ -кальций стеарат	д ₂ - технологик усул ²
	а ₃ - 95% этил спирти	б ₃ -жўхори крахмали	с ₃ -стеарин кислотаси	д ₃ - технологик усул ³

Бу усулнинг қўлланилиши тажрибанинг хатосини сезиларли даражада камайтириш ва мўътадиллаштириш мезонларига ҳар хил омилларнинг таъсирини миқдорий жиҳатдан баҳолаш имконини беради.

Асфинол таблеткаларининг кўрсаткичларини мойиллик функциясини ҳисобга олган ҳолда Асфинол таблеткаларига керакли кўрсаткичларни таъминлаб берувчи ёрдамчи моддаларнинг энг мўътадил таркиби танланди. Бунга кўра a_3 - 95% этил спирти, b_1 - картошка крахмали, c_2 - кальций стеарат технологик усул – d_3 сақланди. Тажрибани математик режалаштириш усули натижалари бўйича қуйидаги таркиб ва технология тавсия этилди:

Сафинол	- 0,300 г
Картошка крахмали	- 0,0075 г
Кальций стеарат	- 0,0025 г
<u>Этил спирти 95% мўътадил намликкача</u>	
Ўртача масса	- 0,31 г

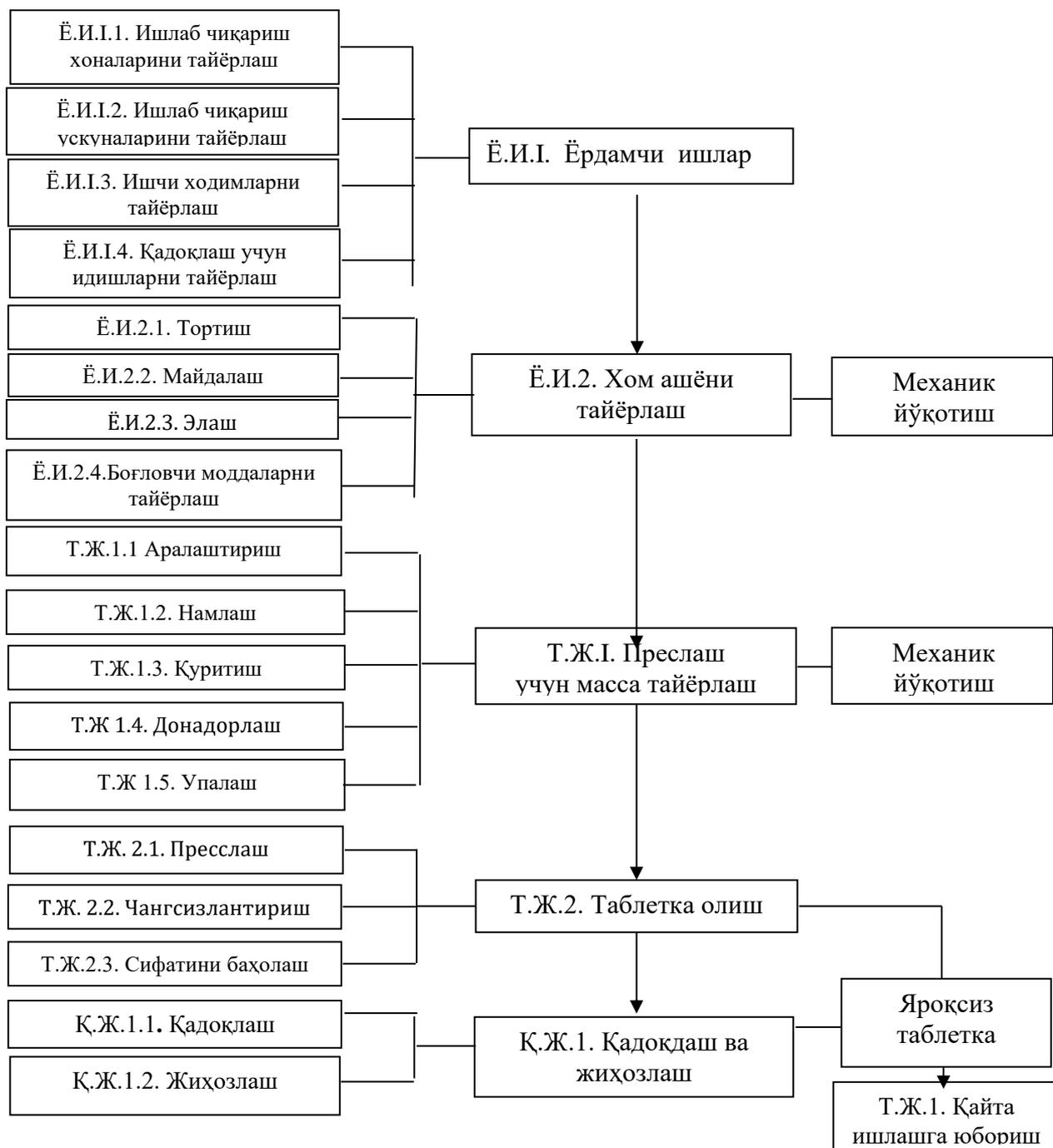
Керакли миқдорда ўлчаб олинган, олдиндан майдалаб эланган сафинол ва картошка крахмали (50%) яхшилаб аралаштирилиб, 95 % ли этил спирти билан намланди. Нам масса тешигининг диаметри 1000 мкм ли элак орқали донадорланди. Ҳосил бўлган гранулалар мўътадил қолдиқ намлик қолгунча қуритилгандан сўнг тешигининг диаметри 500 мкм ли элак ёрдамида қуруқ донадорланди. Массани упалашдан олдиндан тешигини диаметри 125 мкм бўлган элакдан эланган кальций стеарат ва крахмалнинг қолган қисми билан упаланди. Тайёрланган массанинг технологик хоссалари тегишли адабиётларда келтирилган усуллар ёрдамида аниқланди.

5- жадвал

Прессланадиган массани технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

Ўрганилган кўрсаткичлар, ўлчов бирлиги		Олинган натижалар
		n=5
Фракцион таркиб,	мкм	
	+ 500	-
	-500 + 250	64,7
	- 250 + 125	28,6
	- 125	6,7
Сочилувчан зичлик, кг/м ³		825
Сочилувчанлик · 10 ⁻³ кг/с		8,95
Прессланиши, Н		70
Прессланиш коэффиценти		1,25
Зичланиш коэффиценти		1,65
Қолдиқ намлик, %		4,5

Нам донаторлаш усулида Асфинол таблеткаларини олиш технологик жараёни схемаси 1-расмда келтирилди.



1-расм. Асфинол таблеткаларини ишлаб чиқаришнинг технологик схемаси

Нам донаторлаш усулида олинган мўътадил таркибли таблеткаларнинг сифат кўрсаткичлари ўрганилди. Олинган натижалар таҳлил қилинаётган

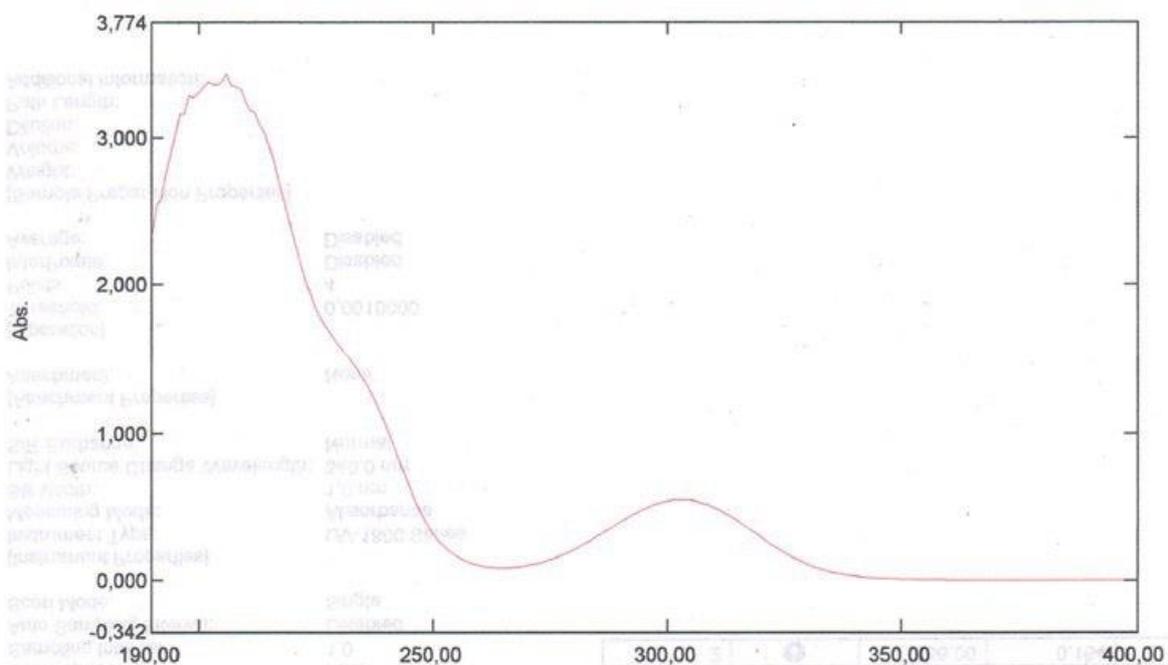
таблетканинг сифат кўрсаткичлари бўйича меъерий хужжатлар талабларига мослиги билан исботланди.

6-жадвал

Асфинол таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

Ўрганилган кўрсаткичлар	МҲ бўйича талаблар	Таҳлил натижалари
Ташқи кўриниши	сарғиш-каймоқ рангли четлари бутун, цилиндрсимон таблетка	мос келади
Чинлиги	таблетканинг майдаланган кукунидан 0,2 г ни 25 мл ли стаканга солиб, устига 20 мл тозаланган сув солинади ва 3-5 дақиқа давомида аралаштирилади. Аралашма қат -қат қоғоз филтлда орқали сузиб олинади. 2 мл эритмага 1 мл суюлтирилган хлорид кислота кўшилганда оқ рангли чўкма ҳосил бўлади.	мос келади
Ўртача оғирлик ва ундан четланиш, ± %	(0,31 г) ± 5%	3,47
Парчаланиш, дақ.	15 дақиқагача парчаланиши керак	5-6
Эрувчанлик, %	45 дақиқада 75% дан кам бўлмаслиги керак	91,0
Синишга бўлган қаттиқлик, Н	40 Н дан кам бўлмаслиги керак	60,0
Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, %	97% дан кам бўлмаслиги керак	98,3
Таъсир этувчи модда миқдори, г	0,295 г дан 0,315 г гача	0,3
Микробиологик тозаллиги	тирик аэроб бактерияларнинг умумий сони 10^4 дан ошмаслиги керак, ачитқи ва моғор замбуруғи 2×10^2 дан ошмаслиги, 1-гурух Enterobacteriaceae 10^2 дан ошмаслиги керак. Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Salmonella spp, 1-гурух Staphylococcus aureus лар бўлиши ман этилади.	мос келади

Асфинол таблеткасининг таркибидаги таъсир этувчи модда миқдорини аниқлаш УВ-спектрофотометрик миқдорий таҳлил усулида аниқланди.



2-расм. Асфинол таблеткасининг ишчи андоза эритмасининг УБ-спектри

2-расмда Асфинол таблеткасидан тайёрланган ишчи андоза эритмасининг УБ-спектри келтирилган.

Препаратнинг миқдори (X, мг) қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланди.

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot m}{D_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 1 \cdot a_1} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot m}{D_0 \cdot a_1}$$

бунда

D_0 - асфинол ишчи стандарт эритмасининг оптик зичлиги;

D_1 – асфинол теширилувчи эритмасининг оптик зичлиги;

a_0 – асфинолнинг ИСН тортими, мг;

a_1 – текширилувчи модда тортими, мг;

m - таблетканинг ўртача оғирлиги, мг;

Асфинол таблеткасининг миқдор кўрсаткичларини аниқлаш услублари ишлаб чиқилди. Таблетка таркибидаги сафинол миқдори 0,295 г дан 0,315 г оралиғида бўлиши кераклиги аниқланди.

Таҳлил натижалари ва миқдорий таҳлил усулининг метрологик тавсифи 7-жадвалда келтирилган. Бунда ўртача қийматнинг нисбий хатолиги $\pm 1,1\%$ ни ташкил этиб, бу ускунавий таҳлил усуллариға қўйилган талабларға мос келди.

7-жадвал

**Асфинол таблеткаси таркибидаги сафинол миқдорини
аниқлаш натижалари**

Аниқ тортма, г	Сафинолнинг топилган миқдори		Метрологик тавсифи
	г	%	
0,3092	0,2970	99,00	$P=95,00$ $X_{\text{ўрт}}=0,309$ $f=4$ $S^2=1,5 \cdot 10^{-6}$ $S=1,2 \cdot 10^{-6}$ $S_x=5 \cdot 10^{-6}$ $\varepsilon = 1,1\%$ $\varepsilon_{\text{ўрт}}= 1,1\%$
0,3081	0,2944	98,13	
0,3110	0,2998	99,93	
0,3082	0,2982	99,41	
0,3091	0,2997	99,90	

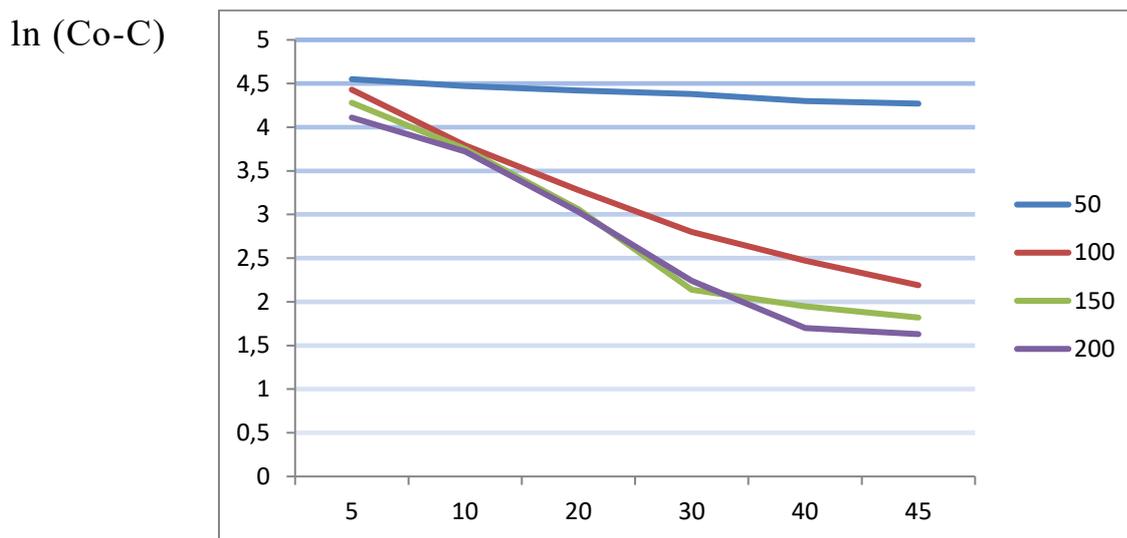
Диссертациянинг «**Асфинол таблеткасини биосамарадорлик тадқиқотлари**» номли тўртинчи бобида таблетканинг биосамарадорлигини “in vitro” ва “in vivo” усулида аниқлаш усуллари ёритилди. Асфинол таблеткасининг биосамарадорлигини in vitro усулида аниқлаш «айланувчи кажава» асбобида олиб борилди. Асфинол таблеткасидан сафинолнинг ажралиб чиқиш кинетикаси 8-жадвалда келтирилган.

8- жадвал

Асфинол таблеткасидан сафинолнинг ажралиб чиқиш кинетикаси

Тезлик дақиқа	Сафинол миқдори, %	Ўлчаш вақти, дақиқа					
		5	10	15	20	30	45
50	C	5,65	12,40	16,73	19,80	26,65	28,80
	Co-C	94,35	87,6	83,27	80,20	73,35	71,20
	ln (Co-C)	4,55	4,47	4,42	4,38	4,30	4,27
100	C	16	55,6	73,3	83,5	88,2	90,1
	Co-C	84	44,4	26,7	16,5	11,8	8,9
	ln (Co-C)	4,43	3,79	3,28	2,80	2,47	2,19
150	C	27,5	57,3	78,6	91,5	93,0	93,8
	Co-C	72,5	42,7	21,4	8,5	7,0	6,2
	ln (Co-C)	4,28	3,75	3,06	2,14	1,95	1,82
200	C	39,1	58,8	79,4	90,6	94,5	94,9
	Co-C	60,90	41,20	20,60	9,40	5,50	5,10
	ln (Co-C)	4,11	3,72	3,03	2,24	1,70	1,63

Тажриба натижалари, биофаол моддани таблетка таркибидан ажралиб чиқиш тезлигини, биринчи даражали тенглама $\ln(C_0-C)$ координатида тўғри чизик ҳосил бўлиб, муҳитдаги биофаол модданинг миқдори билан эриш вақти ўртасида тўғри чизикли боғланиш борлиги кажава дақиқасига 100 мартаба айланганда кузатилди. Кажаванинг айланиш тезлиги 50, 150 ва 200 марта бўлганда бундай боғланиш кузатилмади. 45 дақиқада таблеткадаги сафинолнинг деярли 90,1% дан ортиқ ажралиб чиқишини кўрсатди. (3-расм).



3- расм. Асфинол таблеткасининг эриш кинетикаси. Таблетка таркибидан таъсир этувчи моддани ажралиб чиқишига кажаванинг айланиш тезлигини таъсири

Диссертациянинг «Асфинол таблеткасини сақланиш шароити ва турғунлигини ўрганиш» номли бешинчи бобида таблеткаларнинг сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддатларини белгилаш табиий ва «тезлаштирилган эскиртириш» усулларида ўрганилди. Асфинол таблеткаларининг яроқлилик муддатлари уч хил жиҳозга қадоқланган ҳолда табиий ва «тезлаштирилган эскиртириш» усулларда ўрганилди ва олинган натижалар асосида Асфинол таблеткасининг сақланиш муддати 3йил деб белгиланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Сафинол субстанциясининг физик-кимёвий, технологик хоссаларини ўрганиш асосида, Асфинол таблеткасининг тўғридан-тўғри пресслаш ва нам донадорлаш усуллари учун таркиблари танланиб, намуна таблеткалар технологияси, шунингдек нам донадорлаш усулида боғловчи модда сифатида 95% этил спиртини қўллаш тавсия этилди.

2.Тавсия этилаётган препаратларнинг сифат кўрсаткичларини аниқлашда қониқарли натижалар олинди ва амалдаги МХ талабларига

мос келиши белгиланди.

3. Тавсия этилаётган препаратларнинг биофармацевтик хоссалари “in vitro” ва “in vivo” усулларида ўрганилди. Олинган натижаларга асосан “айланма кажава” тезлиги дақиқасига 100 ай/дақ. бўлганда нейтрал муҳитда 45 дақиқа ичида Асфинол таблеткаларидан 90,1% таъсир этувчи модда ажралиб чиққани белгиланди.

4. Асфинол таблеткасининг терапевтик фаоллиги хориждан келтириладиган Варфарин препаратига нисбатан ўрганилди ва антикоагулянт хоссаси бўйича солиштирма-препарат ўрнини босувчи сифатида тавсия қилинди.

5. Асфинол таблеткаларининг яроқлилик муддатлари уч хил жиҳозга қадоқланган ҳолда табиий ва “тезлаштирилган эскиртириш” усулларда ўрганилди ва олинган натижалар асосида яроқлилик муддати 3 йил деб белгиланди.

6. Амалга оширилган тадқиқотлар натижалари асосида Асфинол таблеткаси учун тажриба-саноат регламенти ишлаб чиқилди, вақтинча фармакопея мақоласи тузилиб, ишлаб чиқариш ва тиббиёт амалиётида фойдаланишга рухсат олиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» Давлат унитар корхонасига тақдим этилди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

МАМАСОЛИЕВА ШАХНОЗА АСКАРОВНА

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК
АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ДЕЙСТВИЯ АСФИНОЛ**

15.00.01 – технология лекарств

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

Ташкент-2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В.2018.1.PhD/Far27.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный руководитель: Худайбердиев Маруф
доктор технических наук, профессор

Официальные оппоненты: Камбаров Хусан Джахангирович
доктор фармацевтических наук, доцент
Сотимов Гайрат Бахтиярович
доктор технических наук

Ведущая организация: Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г в ___ часов на заседании Научного совета DSC.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz.).

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2020 года
(Реестр протокола № ___ от «___» _____ 2020 года)

А.Ф.Дусматов

Заместитель председателя научного совета по присуждению ученых степеней, д.ф.н., доцент

Ё.С. Кариева

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

Ф.Ф.Урманова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, д.ф.н., профессор

Введение (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения, 56 % всех летальных исходов среди населения вызваны заболеваниями сердечно-сосудистой системы, связанными в большинстве случаев с образованием тромба в сосудах, и число таких последствий с каждым годом растет. Обеспечение населения лекарственными средствами антикоагулянтами является особенно важным для предотвращения образования тромбов в сосудах и торможения дальнейшего роста существующих тромбов.

В мире одним из направлений развития мировой фармацевтической отрасли является проведение научных исследований по разработке препаратов антикоагулянтов с применением различных современных технологий. В свою очередь проведение научных исследований по разработке препаратов преследуют расширить ассортимент препаратов, выпускаемых отечественной фармацевтическими предприятиями и удовлетворить потребность населения в лекарственных средствах.

В республике достигнуты значительные успехи в области производства лекарственных средств на основе местного сырья и обеспечения населения качественными и доступными в экономическом плане препаратами. В четвертом направлении Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развитию Республики Узбекистан в 2017—2021 годах обозначены основные задачи по «дальнейшему развитию фармацевтической промышленности и совершенствование обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения»¹. В этой связи разработка лекарственных средств на основе местного сырья является актуальной.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью», Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-3489 от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», УП-5707 от 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019–2021 годах» а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» // «Народное слово», 8 февраля 2017 года.

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

Степень изученности проблемы. На субстанцию синтезированную сотрудниками института биоорганической химии им. О. Садыкова АН РУз профессором Г.Т.Черненко, младшим научным сотрудником Е.П.Мельниковой доказано антикоагулянтное действие субстанции Сафинол, получен патент профессорами М.А.Худайбердиевым, Ф.И.Ибрагимовым, Л.Л.Калинской, Ш.И.Салиховым на изобретение «Способ получения субстанции сафиноли применения её в качестве антикоагулянта».

Научные исследования по разработке состава и технологии таблетированной лекарственной формы препарата с антикоагулянтным действием на основе местного сырья, изучение ее качественных показателей, фармакологических и биофармацевтических свойства ранее не проводились.

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

Цель исследования является разработка научно обоснованного состава и технологии таблетированной лекарственной формы на основе субстанции сафинол.

Задачи исследования:

- изучение технологических свойств субстанции сафинол;
- подбор научно обоснованных вспомогательных веществ;
- разработка оптимального состава и технологии таблеток Асфинол;
- изучение качественных показателей полученных таблеток;
- проведение количественного анализа таблеток Асфинол;
- изучение биодоступности таблеток Асфинол методами “in vitro” и “in vivo”;
- установление условий хранения и срока годности таблеток Асфинол;
- подготовка нормативно-технической документации на производство и применение в медицинской практике рекомендуемого лекарственного препарата, предоставление в Государственное унитарное предприятие “Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники” МЗ РУз.

Объектом исследования была выбрана субстанция сафинол таблетированная лекарственная форма, полученная на её основе.

Предметом исследования является выбор состава и разработка технологии таблеток на основе изучения технологических свойств субстанции

сафинол, проведение качественного и количественного анализа полученных таблеток, а также установление стабильности и срока годности.

Методы исследования. При выполнении исследовательской работы использованы современные технологические, химические, физико-химические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

- впервые на основе местной субстанции разработан научно обоснованный оптимальный состав и технология таблеток Асфинол антикоагуляционного действия;

- определены физико-механические свойства таблеток Асфинол;

- определены качественные и количественные свойства предлагаемых таблеток;

- доказана биоэффективность таблеток Асфинол на приборе «вращающаяся корзинка» с биофармацевтической точки зрения.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

- доказано улучшение технологических свойств прессуемой массы в сравнении с субстанцией сафинол;

- установлены условия хранения и срок годности таблеток Асфинол упакованные в тароупаковочные материалы;

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных результатов определяется использованием современных технологических, физических, физико-химических, биофармацевтических методов анализа.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования заключается в том, что впервые на основе местной субстанции сафинол с антикоагулянтным действием была разработана технология таблетированной формы, с использованием вспомогательных веществ методом влажной грануляции.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что разработана и представлена на рассмотрение в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз временная фармакопейная статья для получения разрешения на использование в медицинской практике, а также апробирована в промышленных условиях технология производства таблеток. Это послужит основанием для производства в промышленных условиях таблеток Асфинол.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов, полученных при разработке состава и технологии таблеток Асфинол:

представлена для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз временная фармакопейная статья, разработанная на таблетки Асфинол (письмо Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-3/280 от 15 октября 2018 года, письмо №29/09-

4276 от 4 ноября 2019 года). Результат утверждения настоящей ВФС позволит производить таблеток Асфинол антикоагулянтного действия.

Утвержден опытно-промышленный регламент на технологию производства таблеток Асфинола (ОПР 64-0269-13-2019). В результате предоставлена возможность разработки и регистрации в установленном порядке нормативных документов для лекарственного средства антикоагулянтного действие.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 3 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4 научные статьи опубликованы в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 3 статьи опубликованы в республиканских и 1 статья в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 105 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность диссертации, сформулированы цели и задачи, а также объект и предмет исследования, определено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологии республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыта теоретическая и практическая значимость результатов диссертации, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованные работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Сегодняшнее состояние готовых лекарственных форм и перспективы развития в отечественной фармацевтике»** приводится литературный обзор научных работ о месте таблеток в арсенале среди готовых лекарственных форм при обеспечении населения лекарственными средствами, а также состояние и перспективы создания антикоагулянтных препаратов. В ряду противотромботических веществ антикоагулянты являются наиболее распространенной и широко применяемой группой препаратов. Приведены сведения об их использовании для предупреждения возникновения тромбов в сосудах, а также для прекращения роста и развития тромбов, при возникновении их.

Во второй главе диссертации, названной **«Физико-химические и фармакотехнологические свойства субстанции и вспомогательных веществ»** приведены материалы о субстанции сафинол, обладающей антикоагулянтным свойством синтезирована сотрудниками лаборатории института биоорганической химии АН РУз имени А.Садыкова, которая является полимерном продуктом конденсации салициловой кислоты,

формалина и ε-аминоэнантной кислоты. Субстанция предназначается как средство для свертываемости крови обладающее свойством ацетилсалициловой кислоты, но лишенная ее нежелательных качеств.

В этой главе приведены данные о физико-химических свойствах субстанции и вспомогательных веществах входящих в состав таблеток. Определены технологические свойства субстанции и прессуемой массы как фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, коэффициенты прессуемости и уплотняемости, остаточная влажность. Учитывая аморфность порошка субстанции, не изучено его кристаллическое строение.

Результаты изучения технологических свойств субстанции сафинол показали, что субстанция обладает положительными технологическими свойствами. В таблице 1 приведены технологические свойства субстанции сафинол.

Таблица 1

Технологические свойства субстанции сафинол

Показатель	Единица измерения	Результаты
Фракционный состав	мкм	
+ 1000		2,57
- 1000 + 500		12,53
-500 + 250		66,10
- 250 + 125		11,57
- 125		7,23
Насыпная плотность	кг/м ³	809
Сыпучесть	10 ⁻³ кг/с	5,0
Прессуемость	Н	25
Коэффициент уплотняемости		1,25
Коэффициент прессуемости		1,62
Остаточная влажность	%	4,5- 5,0

Третья глава диссертации называется **«Разработка состава и технологии таблеток на основе субстанции сафинол»**, в этой главе приведены результаты исследований по разработке состава и технологии таблеток Асфинол, технологические свойства прессуемых масс, качественные показатели таблеток Асфинол. По результатам фармакологических исследований терапевтическая доза сафинола в одной таблетке Асфинол составляет 0,3 г. Анализ технологических характеристик субстанции указывает на возможность получения таблеток методом прямого прессования. Для этого к субстанции было добавлено вспомогательные вещества. В качестве вспомогательных веществ применялись микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), картофельный и рисовый крахмал, стеарат кальция, тальк. Ниже в таблице приведены варианты составов.

Таблица 2

Состав прессуемых масс таблеток Асфинола для метода прямого прессования

№	Ингредиенты, единица измерения	Состав, г				
		1	2	3	4	5
1.	Сафинол, г	0,3000	0,3000	0,3000	0,3000	0,3000
2.	Картофельный крахмал, г		0,0267		0,0267	
3.	Рисовый крахмал, г			0,0267		0,0267
4.	МКЦ, г	0,0267				
5	Стеарат кальция, г	0,0033			0,0033	0,0033
6.	Тальк, г		0,0033	0,0033		
7.	Средняя масса, г	0,330	0,330	0,330	0,330	0,330

Из полученной массы методом прямого прессования, получали образцы таблеток и изучали их физико-механические показатели. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3

Физико-механические показатели таблеток Асфинол

№	Показатели и единица измерения	Результаты				
		1	2	3	4	5
1	Внешний вид	светло-кремого цвета, с ровными краями и блестящей поверхностью	светло-кремого цвета, с ровными краями и блестящей поверхностью	светло-кремого цвета, с ровными краями и блестящей поверхностью	светло-кремого цвета, с ровными краями и блестящей поверхностью	светло-кремого цвета, с ровными краями и блестящей поверхностью
2	Средняя масса, г	0,317	0,322	0,311	0,307	0,306
3	Отношение высоты к диаметру, %	34,4	35,6	35,6	35,6	35,4
4	Прочность на истирание, %	96,5	97,1	95,8	97,7	96,2
5	Прочность на излом, Н	28,0	35,0	30,0	40,0	40,0
6	Распадаемость, секунд	300	320	280	240	240

Лучшие показатели имели таблетки полученные по составам 2 и 4, так как сам сафинол является достаточно гигроскопичным порошком, то использование МКЦ имеющей около 5% равновесной влажности, оказалось нежелательным. Видимо по этой причине качество таблеток, полученных с использованием МКЦ были неудовлетворительными.

Таким образом, показано возможность получения таблеток Асфинола методом прямого прессования. Оптимальный состав:

Сафинол	- 0,3 г
Крахмал картофельный	- 0,0267 г
<u>Кальций стеарат</u>	<u>- 0,0033 г</u>
Средняя масса	- 0,33 г

Для отработки данного состава и способа получения таблеток Асфинола 0,3 было приготовлена масса и прессование проводили на таблеточной машине. Полученные таблетки по основным показателям отвечали требованиям.

В дальнейшем было обнаружено, что в процессе работы таблеточной машины из-за вибрации и колебаний прессуемая масса, находящаяся в бункере расслаивалась. Расслоение массы происходило вследствие разности насыпной плотности ингредиентов, а также разброса частиц по размерам. Это в свою очередь могло привести к неравномерному дозированию действующего вещества в таблетках. Впоследствии это было подтверждено при количественном определении сафинола в таблетках. Отмечено, что неравномерность распределения субстанции в таблетках становится особенно заметным к концу процесса таблетирования. Учитывая, что при работе машин с большой производительностью отклонения в содержании действующих веществ в таблетках могут быть значительными, решили для получения таблеток Асфинола использовать метод влажной грануляции. Для подбора состава таблетки использовали метод математического планирования эксперимента-метод латинского куба 3х3.

Таблица 4

Факторы влияющие на критерии оптимизации таблеток Асфинол

Наименование таблеток	Факторы			
	А-связывающие	В-разрыхлители	С – антифрикционные	Д- технологические методы
Асфинол	а ₁ -вода очищенная	б ₁ -картофельный крахмал	с ₁ -магний стеарат	д ₁ -технологические методы ¹
	а ₂ - крахмальный клейстр	б ₂ - рисовый крахмал	с ₂ -кальция стеарат	д ₂ - технологические методы ²
	а ₃ - 95% этанол	б ₃ -кукурузный крахмал	с ₃ -стеариновая кислота	д ₃ - технологические методы ³

Применение этого метода позволяет значительно снизить ошибку эксперимента и количественно оценить влияние различных факторов на критерии оптимизации.

С учётом функции желательности качественных показателей таблеток Асфинол подобран наиболее оптимальный состав вспомогательных веществ, обеспечивающих необходимые качественные показатели таблеткам Асфинол: связывающие вещества а₃- 95 % этиловой спирт; разрыхлители b₁ - картофельный крахмал; антифрикционные вещества с₂- кальция стеарат. По результатам математического метода планирования эксперимента, рекомендованы следующие составы и технологии:

Сафинол	- 0,3 г
Крахмал картофельный	- 0,0075 г
Кальция стеарат	- 0,0025 г
<u>Этиловый спирт 95%</u>	<u>до оптимальной влажности</u>
Средняя масса	- 0,31г

При приготовлении прессуемой массы часть крахмала и кальция стеарата вносили в процессе опудривания. После сухой грануляции опудривали антифрикционным веществом. Измельченный и просеянный порошок субстанции увлажнялся 95% этанолом. Равномерно увлажненную массу сушили до равновесной влажности и гранулировали через сито диаметром 500 мкм. Гранулят опудривали оставшимся смесью крахмала и кальция стеарат. Изучали технологические показатели прессуемых масс по требованиям нормативных документов.

Таблица 5

Технологические показатели прессуемых масс

Показатели и единица измерения	Результаты	
	n=5	
Фракционный состав, мкм	+ 500	-
	-500 + 250	64,7
	- 250 + 125	28,6
	- 125	6,7
Сыпучесть, ·10 ⁻³ кг/с		8,95
Насыпная плотность, г/см ³		825
Прессуемость, Н		70,0
Коэффициент уплотняемости		1,25
Коэффициент прессуемости		1,65
Остаточная влажность	%	4,5

Из полученной массы получили образцы таблеток, удовлетворяющие требования нормативных документов. Технологическая схема производства таблеток Асфинола влажной грануляции приведена на рис.1.

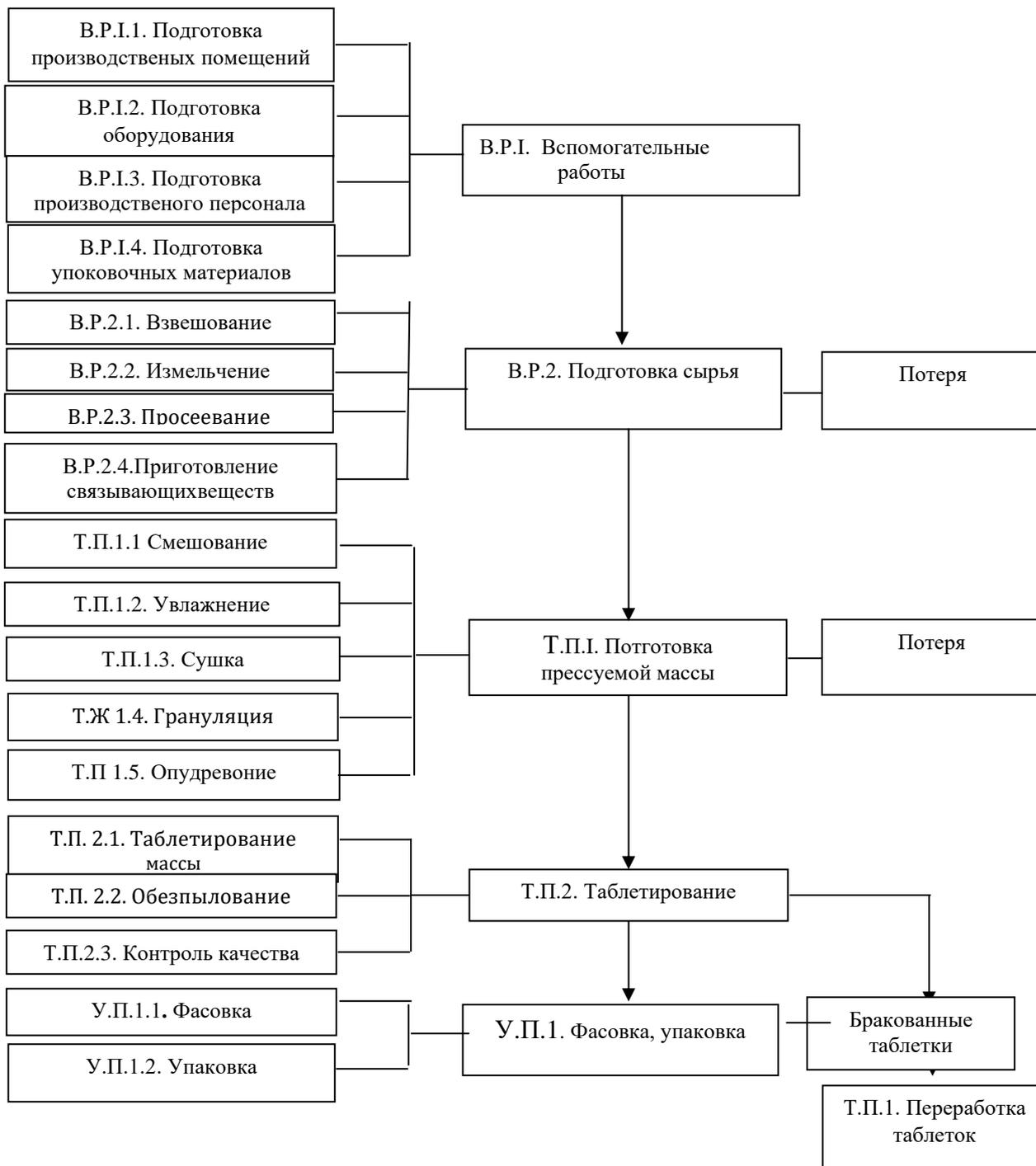


Рис.1. Схема технологического процесса производства таблеток Асфинол

В дальнейшем изучены качественные показатели таблеток Асфинола. Результаты приведены в таблице 6. Полученная данные свидетельствуют о соответствии анализируемых таблеток по показателям качества требованиям нормативной документации.

Таблица 6

Качественные показатели таблеток Асфинол

Показатели	Показатели по требованиям	Выводы
Внешней вид	жёлто-кремого цвета, с ровными краями и блестящей поверхностью	соответствует
Подлинность	Около 0,2 г порошка растертых таблеток помещают в стакан вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл воды и перемешивают стеклянной палочкой в течение 3-5 минут, смесь фильтруют через бумажный фильтр. К 2 мл препарата добавляют 1 мл разведенной соляной кислоты, появляется осадок кремого цвета. К 2мл препарата добавляют 1 мл 5% раствора сернокислой меди, появляется осадок зеленого цвета.	соответствует
Средняя масса и отклонение от неё, ± %	(0,31 г) ± 5%	3,47
Распадаемость, минут	до 15 минут	5-6
Растворение, %	За 45 минут не менее 75%	91,0
Прочность на излом, Н	не менее 40 Н	60,0
Прочность на истирание, %	не менее 97 %	98,3
Масса действующего вещества, г	от 0,295 г до 0,315 г	0,3
Микробиологическая чистота	Общее число жизнеспособных аэробных бактерий не более 10^4 бактерий, не более 2×10^2 дрожжевых и плесневых грибов и 10^2 Enterobacteriaceae в 1 гр. Отсутствие Pseudomonas aeruginosa, Enhericha coli, Salmonella spp, Staphylococcus aurebs в 1 гр.	соответствует

Количественное содержание действующего вещества в таблетках Асфинол определяли УФ-спектрофотометрическим методом.

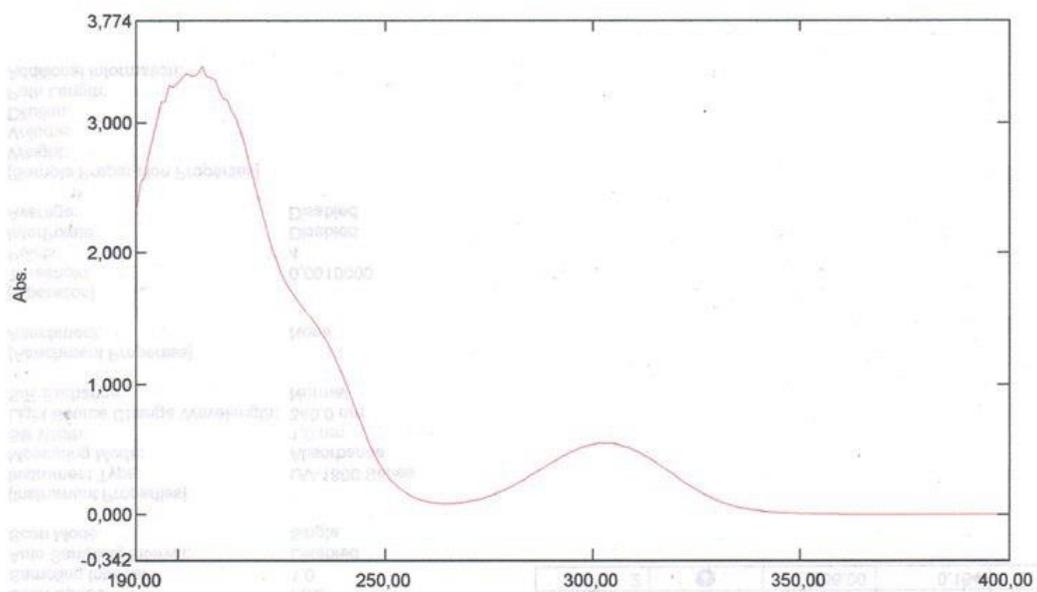


Рис.2. УФ-спектр раствора таблеток Асфинол.

На рис.2 представлена спектр раствора испытуемого образца таблеток Асфинол.

Количественное содержание препарата (X, мг) найденное при хроматографирования вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot m}{D_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 1 \cdot a_1} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot m}{D_0 \cdot a_1}$$

где

D_0 -оптическая плотность РСО;

D_1 – оптическая плотность вещества испытуемого раствора;

a_0 –масса навески РСО, мг;

a_1 - масса навески испытуемого образца, мг;

m – средняя масса таблеток, мг;

Разработана методика количественного определения таблеток Асфинол. Содержание сафинола в таблетке должно быть в пределах от 0,295 г до 0,315 г.

Относительная ошибка среднего результата составила $\pm 1,1\%$, что соответствует требованиям, предъявляемым к инструментальным методам анализа. Результаты анализа и метрологические характеристики методики количественного определения приведены в таблице 7.

Таблица 7

**Результаты количественного определения сафинола
в таблетках «Асфинол» (n=5)**

Навеска, г	Содержание сафинола		Метрологическая характеристика
	г	%	
0,3092	0,2970	99,00	P=95,00 $X_{\text{урт}}=0,309$ $f=4$ $S^2=1,5 \cdot 10^{-6}$ $S=1,2 \cdot 10^{-6}$ $S_x=5 \cdot 10^{-6}$ $\varepsilon = 1.1\%$ $\varepsilon_{\text{ср}}= 0,49\%$
0,3081	0,2944	98,13	
0,3110	0,2998	99,93	
0,3082	0,2982	99,41	
0,3091	0,2997	99,90	

В четвертой главе диссертации названной «**Биоэффективные исследования таблеток Асфинол**» приведены результаты биоэффективных исследований, проведенных в опытах “in vitro” и “in vivo”. Биофармацевтические исследования таблеток Асфинол проводили в опытах “in vitro” на приборе «вращающаяся корзинка». Результаты изучения влияния скорости высвобождения сафинола из таблеток Асфинол представлены в табл.8

Таблица 8

**Результаты изучения влияния скорости вращения корзинки на
высвобождение сафинола из таблеток Асфинол**

Скорость, минута	Сафинол, %	Время, минута					
		5	10	15	20	30	45
50	С	5,65	12,40	16,73	19,80	26,65	28,80
	Co-C	94,35	87,6	83,27	80,20	73,35	71,20
	ln (Co-C)	4,55	4,47	4,42	4,38	4,30	4,27
100	С	16	55,6	73,3	83,5	88,2	90,1
	Co-C	84	44,4	26,7	16,5	11,8	8,9
	ln (Co-C)	4,43	3,79	3,28	2,80	2,47	2,19
150	С	27,5	57,3	78,6	91,5	93,0	93,8
	Co-C	72,5	42,7	21,4	8,5	7,0	6,2
	ln (Co-C)	4,28	3,75	3,06	2,14	1,95	1,82
200	С	39,1	58,8	79,4	90,6	94,5	94,9
	Co-C	60,90	41,20	20,60	9,40	5,50	5,10
	ln (Co-C)	4,11	3,72	3,03	2,24	1,70	1,63

Из полученных результатов видно, что высвобождение активных веществ в среду растворения из таблеток Асфинол имеет

положительные результаты в нейтральной среде. В отдельной серии экспериментов было изучено влияние скорости вращения корзинки (50, 100, 150 и 200 об/мин) на полноту высвобождения активных веществ. Согласно данным, приведенным в таблице при вращении корзинки 100 и более оборотов в минуту происходит интенсивное высвобождение активных веществ. С экономической точки зрения скорость вращения корзинки выбрана равной 100 оборотам в минуту и эти показатели нашли своё отражение в комплексе НД. При 45 минуте из таблеток высвобождения сафинаола составила 90,1% (рис.3).

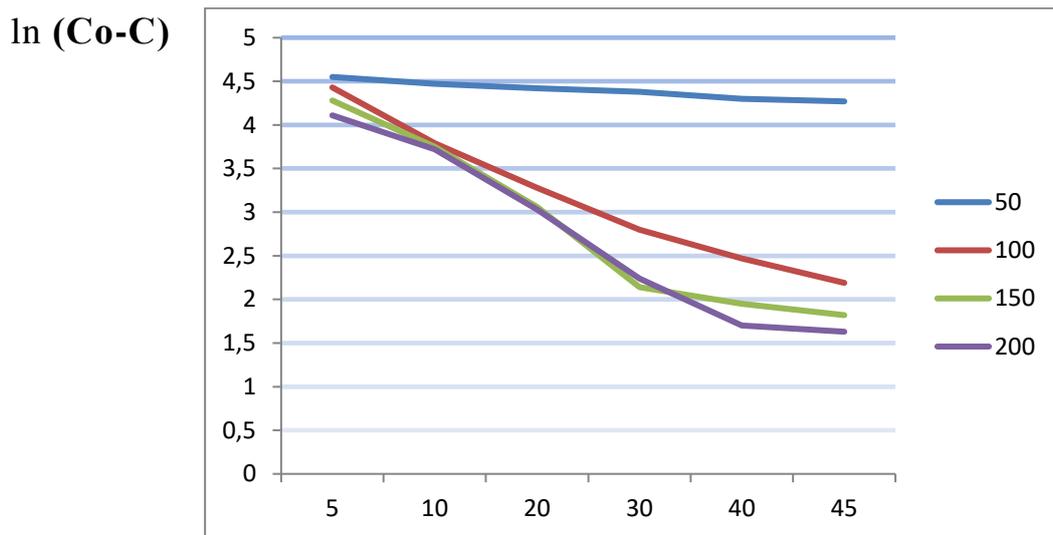


Рис.3. Результаты изучения влияния скорости вращения корзинки на высвобождение сафинаола из таблеток Асфинол

Биофармацевтические исследования таблеток Асфинол проводили в опытах *in vivo*. Была изучена острая токсичность таблеток Асфинол. Изучение специфической активности препарата Асфинол в сравнении с препаратом аналогом Варфарин показало, что препарат обладает антикоагулянтной активностью.

Пятая глава диссертации, названная «**Изучения срока годности и стабильности таблеток Асфинол**», посвящена установлению стабильности препаратов, полученных на основании предлагаемого состава и технологии. Определение условия хранения и сроков годности разработанного лекарственного препарата проводилось при естественных условиях хранения и методом «ускоренного старения» в разных упаковках. Результаты исследования показали, что срок годности таблеток Асфинол равен 3 годам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основании изучения физико-химических, технологических свойств субстанции сафинаол был предложен состав и технология получения таблеток Асфинол методом прямого прессования и влажный грануляции, а также

предложено использование 95%-этилового спирта в качестве связующего вещества при методе влажной грануляции.

2. Проведена оценка качественных показателей предлагаемого препарата, установлено, что по всем показателям качества они соответствуют требованиям нормативной документации.

3. Биофармацевтические исследования таблеток Асфинол проводили в опытах “in vitro” и “in vivo”. Из полученных результатов установлено, что в нейтральной среде при скорости вращения корзинки 100 об/мин из таблеток Асфинол за 45 минут высвободилось 90,1% действующего вещества.

4. Терапевтическая активность таблеток Асфинол изучена в сравнении с зарубежным препаратом Варфарин и он предложен в качестве замещающего препарата антикоагулянтного действия.

5. Изучен срок годности таблетки Асфинол методом естественного хранения и «ускоренного старения» в трех тароупаковочных материалах: по полученным результатам установлен срок годности - 3 года.

6. По результатам проведенных исследований разработан опытно-промышленный регламент на таблетки Асфинол, разработан проект временная фармакопейная статья представлен в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз для получения разрешения на производство и использования в медицинской практике.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC
DEGREE OF DSC.04/30.12.2019.FAR.32.01
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

MAMASOLIEVA SHAKHNOZA ASKAROVNA

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND COMPOSITION OF
ANTICOAGULANT TABLETS ASPHINOL**

15.00.01 - Technology of drugs

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

Tashkent-2020

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2018.1. PhD/Far27.

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical Institute.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific council (www.pharmi.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and education portal www.ziyo.net.uz.

Scientific supervisors:

Khudayberdiev Maruf
doctor of technical sciences, professor

Official opponents:

Khambarov Khusan Djahangirovich
doctor of pharmaceutical sciences
Sotimov Gayrat Bahtiyarovich
doctor of technical sciences

Leading organization:

Tashkent chemical technological institute

Defense will take place on “_____” _____ 2020 at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019. Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical Institute (address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek St., 45. Tel.: (99871) 256-37-38, fax: (99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

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

Abstract of the dissertation is distributed on “_____” _____ 2020
(Protocol at the register No. ____ dated “_____” _____ 2020).

A.F.Dusmatov

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

E.S.Karieva

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

F.F.Urmanova

Chairman of scientific seminar at Scientific Council on conferment of scientific degrees, doctor of pharmaceutical sciences professor

INTRODUCTION (Annotation of doctoral (PhD) dissertation)

The aim of the study is the purpose of the research is to develop the scientifically based composition and technology of the drug form on the basis of the substance Safinol.

The object of the research was the Safinol substance and the form of the pill taken from it.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, a blood transfusion pill was obtained based on a local substance;

The specific scientifically based composition and technology of Asfinol pill have been developed;

Methods of qualitative and quantitative analysis of Asfinol pill have been developed;

The storage conditions and shelf life of the pills packed in three different packaging materials are determined.

Implementation of research results. Development of the content and technology of the Asfinol tablet based on the scientific results:

Temporary pharmacopoeia article for pills Asfinol has been submitted to the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" of the Ministry of the Republic of Uzbekistan (letter of the Ministry of Health. №8n-3/280 October 15, 2018, (letter № 29 / 09-4276 of November 4, 2019). As a result, the approval of this pharmacopoeia article will enable the development of Aspinol pills with anticoagulant effects.

Approved the pilot industry for the Asfinol tablet (OPR 64-0269-13-2019). As a result, the approval of this experimental-industry regulation allowed the pharmaceutical industry to expand its range of anticoagulant drugs by replacing foreign drugs.

The structure and volume of dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, a list of used literature and applications. The volume of the dissertation is 105 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LISTOF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Мамасолиева Ш.А., Худойбердиев.М., Комилов Х.М. Асфинол таблеткасининг биосамарадорлигини in vitro тажрибаларида аниқлаш. // Фармацевтика журнали.-№2. -2009.- Б. 60-61. (15.00.00; 24.12.2009 й.; 160/5; №5).

2. Мамасолиева Ш.А., Худойбердиев.М., Камилов Х.М. Разработка состава и способа получения таблеток асфинол // Фармацевтический журнал.- №3. 2009.-С.30-32. (15.00.00; 24.12.2009 й.; 160/5; №5).

3. Mamasolieva Shakhnoza Askarovna, Khudaiberdiev Maruf Aripovich, Aliev Khabibulla Ubaidullaevich. The study on the harmless of the tablet form of the anticoagulant Asphinol in blood // International Journal of Pharmaceutical Research. - 2019.- Vol. 11.- Issue 3. P-1176-1180. (SIF-0,64; №3).

4. Мамасолиева Ш.А., Худойбердиев.М. Изучение стабильности и установление срока годности таблеток асфинол //Инфекция, иммунитет и фармакология. - № 6.-2019.-С.90-94.(15.00.01; №6).

II бўлим (II часть, II part)

5. Мамасолиева Ш.А., Худойбердиев М., Камилов Х.М. Антикоагулянт крови – сафинол // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари” илмий-амалий анжуман материаллари. –Тошкент, 2008.-.Б.426.

6. Камилов Х.М., Мамасолиева Ш.А., Худойбердиев М. Асфинол таблеткаларини тўғридан-тўғри пресслаш усули билан олиш имкониятларини ўрганиш //“Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари” илмий-амалий анжуман материаллари.- Тошкент, 2008.-.Б.144.

7. Х.У.Алиев, Ш.Мамасолиева, Х.М.Камилов, М.А. Худойбердиев. Янги антикоагулянт “Асфинол” таблеткасининг ўткир захарлигини аниқлаш //“Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари” илмий-амалий анжуман материаллари. - Тошкент, 2008.-.Б.427.

8. Мамасолиева Ш.А., Худойбердиев М., Камилов Х.М. Количественный анализ сафинола в таблетках Асфинол 0,3 методом УФ спектрофотометрии //Материалы научно-практической конференции “Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации”.- Ташкент, 2008.-.С.350.

9. Мамасолиева Ш.А., Худойбердиев М., Камилов Х.М. Разработка технологии таблеток антикоагулянта крови на основе сафинола “Фармация: Современное состояние, достижения и перспективы” сборник материалов международной научно-практической конференции.- Алмата, 2010.- С.81.

10. Мамасолиева Ш.А., Худойбердиев М. Изучение антикоагулянтной эффективности асфинола по сравнению с таблеточной формой варфарина //Материалы Республиканской научно практической конференции

“Фармация: наука, образование, инновации и производство (международным участием)”.- Ташкент, 2017.- С..427.

11. Мамасолиева Ш.А., Худайбердиев М.А., Тураев А.С., Салихов Ш.И. Результаты клинических испытаний таблеточной формы антикоагулянта крови асфинола //Сборник тезисов международной конференции “Лекарственные препараты на основе природных соединений”.- Ташкент, 2018.-С.203.

12. Мамасолиева Ш.А., Худойбердиев М., Алиев Х.У. Влияние асфинола и салицилата натрия на агрегационную способность тромбоцитов // “Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар” (халқаро олимлар иштирокидаги республика илмий-амалий анжуман материаллари).-Тошкент, 2019.-Б.420.

Автореферат “Фармацевтика журнали” таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб,
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 нусха. Бюджет № 101.

Гувоҳнома № 10-3719

“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.