

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ЖАЛОЛИДДИНОВА МУАТТАР ШУХРАТ ҚИЗИ

«ОРТОФ-S» ТАБЛЕТКАСИНИ ЯРАТИШНИНГ
ФАРМАКОТЕХНОЛОГИК АСПЕКТЛАРИ

15.00.01 – дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2020

УДК: 615.014.21:615.21:615.453.4:615.453.6

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of the abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD)

Жалолиддинова Муаттар Шухрат қизи

«Ортоф-S» таблеткасини яратишнинг фармакотехнологик аспекти.....3

Жалолиддинова Муаттар Шухрат қизи

Фармакотехнологические аспекты разработки таблеток «Ортоф-S».....21

Jaloliddinova Muattar Shukhrat qizi

Pharmacotechnological aspects of the development of tablets «Ortof-S».....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....42

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ЖАЛОЛИДДИНОВА МУАТТАР ШУХРАТ ҚИЗИ

«ОРТОФ-S» ТАБЛЕТКАСИНИ ЯРАТИШНИНГ
ФАРМАКОТЕХНОЛОГИК АСПЕКТЛАРИ

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 В2020.2.PhD/Far60 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертацияси Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз(резюме)) Илмий кенгаш веб саҳифаси (www.pharmi.uz) ва “ZiyoNet” ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Юнусова Холида Маннановна фармацевтика фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Назарова Зарифа Алимджановна фармацевтика фанлари доктори, профессор Маматханова Мунираҳон Аҳматхон қизи техника фанлари номзоди
Етакчи ташкилот:	Тошкент кимё-технология институти

Диссертация химояси 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 «__»_____куни тарқатилди.
(2020 йил «__»_____даги ____ рақамли реестр баённомаси).

К.С.Ризаев

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

Ё.С.Кариева

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

Ф.Ф.Урманова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутун дунёда ҳар куни 30 млн. дан ортиқ инсонлар ностероид яллиғланишга қарши препаратларни қабул қилади, улардан 40% - 60 ёшдан катталардир. Беморларнинг кўп қисми бу дори воситаларини яхши кўтарадилар, аммо уларнинг бир қаторида гастроэнтерологик ножўя таъсир ривожланиб, баъзида препаратни қабул қилиш тўхтатилишини ҳам талаб қилади. Шунинг учун ножўя таъсир кўрсатмайдиган яллиғланишга қарши ностероид дори препаратлари яратиш фармацевтика соҳасида катта аҳамиятга эга.

Ҳозирги кунда жаҳон миқёсида юқори самарадорликка эга, безарар дори воситаларни ишлаб чиқиш мақсадида оғриқ қолдирувчи препаратларнинг ножўя таъсирини камайтиришга қаратилган тадқиқотларга катта эътибор қаратилмоқда. Бу борада, оғриқ қолдирувчи сифатида ишлатиладиган яллиғланишга қарши ностероид дори воситаларни протон насос ингибиторлари билан биргаликда қўллаб меъда ва ўн икки бармоқли ичак шиллиқ қобиғини ҳимояловчи, трофик ва регенератив жараёнларни рағбатлантирувчи комбинирланган препаратларни яратиш ва ҳар томонлама ўрганиш катта аҳамият касб этади.

Республикамизда бугунги кунда кенг қўламда амалга оширилаётган чора-тадбирлар натижасида фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳолини самарали, безарар ва арзон дори воситалар билан таъминлаш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассасаларини арзон, самарали ҳамда сифатли, дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш...»¹ бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, ножўя таъсирсиз, тиббиёт амалиётида кенг қўлланиши мумкин бўлган дори воситалари технологиясини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётга жорий қилиш долзарб илмий амалий масалалардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони, 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора - тадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

¹Ўзбекистон 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. Ностероид яллиғланишга қарши препаратларни яратиш, мавжудларини технологияларини такомиллаштириш ва тиббиёт амалиётига жорий этиш борасидаги С.М.Маҳкамов, М.У.Усуббаев, У.М.Азизов, Х.К.Джалилов, З.А.Назарова, Х.М.Юнусова, Ё.С.Кариева каби ўзбек олимларининг илмий тадқиқотлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунё миқёсида протон насос ингибиторлари препаратлари ва ностероид яллиғланишга қарши воситаларни ишлаб чиқиш, уларни стандартлаш ва тиббиёт амалиётида қўллаш учун тавсиялар бериш бўйича тадқиқотлар қуйидаги олимлар томонидан олиб борилган: М.И.Щекина, А.Л.Марченко, С.Н.Егорова, А.Л.Верткий, А.Ю.Васильев, Г.П.Вдовина, Т.В.Орлова, В.Н.Куклин, И.В.Стасева, И.В.Маевва б.

Мазкур диссертация иши илк бор ностероид яллиғланишга қарши ва протон насос ингибиторлари асосида комбинирланган препаратларнинг таблетка дори шаклининг технологиясини ишлаб чиқиш, сифат меъёрларини аниқлаш, тиббиёт амалиётида қўллашга тавсия этиш юзасидан олиб борилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Маҳаллий амалиётга жорий этилган генерик дори воситаларини янги такомиллашган технологияларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқот мақсади ностероид яллиғланишга қарши ва протон насос ингибитори комбинацияси асосида янги оғриқ қолдирувчи таблетканинг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

биофаол ингредиентларнинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш ва улар асосида таблетка дори шаклини яратиш мезонларини илмий асослаш;

тавсия этилаётган таблетканинг таъсир этувчи моддаларини миқдорий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш;

тавсия этилаётган таркиб ва технологияда олинган таблеткаларнинг биофармацевтик хусусиятларини *in vitro* ва *in vivo* усулида ўрганиш;

таклиф этилаётган таблеткаларнинг сақланиш шароити ва яроқлилик муддатини белгилаш;

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

Тадқиқот объекти сифатида тиббиёт амалиётида кенг қўлланиладиган яллиғланишга қарши, оғриқ қолдирувчи таъсирга эга - диклофенак натрий ва протон насос ингибитори гуруҳига мансуб - омепразол субстанциялари ва улар асосида олинган таблетка дори шакли танланган.

Тадқиқот предмети - ностероид яллиғланишга қарши ва протон насос ингибиторлари асосида комбинирланган таблетка дори шаклининг таркиби, технологияси ва сифат меъёрларини ишлаб чиқиш, яроқлилик муддатини белгилашдан иборат.

Тадқиқот усуллари. Дастлабки хом ашё ва ёрдамчи моддаларнинг технологик хоссалари физик-кимёвий усуллардан фойдаланиб ўрганилди. Тавсия этилаётган дори турининг миқдорий таҳлили спектрофотометрик усулда; парчаланувчанлиги, эришини аниқлаш «Айланма кажава» асбобида ва лаборатория идентификаторларида амалга оширилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган комбинирланган оғриқ қолдирувчи «Ортоф-S» таблетка таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган;

тавсия қилинаётган «Ортоф-S» таблеткаларининг сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усуллари аниқланган;

олиб борилган биофармацевтик тадқиқотлар асосида «Ортоф-S» таблеткаларининг етарли биосамарадорликка эгаллиги исботланган;

тавсия этилаётган комбинирланган «Ортоф-S» таблеткаларининг сақланиш шароити ва яроқлилик муддатлари белгиланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

оғриқ қолдирувчи хусусиятга эга бўлган комбинирланган «Ортоф-S» таблеткасияратилган;

«Ортоф-S» таблеткалари учун тажриба-саноат регламенти ҳамда меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилик даражаси замонавий физик-кимёвий, биофармацевтик, фармакологик ва статистик усулларидан фойдаланилганлиги, шунингдек, уларни саноат шароитида синовдан ўтказилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти илк бор яллиғланишга қарши «Ортоф-S» комбинирланган таблеткаларининг муайян таркиби ва технологияси ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган маҳаллий яллиғланишга қарши «Ортоф-S» препарати бўйича керакли ҳужжатлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга рўйхатдан ўтказиш учун топширилганлиги ҳамда таклиф этилаётган таблеткаларнинг ишлаб чиқариш технологияси саноат миқёсида синовдан ўтказилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. «Ортоф-S» таблеткасини яратишнинг фармакотехнологик аспектларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Ортоф-S» таблеткалари учун корхона фармакопея мақолалари лойиҳалари ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга рўйхатдан ўтказиш тақдим этилган (2020 йил 04 февралдаги №29/01-35-сон хати, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Мазкур корхона фармакопея мақолаларининг тасдиқланиши яллиғланишга қарши таъсир этувчи дори воситаларини ишлаб чиқариш имконини беради.

«Ортоф-S» таблеткалари учун тажриба-саноат регламентлари «SAMO» МЧЖ билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (ОПР 2072225-11-19). Мазкур, ҳужжатнинг тасдиқланиши натижасида яллиғланишга қарши дори воситаси учун меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқилиши ва рўйхатга олиниши таъминланган.

Ўтказилган клиник олди синовлар натижасида «Ортоф-S» таблеткаларининг специфик фармакологик фаоллиги текширилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада яллиғланишга қарши ишончли фаолликка эга ва безарар дори воситасини ишлаб чиқариш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссияси томонидан фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижалари чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 2 таси ҳорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 116 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Яллиғланишга қарши протон насос ингибиторлари асосида комбинирланган препарат яратишнинг асослари**» деб номланган биринчи бобида ностероид яллиғланишга қарши дори препаратларнинг бугунги кундаги ҳолати ва ишлаб чиқариш истиқболлари, протон насос ингибиторлари асосидаги препаратларнинг

амалиётда қўлланилиши, яллиғланишга қарши комбинирланган препаратларни яратиш муаммолари ҳақидаги адабиётлар таҳлили келтирилган.

Бугунги кунда Ўзбекистон фармацевтика бозорига ностероид яллиғланишга қарши дори препаратларнинг ноҳўя таъсирсиз дори турини ишлаб чиқиш ва жорий этиш долзарб масала эканлиги, шунингдек, яллиғланишга қарши ностероид дори воситаси билан бирга протон насос ингибиторлар, меъда ва ўн икки бармоқли ичак шиллиқ қаватини ҳимояловчи, трофик ва регенератив жараёнларни рағбатлантирувчи препаратларнинг комбинацияси ўрганилган. Ўзбекистонда комбинирланган оғриқ қолдирувчи дори воситаларини яратиш катта аҳамиятга эга эканлиги, уларни ишлаб чиқариш- аҳолини сифатли, биосамадардор дори препаратлари билан таъминлашнинг асосларидан бири эканлиги, дори препаратларининг ноҳўя таъсирларсиз янги шакллари яратиш ва маълум бўлган дори воситаларини биофармацевтик нуқтаи назардан яхшилашни илмий асослаб яратилиши лозимлиги ёритилган.

Диссертациянинг иккинчи боби «**Материаллар ва таҳлил усуллари**» деб номланиб, қўлланилган дастлабки хом ашёлар ва ёрдамчи моддалар таснифи, қўлланилган асбоб ва ускуналар ҳамда тавсия этилаётган «Ортоф-S» таблеткасининг миқдорий таҳлил усуллари келтирилган.

Диссертациянинг учинчи боби «**Ўзбекистон Республикаси фармацевтик бозоридаги оғриқ қолдирувчи препаратларнинг таҳлили**» деб номланиб, тадқиқот учун танлаб олинган ингредиентлар асосидаги дори препаратларни таҳлиliga бағишланган. Изланишларда Ўзбекистон фармацевтика бозорида сирка кислотаси ҳосиласи бўлган оғриқ қолдирувчи дори препаратларининг таҳлили, маҳаллий фармацевтика бозоридаги диклофенак натрий сақлаган препаратларининг қиёсий таҳлили, шунингдек ҳорижий фармацевтик корхоналар томонидан ишлаб чиқарилган диклофенак натрий асосидаги препаратларнинг таҳлили ўтказилган. Тадқиқотларни олиб боришда дори препаратлар ҳақидаги расмий манбалардан олинган маълумотлар (Ўзбекистон Республикасида қайд этилган дори воситалари ва тиббий буюмлар Давлат Реестри 2015-2019йй.), дори-дармонлар ассортименти маркетинг тадқиқотлари натижалари (таснифланиши, тизимли таҳлил, тавсифловчи статистик маълумотлар), «Анкета-сўровнома» усули ҳамда «Drug-audit» статистик маълумотлар базасидан фойдаланилди. Тадқиқотларимизда 2015-2019 йиллардаги Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорида асосий таъсир этувчи моддаси диклофенак натрий бўлган препаратларнинг дори шакли бўйича умумлаштирилган таҳлилини олиб бордик. Шунингдек, ушбу препаратларнинг таблетка, капсула, шамча, суспензия, ампула, суртма, гель ва инъекция дори шакллариининг халқаро номлари бўйича ассортимент таҳлили ўтказилди. Бунда ушбу дорини қуйидаги кетма-кетликда жойлаштириш мумкин: эритмалар (29%), таблеткалар (24%), шамчалар (19%), гель (13%), суртма (5%), капсула (4%), томчи (3%), суспензия (2%) ва ампулалар (1%). Кейинги тадқиқотлар диклофенак натрий асосидаги препаратларнинг маҳаллий ишлаб чиқарувчилар бўйича кесимини ўрганишга қаратилди.

Олинган натижаларидан келиб чиқиб, Ўзбекистон Республикасида асосан эритмалар ишлаб чиқарилиши ва сотилиши бўйича бошқа дори шакллариغا нисбатан олдинги ўринларни эгаллайди ва ишлаб чиқарувчилар бўйича «Torimed Pharm» лидерликни сақламоқда. Маҳаллий фармацевтика бозорида бу кўрсаткич бўйича иккинчи ўрини «UzGermed Pharm» корхонаси эгаллаб турибди. Ундан кейинги ўринларни суртма ва шамча дори шакллари («Torimed Pharm»), шунингдек таблетка дори шакли («АТМ Pharm») эгаллаган бўлиб, бу дори препаратлари ички бозорни таъминлаш билан бир қаторда экспорт қилиниш имконияти борлигини кўрсатди.

Диклофенак асосидаги маҳаллий ва ҳорижий ишлаб чиқарувчилар томонидан ишлаб чиқилган ва республика фармацевтик бозорда ўз ўрнига эга препаратлар таҳлили шуни кўрсатдики, дори шаклларининг ассортимент тури бўйича таҳлили лидерликни Ҳиндистон (23), Ўзбекистон (17), Россия (12) ва бошқа давлатлардан келтирилган дори шакллари сақлаб келмоқда. Дори препаратларининг ассортимент миқдори бўйича эса биринчи ўринларни Россия (2096584) ва Ҳиндистон (1772829) эгаллаб тургани кузатилди.

Ҳорижий давлатлардан келтирилган препаратларнинг дори шакли бўйича эритмалар (инъекцион) лидерликни сақлаб турибди (31%), кейинги ўринларни шамча (19%), гель (19%) ва таблетка (17%) дори турлари эгаллаб келмоқда. Энг кам миқдорда томчи ва капсула дори шакллари кўринишида ишлаб чиқилгани кузатилди.

Кейинги босқич тадқиқотларда маҳаллий фармацевтика бозоридаги ҳорижий давлатлардан келтирилган диклофенак асосидаги комбинирланган препаратларнинг қиёсий таҳлили ўрганилди. Диклофенак асосидаги препаратлар бўйича лидерликни сақлаб турган Ҳиндистоннинг етакчи компаниялари томонидан асосан диклофенак ва парацетамол асосидаги кўп компонентли препаратларнинг дори шакллари ишлаб чиқариши кузатилди ва кейинги босқич кузатишлар уларнинг қайси компанияларга тегишли эканини ўрганишга бағишланди. Истеъмолчиларни анкета сўров қилиб ижтимоий-демографик портрети тузилди.

Истеъмолчилар асосан Тошкент шаҳрида яшовчи, олий маълумотли 53-74 ёшли аёллардан иборат бўлиб, улардан 78% диклофенак асосидаги дори препаратларни доимий равишда қабул қиладилар ва ундан сўнг ўзларини яхши ҳис этадилар. 59% истеъмолчи таблеткаларни, 28% - капсулаларни, ҳамда 25% суртмаларни муайян дори шакли деб ҳисоблашларини айтишган. Шунингдек, энг кўп қўлланилаётган диклофенак натрийнинг ошқозон-ичак тизимида кўрсатадиган ножўя таъсирини йўқотиш, яъни уни бошқа фармакологик гуруҳ дори воситалари билан комбинациясини яратиш ва уларнинг дори шакллари такомиллаштириш долзарб масала эканлиги кузатилди.

Диссертациянинг тўртинчи боби **«Оғриқ қолдирувчи комбинирланган препарат яратиш борасидаги тадқиқотлар»** деб номланиб, «Ортоф-S» комбинирланган таблеткаларини таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишнинг илмий асосларини ўрганиш ҳамда тавсия этилаётган препаратнинг сифатини аниқлаш борасидаги тадқиқотлар натижалари келтирилган. Тадқиқотларда бугунги кунда фармация саноатида

кенг қўлланилаётган қуйидаги ёрдамчи моддалардан ва уларнинг турли композициясидан фойдаланилди: глюкоза, лактоза, картошка крахмали, микрокристаллик целлюлоза (МКЦ), кальций карбонати, аэросил, кальций стеарат, поливинилпироллидон (ПВП), магний стеарат, стеарин кислотаси кабилар.

Мақсадга эришиш учун юқорида келтирилган ёрдамчи моддаларни алоҳида ва композицияларда қўллаб 20 дан ортиқ таркиб тайёрланди ва ўрганилди.

1-жадвалда бир-бирига яқин кўрсаткичларни намоён қилган 5 та таркиб келтирилди.

1-жадвал

**«Ортоф-S» таблеткасини тўғридан-тўғри пресслаш усулида
таблетка олиш учун тавсия этилаётган таркиблар**

Ингредиентлар	Таркиб рақами ва ингредиентлар миқдори, г				
	1	2	3	4	5
Диклофенак натрий	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Омепразол	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Глюкоза		0,167			0,1
Лактоза	0,17		0,15	0,07	
Аэросил		0,003			
Картошка крахмали		0,057		0,1	
Маккажўхори крахмали	0,057				
МКЦ			0,077	0,047	0,067
ПВП				0,01	0,06
Кальций стеарати				0,003	
Стеарин кислотаси		0,003			0,003
Магний стеарати	0,003		0,003		
Ўртача оғирлиги	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

Таблетка дори турлари массаси ижобий технологик хоссаларга эга бўлиши керак, бу эса тайёр маҳсулотнинг керакли сифат кўрсаткичларига эришишга имконият беради.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, бу дори турларини яратишда субстанциялар заррачаларининг ўлчамлари, технологик хоссаларидан фракцион таркиб, сочилма зичлиги, сочилувчанлиги, табиий оғиш бурчаги, зичланиш коэффициенти, прессланувчанлик, қолдиқ намлик каби хоссалари ўрганилди.

Тадқиқот натижалари 2-жадвалда келтирилди.

Олинган натижаларига кўра, диклофенак натрий субстанцияси заррачаларининг 29,45 - 37,31% -2000+1000 ва -1000+500 мкм фракцияда эканлиги кузатилди.

Шунингдек, тадқиқот натижалари диклофенак натрий субстанциясининг негатив сочилувчанлик хусусиятли эканлигини кўрсатиб

($6,1 \cdot 10^{-3}$ кг/с), зичланиш коэффициенти (2,4) бўйича ижобий кўрсаткичларни намоён этди. Бу кўрсаткичлар эса ўз навбатида диклофенак натрийдан дори шакллари яратишда ёрдамчи моддалар қўллаш зарурлигини кўрсатади.

2-жадвал

Диклофенак натрий ва омепразол субстанцияларининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар	
		Диклофенак натрий	Омепразол
Ташқи кўриниши	Қуролланмаган кўз билан	Оч қаймоқ - сарғиш-оқ рангли кристалл кукун	Оқ ёки оқ-сарғиш рангли кристалл кукун
Фракцион таркиб:	мкм, %		
+2000		8,12	9,05
-2000+1000		29,45	30,41
-1000+500		37,31	38,26
-500+250		19,47	17,25
-250		5,65	5,03
Сочилувчанлик	10^{-3} кг/с	6,1	3,4
Табиий оғиш бурчаги	Градус	37	34
Сочилма зичлик	кг/м ³	595	599
Зичланиш коэффициенти		2,4	2,6
Прессланувчанлик	Н	78	82
Қолдиқ намлик	%	2,9	3,2

Омепразол субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари кўрсатиши бўйича текширилаётган субстанция заррачаларининг кўпроқ қисми, яъни 30,41-38,26% -2000+1000 ва -1000+500 мкм фракцияда тўғри келади. Тадқиқот натижалари омепразол субстанциясининг негатив табиий оғиш бурчаги ва сочилувчанлик хусусиятига эга эканлигини, бошқа ўрганилган кўрсаткичлари эса ижобий эканлигини намоён этди. Бу кўрсаткичлар эса ўз навбатида омепразолдан дори шакллари яратишда ёрдамчи моддалар қўллаш зарурлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, диклофенак натрий ва омепразол субстанцияларини технологик хоссаларини ўрганиш натижалари ёрдамчи моддалар қўшмасдан бу субстанциялардан таблетка дори тури олиб бўлмаслигини кўрсатди.

Тадқиқотларда бугунги кунда фармация саноатида кенг қўлланилаётган технологик жараёнлардан тўғридан-тўғри пресслаш усулида таблетка олишга қарор қилинди. Тўғридан-тўғри пресслаш йўли билан тавсия этилаётган таркибларда олинган «Ортоф-S» таблеткалари уларнинг сифатига қўйган талабларига жавоб бермади.

Тўғридан-тўғри пресслаб олинган таблеткаларнинг талаб даражасида эмаслиги кейинги тадқиқотларни нам донадорлаш усулидан фойдаланишга асос бўлди. Намлаш учуш тозаланган сув, шакар шарбати, турли

концентрациядаги этил спирти - 40, 50, 70% ва 2-10% картошка крахмали эритмаларидан фойдаланилди.

Олинган натижалар 3-жадвалда келтирилди.

3-жадвал

Тавсия этилаётган таркибларда нам донадорлаб олинган таблетка массаларининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

т/ №	Ингредиентлар	Ўрганилган кўрсаткичлар			
		Сочилма зичлик, кг/м ³	Табиий оғиш бурчаги, градус	Зичланиш	Прессланув- чанлик
				Коэффициентлари	
1	Диклофенак натрий Омепразол Глюкоза ПВП Стеарин кислотаси	598	38	2,5	35,4
2	Диклофенак натрий Омепразол Лактоза Маккажўхори крахмали Магний стеарати	602	40	2,7	38,1
3	Диклофенак натрий Омепразол Глюкоза Аэросил Стеарин кислотаси	615	39	2,3	38,5
4	Диклофенак натрий Омепразол Лактоза Магний стеарати	592	41	2,4	37,9
5	Диклофенак натрий Омепразол Лактоза ПВП МКЦ Картошка крахмали Кальций стеарати	605	37	2,2	36,4

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

Шу билан бирга, сочилма зичлик 605 кг/м³, сочилувчанлик $6,0 \cdot 10^{-3}$ кг/с, табиий тушиш бурчаги 37 градус, прессланувчанлик коэффициенти 36,4, зичланиш коэффициенти 2,2 га тенглиги кузатилди ва улар субстанцияга

нисбатан ижобий хосса намоён эткани исботланди.

Кейинги тадқиқотларимиз юқорида келтирилган таркиблар бўйича тайёрланган таблеткалар сифат кўрсаткичларини ўрганишга бағишланди. Сифат кўрсаткичлардан таблетканинг ташқи кўриниши, синишга бўлган қаттиқлиги, ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги, парчаланиши кабилар ўрганилди.

Олинган натижалар 4-жадвалда келтирилди.

4-жадвал

Нам донадорлаш усулида олинган «Ортоф-S» таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

т/ №	Ингредиентлар	Ташқи кўриниши	Синишга бўлган қаттиқлик, Н	Парчала- ниш, дақ.	Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, %
1	Диклофенак натрий Омепразол Глюкоза ПВП Стеарин кислотаси	Оқ рангли, четлари бутун таблеткалар	65,0±0,05	17±0,02	97,5±0,03
2	Диклофенак натрий Омепразол Лактоза Маккажўхори крахмали Магний стеарати	Оқ рангли, четлари бутун таблеткалар	26,2±0,04	15±0,05	72,3±0,03
3	Диклофенак натрий Омепразол Глюкоза Аэросил Стеарин кислотаси	Оқ рангли, четлари бутун таблеткалар	30,2±0,03	14±0,01	76,2±0,02
4	Диклофенак натрий Омепразол Лактоза Магний стеарати	Оқ рангли, четлари бутун таблеткалар	54,7±0,05	13±0,03	62,7±0,02
5	Диклофенак натрий Омепразол Лактоза ПВП МКЦ Картошка крахмали Кальций стеарати	Оқ рангли, четлари бутун таблеткалар	53,0±0,04	10±0,04	98,1±0,03

Ўрганилган сифат кўрсаткичлари натижаларидан қуйидагилар кузатилди: №2, №3, №4 таркиблар бўйича олинган таблеткаларнинг XI ДФ си талабларига синишга бўлган қаттиқлиги, парчаланиши бўйича, №1 таркиб билан олинган таблеткаларнинг эса фақат парчаланиш кўрсаткичлари бўйича талабга жавоб бермади, №5 таркибда олинган таблеткалар барча талабларга тўла жавоб берди.

Олинган натижалардан келиб чиқиб кейинги тадқиқотлар №5 таркиб бўйича ўтказилди. №5 таркиб билан олинган таблеткалар синишга бўлган қаттиқлиги 67 Н, парчаланиши 9 дақиқа ва ишқаланишга бўлган қаттиқлиги 98,79% эканлиги аниқланди. Бунда намловчи модда сифатида 5% крахмал эритмасидан фойдаланилди.

Тажирибаларда №5 таркиб билан нам донадорлаш усулида олинган таблеткалар XI ДФ си талабларига тўлиқ жавоб беришлиги аниқланди.

Қуйида (5-жадвал) танлаб олинган №5 таркиб бўйича нам донадорлаб олинган таблетка массасининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари келтирилди ва уларнинг талаб даражасида эканлиги кузатилди.

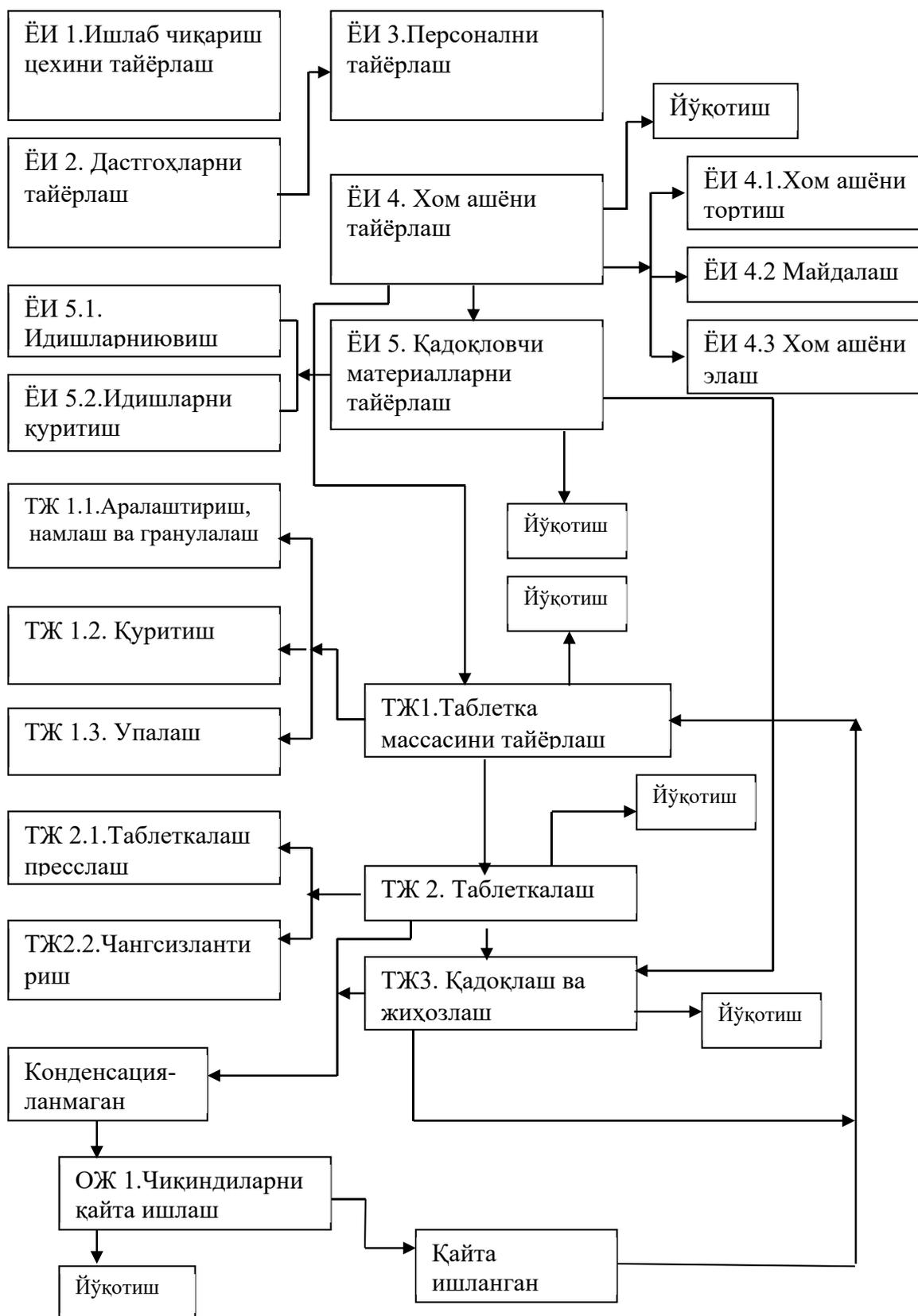
5-жадвал

**Нам донадорлаш усулида олинган «Ортоф-S» таблеткаси пресслана-
диган массасининг технологик хоссаларини
ўрганиш натижалари**

Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар
Ташқи кўриниши	Қуролланмаган кўз билан	Бир хил оқ ёки оч крем рангли, ҳидсиз гранулалар
Фракцион таркиб:	мкм, %	
+2000		9,14
-2000+1000		29,45
-1000+500		36,29
-500+250		19,41
-250		5,71
Сочилувчанлик	10 ⁻³ кг/с	6,0
Табиий тушиш бурчаги	Градус	36
Сочилма зичлик	кг/м ³	595
Прессланувчанлик	Н	38
Прессланиш коэффициенти		1,23
Зичланиш коэффициенти		2,5
Қолдиқ намлик	%	3,5

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқот натижасида «Ортоф-S» таблеткалари учун муайян таркиб ва технология танлаб олинди. Қуйида келтирилган схематик кўриниш корхона шароитида олишга мўлжалланган бўлиб меъёрий ҳужжатларда ўз аксини топади.

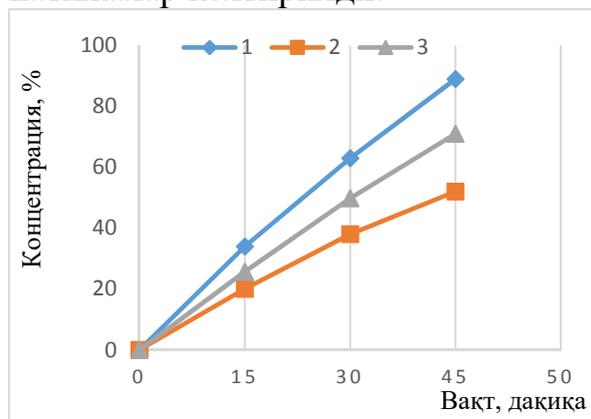
1-расмда тавсия этаётган «Ортоф-S» таблеткаларини олиш схемаси келтирилди.



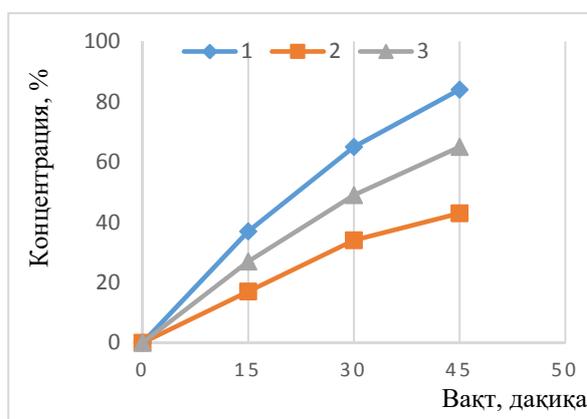
1-расм. «Ортоф-S» таблеткаларини олишнинг технологик жараёни схемаси

Диссертациянинг бешинчи боби «Тавсия этилаётган препаратнинг биосамардорлигини, турғунлигини ва сақлаш шароитини ўрганиш борасидаги тадқиқотлар» деб номланиб «Ортоф-S» таблеткасини биосамардорлигини *in vitro* ва *in vivo* усулида аниқлаш ва сақлаш шароитини

ва яроқлилик муддатини белгилаш бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари келтирилди. 2- а ва -б расмларда эритувчи муҳитнинг рН кўрсаткичи «Ортоф-S» таблеткаларини эришига таъсири ўрганилган натижалар келтирилди.



а



б

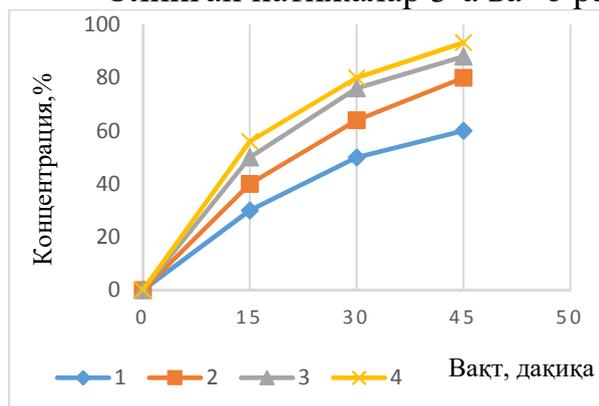
2-расм.Эритувчи муҳитининг «Ортоф-S» таблеткалари таркибидаги диклофенак натрий (а) ва омепразол (б) ни эрувчанлигига таъсири

- 1-нейтрал муҳит (тозаланган сув)
- 2-кислотали муҳит (0,1 моль/лНСl эритмаси)
- 3-ишқорий муҳит (0,1 моль/л NaOH эритмаси)

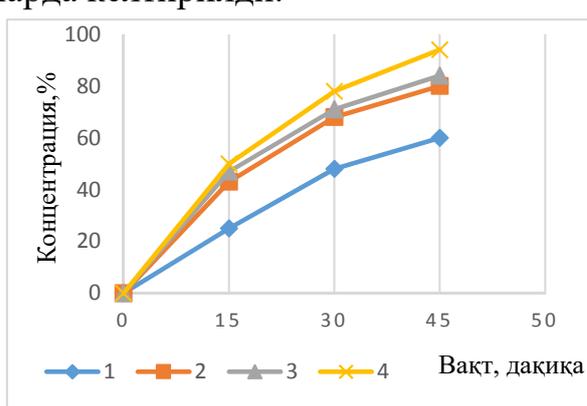
Тадқиқотлар натижасида эритувчи муҳит қилиб «Ортоф-S» таблеткалари учун тозаланган сув белгиланди. Тажрибаларда эритувчи муҳит ҳажми 1000 мл ни ташкил этди.

Кейинги босқич тадқиқотларда «Эрувчанлик тести» ни ишлаб чиқишда кажаванинг мўътадил айланиш тезлигини аниқлаш борасидаги изланишлар олиб борилди. Тадқиқотларда кажаванинг айланиш тезлиги 50, 100, 150, 200 ай/дақ. тезликларда олиб борилди.

Олинган натижалар 3-а ва -б расмларда келтирилди.



а



б

3-расм. «Ортоф-S» таблеткаларидан диклофенак натрий (а) ва омепразол (б) ни ажралиб чиқишига кажаванинг айланиш тезлигини таъсири

- 1-кажава айланиш тезлиги 50 ай/дақ.
- 2-кажава айланиш тезлиги 100 ай/дақ.
- 3-кажава айланиш тезлиги 150 ай/дақ.
- 4-кажава айланиш тезлиги 200 ай/дақ.

Келтирилган чизмалардан кўришиб турибдики, «Ортоф-S» таблеткаларидан фаол модданинг ажралиб чиқиши кажаванинг турли айланиш тезликларига боғлиқ бўлган ҳолда интенсив ортириб борди. Натижаларга асосан, 100 ай/дақ. кажава айланиш тезлигида таъсир этувчи моддалар миқдори 45 дақиқа ичида 80% ни ташкил этди, бу кўрсаткич XI ДФ талабларига мос келади.

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, тайёр маҳсулот сифатини биофармацевтик нуқтаи назардан баҳолаш учун кажава айланиш тезлиги 100 ай/дақ. таклиф этилди. Эритма ҳажми 1000 мл, муҳити эса тозаланган сув деб олинди ва меъёрий ҳужжатларда ўз аксини топди.

«Ортоф-S» таблеткаси биосамарадорлигини *in vivo* усулида ўрганишда унинг яллиғланишга қарши таъсири ўрганилди.

Яллиғланишга қарши таъсирини аниқлаш мақсадида каламушлар оёқ кафтларига гистаминли шиш ҳосил қилиш усулидан фойдаланилди. Тадқиқотларда ҳар иккала жинс бўйича масса оғирлиги 200-220 г бўлган 18 та оқ каламушлар олинди ва гистаминли шиш ҳосил қилинди. Бунда ҳар бир каламушнинг нормадаги оёқ кафтлари ҳажми уч маротаба ўлчанди ва ўртача ўлчами намуна деб белгиланди. Тадқиқотлар учун каламушлар 6 тадан қилиб учта гуруҳга бўлинди:

- 1 гуруҳ - назорат гуруҳидаги хайвонларга 0,1 мл 0,1 % гистамин эритмаси юборилди;
- 2 гуруҳ - тажриба гуруҳидаги хайвонларга – Россиянинг МЧЖ “Озон” фирмаси томонидан ишлаб чиқарилган «Диклофенак натрия» -50 мг таблеткаси эритмаси ва 0,1 мл 0,1% гистамин эритмаси юборилди;
- 3 гуруҳ - тажриба гуруҳидаги хайвонларга - тавсия этилаётган «Ортоф-S» таблеткаси эритмаси ва 0,1 мл 0,1% гистамин эритмаси юборилди.

Кучли яллиғланишни 0,1 мл 0.1% гистамин эритмасини субплантар (тавон тагига, орқа кафтларининг 1-ва 2- бармоқчалар орасига) юбориш билан чақирилди. Солиштирма эритмалар 400мг/кг дозада гистамин эритмаси юборилгунча юборилди. Яллиғланиш реакцияси борлигини кафтлар ўлчамини плетизмометрда (диаметри 24 мм бўлган букланган чиқарувчи сувли камера) ўлчаб 1,3 ва 5 соат давомида яллиғланиш баҳолаб борилди.

Яллиғланишга қарши таъсир (ЯҚТ) куйидаги формула орқали ҳисобланди:

$$\text{ЯҚТ} = (V_x - V_n / V_n) \times 100$$

бу ерда,

V_x – тажриба гуруҳидаги кафтлар ҳажми;

V_n – назорат гуруҳидаги кафтлар ҳажми.

Олинган натижалар вариацион статистика методи орқали ўрганилди.

Ўзаро солиштирилаётган препаратларнинг яллиғланишга қарши таъсирини ўрганиш натижалари назорат гуруҳда гистамин эритмаси юборилгандан намуна кафтларига нисбатан бир соат кейин 68% га катталашганини, беш соат давомида бу кўрсаткич 85% га кўтарилганини

кўрсатди.

Олинган натижалар 6-жадвалда келтирилди.

6-жадвал

Яллиғланишга қарши «Ортоф-S» таблеткалари ва Россиянинг «Озон» МЧЖ да ишлаб чиқарилган «Диклофенак натрий» таблеткаларининг биофаоллигини қиёсий ўрганиш натижалари

Гуруҳлар	Кафтларнинг ҳажми катталашуви, мл Яллиғланишга қарши фаоллиги, %			
	Намуна	1 соатдан сўнг	3 соатдан сўнг	5 соатдан сўнг
Назорат	0,87±0,04	1,47±0,10	1,55±0,04	1,61±0,04
«Диклофенак натрий» МЧЖ «Озон», Россия	0,85±0,02	1,24±0,02 15,9	1,18±0,02* 24,1	1,15±0,04* 28,7
«Ортоф-S», Ўзбекистон	0,88±0,03	1,29±0,05 12,8	1,25±0,03* 19,6	1,16±0,0* 28,1

Изоҳ: *- аниқлиги назорат гуруҳи билан солиштирилганда $P < 0,01$

Назорат гуруҳига нисбатан МЧЖ «Озон» фирмасининг тажриба учун олинган «Диклофенак натрий» таблеткасини қабул қилган каламуш оёқлари кафтидаги шиш 1 соатдан кейин 15,9%. 3 соатдан кейин 24,1% ва 5 соатдан кейин эса 28,7% га камайгани кузатилди.

Тавсия қилинаётган «Ортоф-S» таблеткаларини қабул қилган каламуш кафтларида бу кўрсаткичлар мос равишда 12,8%, 19,6% ва 28,1% га тенг бўлди.

Шундай қилиб олиб борилган тадқиқотлар натижасида олинган қиёсий кўрсаткичлар яллиғланишга қарши фаоллиги бўйича «Ортоф-S» ва Россияда ишлаб чиқарилган «Диклофенак натрий» таблеткалари деярли бир хил кўрсаткич намоён қилгани, яъни биоэквивалент эканлигини кўрсатди.

Дори препаратларни ишлаб чиқишнинг яқунловчи босқичи уларнинг турғунлигини ўрганишдан иборат, яъни маълум вақт оралиғида барча хоссаларини, жумладан биосамадардорлигини сақлашини билдиради. Кейинги тадқиқотларимизда турли шароитлар ва омилларнинг таъсирига этилаётган «Ортоф-S» таблетка дори турининг яроқлилик муддатига таъсирини ўрганиш борасидаги тажрибалар олиб борилди. Тажрибалар табиий усулда $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ва «Тезлаштирилган эскиртириш» усулларда 60°C ҳароратда олиб борилди. Бунда таблеткалар 4 хил турдаги қадоқ идишларига қадоқланди.

Сақлаш шароитини табиий усулда ўрганиш оддий шароитда қадоқланган таблеткаларни лаборатория жавонлари ва стеллажларда сақлаш йўли билан олиб борилди.

Дастлаб барча қадоқлардаги таблеткалар сифати баҳоланди. Бунда таблеткаларнинг ташқи кўриниши, ўртача оғирлик ва ундан четланиш,

синишга нисбатан қаттиқлиги, ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги, парчаланиши, эрувчанлиги, миқдорий кўрсаткичлари ўрганилди.

Таббий ва «Тезлаштирилган эскиртириш» (11,5 кун = 6 ой) усулларида олиб борилган тадқиқотларда ҳар олти ойда таблеткаларнинг юқоридаги кўрсаткичлари қайта аниқлаб борилди.

Шундай қилиб, танланган таркиб ва таклиф этилаётган технология бўйича тайёрланган «Ортоф-S» таблеткаларининг турғунлиги ўрганилган барча қадоқларда 3 йил деб белгиланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Назарий ва амалий тадқиқотлар асосида Ўзбекистон фармацевтика бозори ўрганилиб, диклофенак асосидаги комбинирланган препаратларнинг асосан ҳориждан келтирилаётганлиги ҳамда истеъмолчилар талабини эътиборга олиб бу препаратларни яратиш ва ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш долзарб эканлиги белгиланди.

2. Диклофенак натрий ва протон насос ингибиторлари субстанцияларининг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш натижасида комбинирланган «Ортоф-S» дори воситасини таркиби ва технологияси таклиф қилинди. Тавсия қилинаётган «Ортоф-S» таблеткаларининг сифат ва миқдор кўрсаткичларини баҳолашнинг амалий жиҳатлари ҳал қилинди.

3. Тавсия этилаётган препаратнинг биофармацевтик хоссалари *in vitro* ва *in vivo* усулида ўрганилиб, унинг биосамарадор эканлиги исботланди. «Ортоф-S» таблеткалари учун «Эриш» тестини ўтказиш шароитлари белгиланди. Ўтказилган клиник олди синовлар натижаларига асосан препарат ошқозон ичак яллиғланишини олдини олиш учун безарар восита сифатида тавсия этилди.

4. Тавсия қилинаётган «Ортоф-S» таблеткалари учун сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддати икки хил усулда аниқланди. Барча сифат кўрсаткичлари бўйича таклиф этилаётган қадоқ идишларида 3 йил мобайнида МХ талабларига жавоб бериши белгиланди.

5. «Ортоф-S» таблеткалари учун корхона фармакопеямақоласи лойиҳаси маҳаллий ишлаб чиқарувчи МЧЖ «SAMO» билан ҳамкорликда тузилиб тиббиёт амалиётида фойдаланишга ва ишлаб чиқаришга 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

ЖАЛОЛИДДИНОВА МУАТТАР ШУХРАТ ҚИЗИ

**ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ
ТАБЛЕТОК «ОРТОФ-S»**

15.00.01 – технология лекарств

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

Ташкент – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.2.PhD/Far60

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный руководитель: **Юнусова Халида Маннановна**
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Назарова Зарифа Алимджановна**
доктор фармацевтических наук, профессор

Маматханова Мунирахон Ахматхон кизи
кандидат технических наук

Ведущая организация: **Ташкентский химико-технологический институт**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 года 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 ____). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2020 года.

(Реестр протокола рассылки № _____ от «__» _____ 2020 г.).

К.С.Ризаев

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

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. Во всем мире ежедневно более 30 млн. людей принимают нестероидные противовоспалительные препараты, из них 40% - старше 60 лет. Большинство пациентов хорошо переносят эти препараты, но у некоторых из них развиваются гастроэнтерологические побочные эффекты, требующие отмены препарата. Поэтому разработка нестероидных противовоспалительных препаратов, не проявляющих побочные эффекты, имеет большое значение для фармацевтической промышленности.

В настоящее время в мире большое внимание уделяется исследованиям, направленным на уменьшение побочных эффектов обезболивающих препаратов с целью разработки высокоэффективных безвредных лекарственных средств. В связи с этим большое значение имеет разработка и комплексное изучение комбинированных препаратов, защищающих слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, стимулирующих трофические и регенеративные процессы, содержащих противовоспалительные нестероидные лекарственные средства, применяемые в качестве анальгетиков, в сочетании с ингибиторами протонного насоса.

В результате широкомасштабных мер, принимаемых сегодня в стране, достигаются определенные результаты в дальнейшем развитии фармацевтической промышленности и обеспечении населения эффективными, безвредными и доступными лекарственными средствами. В четвертой главе Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан определены важные задачи по «дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и лечебно-профилактических предприятий доступными, эффективными лекарственными средствами и медицинскими изделиями...»¹. В связи с этим одной из актуальных научных и практических задач является разработка и внедрение технологии лекарственных средств без побочных эффектов, которые могут широко применяться в медицинской практике.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в указе Президента Республики Узбекистан № УП-5229 от 7 ноября 2017 г «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью», постановлениях №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 развитию производства лекарственных растений на местных предприятиях», а также в других нормативно - правовых документах, принятых в данной сфере.

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

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

Степень изученности проблемы. В области разработки нестероидных противовоспалительных препаратов, совершенствования существующих технологий и внедрение их в медицинскую практику, важное значение имеют научные исследования таких узбекских ученых, как С.М.Махкамов, М.У.Усуббаев, У.М.Азизов, Х.К.Джалилов, З.А.Назарова, Х.М.Юнусова, Ё.С.Кариева.

В мировой практике значимы научные исследования по разработке препаратов ингибиторов протонного насоса и нестероидных противовоспалительных средств, их стандартизации и рекомендациям по применению в медицинской практике, проведенные следующими учеными: М.И.Щекина, А.Л.Марченко, С.Н.Егорова, А.Л.Верткий, А.Ю.Васильев, Г.П.Вдовина, Т.В.Орлова, В.Н.Куклин, И.В.Стасева, И.В.Маев и др.

Данная диссертация является первым научным исследованием по разработке технологии, определению стандартов качества, рекомендациям по применению в медицинской практике таблетированной формы комбинированных препаратов на основе нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов протонного насоса.

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 новых технологий, внедренных в практику генерических лекарственных средств».

Целью исследования является разработка состава и технологии новых обезболивающих таблеток на основе комбинации нестероидного противовоспалительного средства и ингибитора протонного насоса.

Задачи исследования:

изучение физико-химических и технологических свойств биоактивных ингредиентов и научное обоснование критериев создания таблетированной лекарственной формы на их основе;

разработка методов количественного определения действующих веществ в предлагаемых таблетках;

изучение биофармацевтических показателей, полученных по предлагаемому составу и технологии таблеток, методами *in vitro* и *in vivo*;

определение условий хранения и сроков годности предлагаемых таблеток;

подготовка нормативно-технической документации для получения разрешения на производство и применение в медицине предлагаемого лекарственного препарата и предоставление её в Государственное унитарное предприятие «Государственный центр экспертизы и стандартизации

лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз.

Объектом исследования выбраны широко используемый в медицинской практике, обладающий противовоспалительным и обезболивающим действием - диклофенак натрия и относящийся к группе ингибиторов протонного насоса - омепразол, а также полученная на их основе таблетированная лекарственная форма.

Предметом исследования явилась разработка состава, технологий и норм качества, установление сроков годности комбинированной таблетированной лекарственной формы на основе нестероидного противовоспалительного средства и ингибиторов протонного насоса.

Методы исследований. Технологические свойства сырья и вспомогательных материалов изучали с применением физико-химических методов. Количественное определение предлагаемой лекарственной формы проводили спектрофотометрическим методом; распадаемость и растворимость определяли при помощи прибора «Вращающаяся корзинка» и лабораторного идентификатора.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработан состав и технология обезболивающих комбинированных таблеток «Ортоф-S», обладающих противовоспалительным действием;

определены оценка качества и методы стандартизации предлагаемых таблеток «Ортоф-S»;

на основании проведенных биофармацевтических исследований доказана достаточная биоэффективность таблеток «Ортоф-S»;

установлены условия хранения и сроки годности предлагаемых комбинированных таблеток «Ортоф-S».

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны комбинированные таблетки «Ортоф-S», обладающие обезболивающим свойством;

разработаны опытно-промышленный регламент и нормативные документы на таблетки «Ортоф-S».

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных результатов подтверждена использованием физико-химических, биофармацевтических, фармакологических и статистических методов исследования и апробированием разработанных технологий в промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость проведенных исследований подтверждается тем, что впервые разработаны оптимальный состав и технология комбинированных противовоспалительных таблеток «Ортоф-S».

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что необходимые материалы по разработанному отечественному противовоспалительному препарату «Ортоф-S» переданы для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных

средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз, а также в апробировании технологий производства предлагаемых таблеток в промышленных условиях.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по изучению фармакотехнологических аспектов разработки таблеток «Ортоф-S»:

проект фармакопейной статьи предприятия на таблетки «Ортоф-S» передан для регистрации в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз (письмо № 29/01-35 от 4 февраля 2020 года, письмо Министерства здравоохранения №8н-3/280 от 15 октября 2018 года). Утверждение данной фармакопейной статьи предприятия предоставит возможность производства противовоспалительного лекарственного средства;

совместно с ООО «SAMO» разработан и утвержден опытно-промышленный регламент для таблеток «Ортоф-S» (ОПР 2072225-11-19). Утверждение нормативного документа позволит в установленном порядке разработать и зарегистрировать противовоспалительное лекарственное средство;

в результате проведенных доклинических испытаний доказана специфическая фармакологическая активность таблеток «Ортоф-S» (письмо Министерства здравоохранения №8н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате предоставлена возможность производства безопасного лекарственного средства, обладающего достоверной противовоспалительной активностью.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 6 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 16 научных работ, из них 6 научных статей в научных издательствах, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования обоснованных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 4 статьи опубликованы в республиканских и 2 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена степень изученности проблемы, научная новизна и практические результаты исследования, раскрыто научное и

практическое значение полученных результатов, приведены сведения по внедрению результатов исследований в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации названной **«Основы создания комбинированных противовоспалительных препаратов на основе ингибиторов протонного насоса»** приведен анализ литературы по состоянию на сегодняшний день и перспектив производства нестероидных противовоспалительных препаратов, применению в практике препаратов на основе ингибиторов протонного насоса, проблемам создания комбинированных противовоспалительных препаратов.

Показана актуальность на сегодняшний день проблемы производства и внедрения на фармацевтический рынок Узбекистана нестероидных противовоспалительных препаратов в лекарственных формах без побочного действия, также изучена комбинация нестероидного противовоспалительного лекарственного средства с ингибиторами протонного насоса, защищающая слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, стимулирующая трофические и регенеративные процессы.

Освещено, что разработка комбинированных болеутоляющих лекарственных средств в Узбекистане имеет большое значение, их производство – является основой обеспечения населения качественными, биоактивными лекарственными препаратами, необходимость создания новых форм лекарственных препаратов без побочных эффектов и научно-обоснованного совершенствования с биофармацевтической точки зрения известных лекарственных средств.

Вторая глава диссертации названа **«Материалы и методы»**. В ней приведено описание субстанций и использованных вспомогательных веществ, примененных приборов и методов, а также количественный метод анализа предлагаемых таблеток «Ортоф-S».

Третья глава диссертации названная **«Анализ обезболивающих препаратов на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан»** посвящена анализу лекарственных препаратов на основе ингредиентов отобранных для исследований.

Исследования включали анализ болеутоляющих лекарственных препаратов, являющихся производными уксусной кислоты, на фармацевтическом рынке Узбекистана, сравнительный анализ препаратов, содержащих диклофенак натрия на отечественном фармацевтическом рынке, а также анализ препаратов на основе диклофенака натрия, производимых зарубежными фармацевтическими компаниями.

При проведении исследований были использованы данные о лекарственных препаратах, полученные из официальных источников (Государственный Реестр лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, зарегистрированных в Республике Узбекистан за 2015-2019 гг.), результаты маркетинговых исследований ассортимента лекарств (классификация, систематический анализ,

статистические данные), метода «Анкетирования», а также базы статистических данных «Drug-audit».

В исследованиях фармацевтического рынка Республики Узбекистан за 2015-2019 гг. был проведен объединенный анализ лекарственных форм препаратов, основным действующим веществом которых является диклофенак натрия. Был также проведен анализ ассортимента таблетированных, капсулированных, суппозиторных, суспензионных, ампулированных, мазевых, гелевых и инъекционных лекарственных форм этих препаратов по международным названиям. При этом данные препараты можно расположить в следующем порядке: растворы (29%), таблетки (24%), суппозитории (19%), гели (13%), мази (5%), капсулы (4%), капли (3%), суспензии (2%) и ампулы (1%). Следующие исследования были направлены на изучение препаратов диклофенака натрия в разрезе отечественных производителей.

Согласно полученным результатам, в Республике Узбекистан по производству и продажам сравнительно с другими лекарственными формами первенствуют растворы, а среди производителей лидирует «Torimed Pharm». На отечественном фармацевтическом рынке по данному показателю второе место занимает «UzGermed Pharm». Следующие места занимают мазевые и суппозиторные («Torimed Pharm»), а также таблетированные лекарственные формы («ATM Pharm»): показано, что данные препараты не только удовлетворяют потребность внутреннего рынка, но и имеется возможность экспорта.

Анализ препаратов на основе диклофенака, производимых отечественными и зарубежными производителями и занимающих определенное место на фармацевтическом рынке Узбекистана показал, что по ассортименту лекарственных форм лидируют Индия (23), Узбекистан (17), Россия (12) и др. страны. А по количеству ассортимента лекарственных препаратов первые места занимают Россия (2096584) и Индия (1772829).

Среди лекарственных форм препаратов, завезенных их зарубежных стран лидерство удерживают растворы (инъекционные) (31%), следующие места занимают суппозитории (19%), гели (19%) и таблетки (17%). Наименьшее количество было произведено капель и капсулированных лекарственных форм.

На следующих этапах исследований проведен сравнительный анализ комбинированных препаратов на основе диклофенака, завезенных на отечественный фармацевтический рынок из зарубежных стран. Среди препаратов на основе диклофенака лидерство по производству наблюдалось у многокомпонентных препаратов, содержащих в основном диклофенак и парацетамол и производимых ведущими компаниями Индии, дальнейшие исследования были направлены на выявление соответствующих компаний. При помощи анкетирования был составлен социально-демографический портрет потребителя. Потребители в основном представлены женщинами, проживающими в городе Ташкенте, с высшим образованием, 53-74 лет, 78% из них регулярно применяет лекарственные препараты на основе диклофенака

и, согласно, опросу самочувствие после приема улучшается. 59% потребителей считают оптимальной лекарственной формой таблетки, 28% - капсулы и 25% мази. Также было отмечено, что актуальной задачей является уменьшение побочного действия наиболее часто применяемого диклофенака натрия на пищеварительную систему, т.е. разработка комбинаций с лекарственными веществами других фармакологических групп и усовершенствование их лекарственных форм.

В четвертой главе диссертации, названной «Исследования в области создания комбинированного болеутоляющего препарата», приведены результаты исследований в области изучения научных основ разработки состава и технологии комбинированных таблеток «Ортоф-S», а также оценки качества предлагаемого препарата. В исследованиях использованы следующие широко применяемые на сегодняшний день в фармацевтической промышленности вспомогательные вещества и их композиции: глюкоза, лактоза, картофельный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), кальция карбонат, аэросил, кальция стеарат, поливинилпирролидон (ПВП), магния стеарат, стеариновая кислота. Для достижения поставленной цели были приготовлены и изучены более 20 составов с использованием вышеприведенных вспомогательных веществ отдельно и в композициях.

В таблице 1 приведены 5 составов, показавшие близкие показатели.

Таблица 1

**Составы, предложенные для получения таблеток «Ортоф-S»
методом прямого прессования**

Ингредиенты	Номер состава и количество ингредиентов, г				
	1	2	3	4	5
Диклофенак натрия	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Омепразол	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Глюкоза		0,167			0,1
Лактоза	0,17		0,15	0,07	
Аэросил		0,003			
Крахмал картофельный		0,057		0,1	
Крахмал кукурузный	0,057				
МКЦ			0,077	0,047	0,067
ПВП				0,01	0,06
Кальция стеарат				0,003	
Стеариновая кислота		0,003			0,003
Магния стеарат	0,003		0,003		
Средняя масса	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

Масса таблетированных лекарственных форм должна обладать позитивными технологическими свойствами, что является залогом достижения необходимых качественных показателей готовой продукции.

Исходя из вышеизложенного, при создании данной лекарственной формы были изучены такие показатели, как размер частиц субстанции, из технологических – фракционный состав, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, коэффициент прессуемости, прессуемость и остаточная влажность.

Результаты исследований приведены в таблице 2.

Согласно полученным результатам, 29,45 - 37,31 % частиц субстанции диклофенака натрия приходится на фракции - 2000+1000 и -1000+500 мкм.

Также результаты исследований показали, что субстанция диклофенака натрия имеет неудовлетворительную сыпучесть ($6,1 \cdot 10^{-3}$ кг/с), а показатель коэффициента прессуемости был положительным. Данные результаты в свою очередь показывают необходимость введения вспомогательных веществ при создании лекарственных форм диклофенака натрия.

Таблица 2

Результаты изучения технологических свойств субстанций диклофенака натрия и омепразола

Изученные показатели	Единица измерения	Полученные результаты	
		Диклофенак натрия	Омепразол
Внешний вид	Невооруженным глазом	Кристаллический порошок от светлого до светло-желтого цвета	Кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета
Фракционный состав: +2000 -2000+1000 -1000+500 -500+250 -250	мкм, %	8,12 29,45 37,31 19,47 5,65	9,05 30,41 38,26 17,25 5,03
Сыпучесть	10^{-3} кг/с	6,1	3,4
Угол естественного откоса	Градус	37	34
Насыпная плотность	кг/м ³	595	599
Коэффициент прессуемости		2,4	2,6
Прессуемость	Н	78	82
Остаточная влажность	%	2,9	3,2

Результаты изучения технологических свойств субстанции омепразола показали, что основная доля частиц анализируемой субстанции, т.е. 30,41-38,26% приходится на фракции -2000+1000 и -1000+500 мкм. Результаты исследований субстанции омепразола показали неудовлетворительные показатели угла естественного откоса и сыпучести, остальные изучаемые показатели были положительными. Эти данные в свою очередь показывают необходимость использования вспомогательных веществ при создании лекарственных форм омепразола.

Таким образом, результаты изучения технологических свойств субстанций диклофенака натрия и омепразола показали невозможность получения таблетированной лекарственной формы из данных субстанций без добавления вспомогательных веществ.

В исследованиях было решено использовать широко применяемый на сегодняшний день в фармацевтической промышленности процесс получения

таблеток методом прямого прессования. Таблетки «Ортоф-S», полученные по предлагаемым составам методом прямого прессования не отвечали требованиям, предъявляемым к их качеству.

Полученные результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты изучения технологических свойств таблетлируемых масс, полученных по предлагаемым составам методом влажного гранулирования

№	Ингредиенты	Изученные показатели			
		Насыпная плотность, кг/м ³	Угол естественного откоса, градус	Коэффициенты	
				Уплотняемости	Прессуемости
1	Диклофенак натрия Омепразол Глюкоза ПВП Стеариновая кислота	598	38	2,5	35,4
2	Диклофенак натрия Омепразол Лактоза Крахмал кукурузный Стеарат магния	602	40	2,7	38,1
3	Диклофенак натрия Омепразол Глюкоза Аэросил Стеариновая кислота	615	39	2,3	38,5
4	Диклофенак натрия Омепразол Лактоза Стеарат магния	592	41	2,4	37,9
5	Диклофенак натрия Омепразол Лактоза ПВП МКЦ Крахмал картофельный Стеарат кальция	605	37	2,2	36,4

Несоответствие таблеток, полученных методом прямого прессования, требованиям качества явилось основанием для применения в последующих исследованиях метода влажного гранулирования. Для увлажнения были использованы вода очищенная, сахарный сироп, этиловый спирт различной концентрации - 40, 50, 70% и 2-10% растворы картофельного крахмала.

Также, данные таблицы 3 показали, что после грануляции субстанций возрасла сыпучесть (диклофенак натрия), а насыпная плотность увеличилась практически в 2 раза (диклофенак натрия и омепразол). Также показано, что

после грануляции увеличился размер частиц, по результатам они в основном соответствуют фракции -1000+500 мкм.

Также было выявлено, что насыпная плотность была равна 605 кг/м³, сыпучесть - $6,0 \cdot 10^{-3}$ кг/с, угол естественного откоса - 37 градусов, коэффициент прессуемости - 36,4, коэффициент уплотняемости - 2,2, и они являются положительными по сравнению с субстанцией.

Следующие исследования были посвящены изучению качественных показателей таблеток, приготовленных по вышеприведенным составам. Из качественных показателей были изучены внешний вид таблеток, прочность на излом, прочность на истирание, распадаемость.

Полученные результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты изучения качественных показателей таблеток «Ортоф-S», полученных методом влажного гранулирования

№	Ингредиенты	Внешний вид	Прочность на излом, Н	Распадаемость, мин.	Прочность на истирание, %
1	Диклофенак натрия Омепразол Глюкоза ПВП Стеариновая кислота	Таблетки белого цвета с цельными краями	65,0±0,05	17±0,02	97,5±0,03
2	Диклофенак натрия Омепразол Лактоза крахмал Крахмал кукурузный Стеарат магния	Таблетки белого цвета с цельными краями	26,2±0,04	15±0,05	72,3±0,03
3	Диклофенак натрия Омепразол Глюкоза Аэросил Стеариновая кислота	Таблетки белого цвета с цельными краями	30,2±0,03	14±0,01	76,2±0,02
4	Диклофенак натрия Омепразол Лактоза Стеарат магния	Таблетки белого цвета с цельными краями	54,7±0,05	13±0,03	62,7±0,02
5	Диклофенак натрия Омепразол Лактоза ПВП МКЦ Крахмал картофельный Стеарат кальция	Таблетки белого цвета с цельными краями	53,0±0,04	10±0,04	98,1±0,03

Результаты изучения качественных показателей показали, что таблетки, полученные по составам №2, №3, №4 не отвечали требованиям ГФ XI прочности на излом и распадаемость, а таблетки по прописи №1 – только по показателю распадаемости, а таблетки по прописи №5 по всем показателям полностью соответствовали всем требованиям.

На основании полученных результатов дальнейшие исследования проводили с составом №5. Установлено, что прочность на излом таблеток, полученных по составу №5 составила 67 Н, распадаемость 9 минут и прочность на истирание 98,79 %. В данном составе в качестве увлажняющего вещества использован 5 % крахмальный клейстер.

В опытах установлено полное соответствие таблеток по прописи №5, полученных методом влажного гранулирования, требованиям ГФ XI

В таблице 5 приведены результаты изучения технологических показателей таблетированной массы, полученной по предлагаемому составу №5: наблюдалось их соответствие предъявляемым требованиям.

Таблица 5

Результаты изучения технологических свойств прессуемой массы таблеток «Ортоф-S», полученной методом влажного гранулирования

Изученные показатели	Единица измерения	Полученные результаты
Внешний вид	Невооруженным глазом	Однородные гранулы белого или светло-кремового цвета, без запаха
Фракционный состав:	мкм, %	
+2000		9,14
-2000+1000		29,45
-1000+500		36,29
-500+250		19,41
-250		5,71
Сыпучесть	10 ⁻³ кг/с	6,0
Угол естественного откоса	Градус	36
Насыпная плотность	кг/м ³	595
Прессуемость	Н	38
Коэффициент прессуемости		1,23
Коэффициенты уплотнения		2,5
Остаточная влажность	%	3,5

Таким образом, по результатам проведенного исследования подобран оптимальный состав и технология таблеток «Ортоф-S». Приведенная ниже схема предназначена для производства в заводских условиях и отображена в нормативных документах.

На рис.1 приведена схема получения таблеток «Ортоф-S».

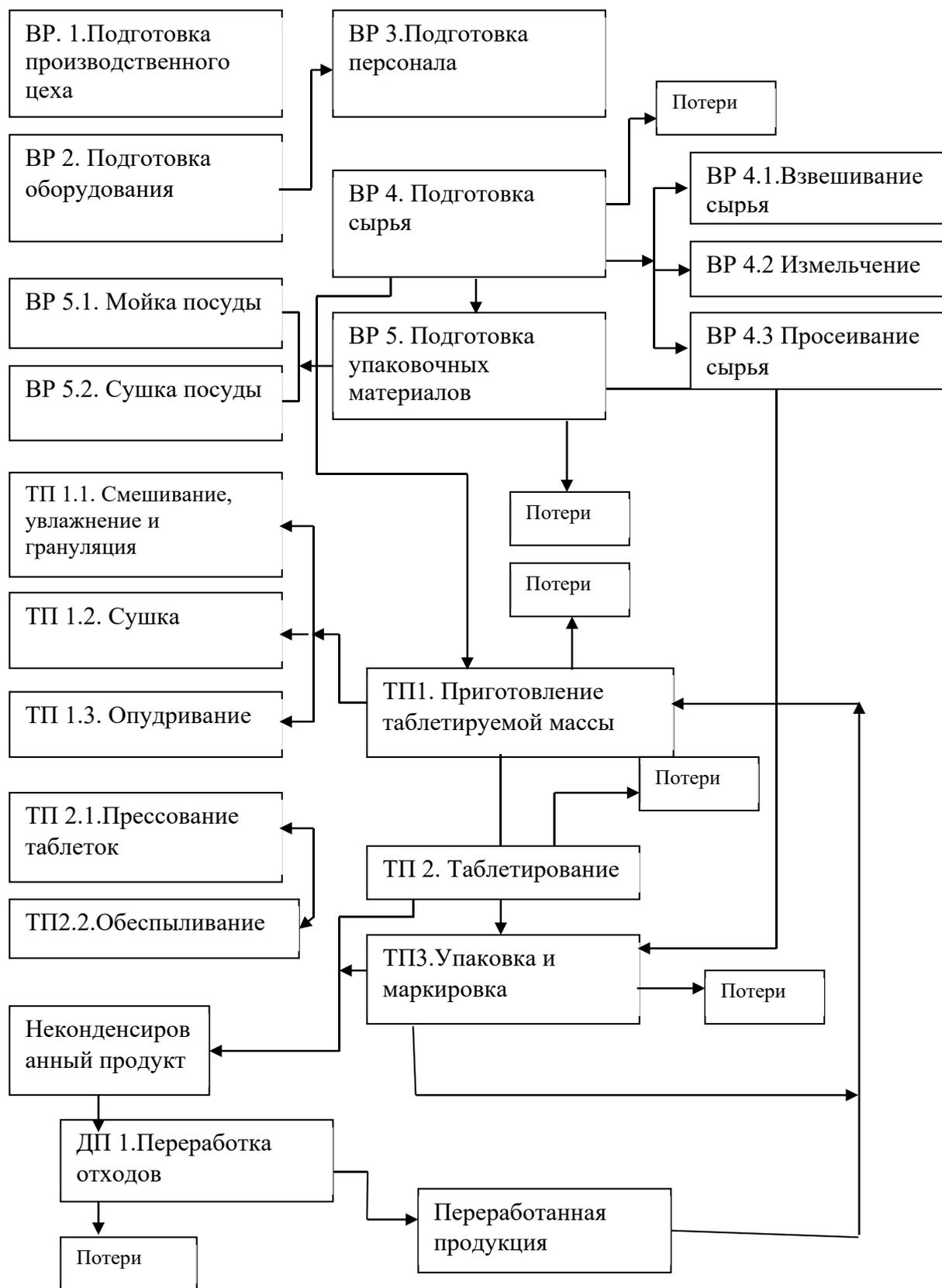


Рис.1. Схема технологического процесса получения таблеток «Ортоф-S»

В пятой главе диссертации, названной «Исследования в области изучения биоактивности, стабильности и условий хранения предлагаемого препарата», приведены результаты изучения биоактивности

таблеток «Ортоф-S» методами *in vitro* и *in vivo*, а также установлению их условий хранения и сроков годности.

На рисунках 2- а и -б приведены результаты изучения значения рН растворяющей среды на растворимость таблеток «Ортоф-S»

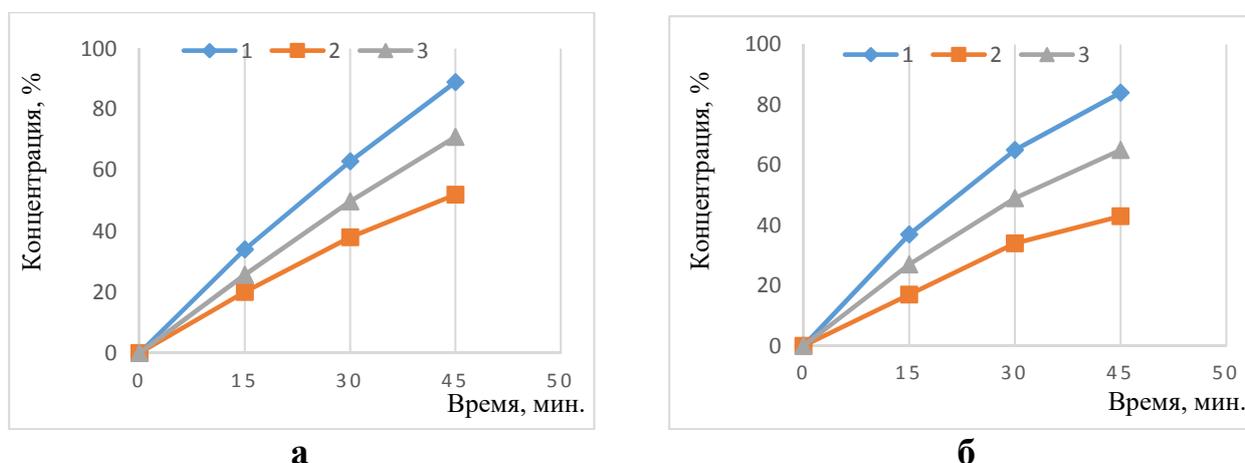


Рис.2. Влияние среды растворения на растворимость диклофенака натрия (а) и омепразола (б), входящих в состав таблеток «Ортоф-S»

1-нейтральная среда (вода очищенная)

2-кислотная среда (0,1 моль/л раствор HCl)

3-щелочная среда (0,1 моль/л раствор NaOH)

По результатам исследований средой растворения для таблеток «Ортоф-S» была выбрана вода очищенная. В экспериментах объем воды очищенной установлен равный 1000 мл.

На следующем этапе исследований с целью разработки теста «Растворение» были проведены исследования в области определения оптимальной скорости вращения корзинки. В исследованиях скорость вращения корзинки составила 50, 100, 150, 200 об/мин.

Полученные результаты приведены на рис. 3-а и -б.

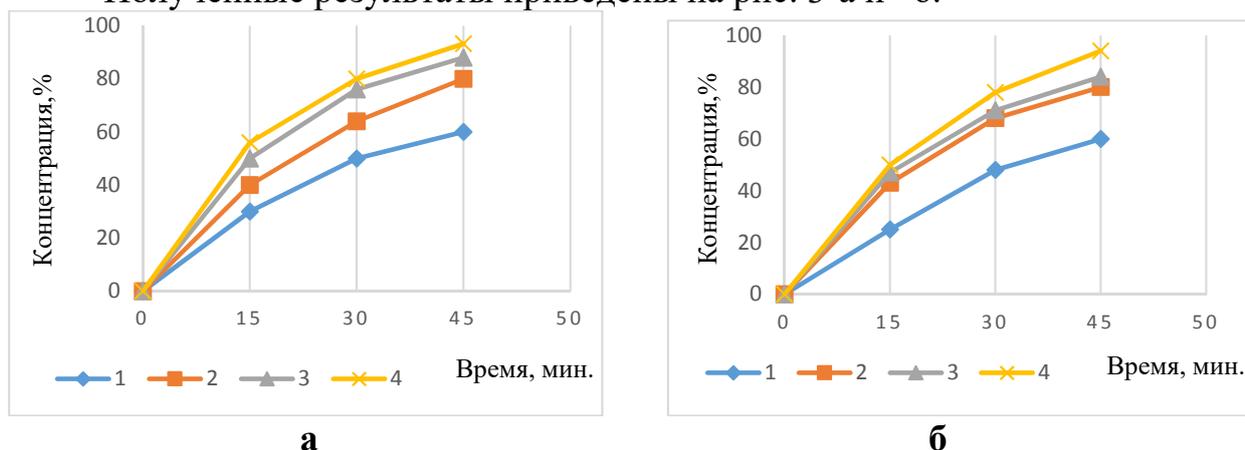


Рис.3. Влияние скорости вращения корзинки на высвобождение диклофенака натрия (а) и омепразола (б) из таблеток «Ортоф-S»

1- скорость вращения корзинки 50 об/мин.

2- скорость вращения корзинки 100 об/мин.

3- скорость вращения корзинки 150 об/мин.

4- скорость вращения корзинки 200 об/мин.

Приведенные графики свидетельствуют о том, что высвобождение активного вещества из таблеток «Ортоф-S» интенсивно возрастала в зависимости от скорости вращения корзинки. Согласно результатам, при скорости вращения корзинки 100 об/мин высвобождение действующего вещества за 45 мин составило 80%, данный показатель соответствует требованиям ГФ XI.

Исходя из вышеизложенного, для оценки готовой продукции с биофармацевтической точки зрения предложена скорость вращения корзинки 100 об/мин. Объем растворяющей среды выбран как 1000 мл, а в качестве самой растворяющей среды – вода очищенная, что нашло свое отображение в нормативных документах. Для изучения биоактивности таблеток «Ортоф-S» методом *in vivo* было изучено их противовоспалительное действие.

С целью изучения противовоспалительного действия был использован метод гистаминового отека лапок крыс. Для исследований были выбраны 18 белых крыс обоего пола массой 200-220 г и у них был вызван гистаминовый отек. При этом объем лапок крыс в норме был измерен 3 раза и среднее значение было принято в качестве исходного. Для исследований крысы были разделены на три группы:

-1 группа – животным контрольной группы был введен 0,1 мл 0,1% раствора гистамина;

-2 группа – животным опытной группы был введен раствор таблеток «Диклофенака натрия» 50 мг, произведенный российской фирмой ООО «Озон» и 0,1 мл 0,1% раствор гистамина;

- 3 группа – животным опытной группы был введен раствор предлагаемых таблеток «Ортоф-S» и 0,1 мл 0,1% раствор гистамина.

Сильное воспаление было вызвано субплантарным введением (между 1-м и 2-м пальцами задней лапки) 0,1 мл 0,1% раствора гистамина. Сравнимые препараты вводили в дозе 400мг/кг до введения гистамина. Выраженность воспалительной реакции оценивали через 1ч, 3ч и 5 часов после индукции воспаления по изменению объёма лапы с помощью плетизмометра – водяной камерой диаметром 24 мм с изогнутой отводящей трубкой.

Противовоспалительный эффект (ПВЭ) вычисляют по формуле:

$$\text{ПВЭ} = (V_{\text{оп}} - V_{\text{к}} / V_{\text{к}}) \times 100, \text{ где}$$

$V_{\text{оп}}$ – объёма лапки в опытной группе;

$V_{\text{к}}$ – объёма лапки в контрольной группе.

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты исследования, полученные при изучении противовоспалительного действия сравниваемых препаратов, показывают, что у крыс контрольной группы объем лапы после введения раствора гистамина через 1 час увеличился на 68%, через 5 часов - на 85% по сравнению с показателем исходного объёма лапы.

Полученные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6

**Результаты сравнительного изучения биоактивности
противовоспалительных таблеток «Ортоф-S» и таблеток «Диклофенака
натрия» производства ООО «Озон», Россия**

Группы	Увеличения массы лапок, мл			
	Противовоспалительный эффект в %			
	Исходная	после 1 часа	после 3 часов	после 5 часов
Контроль	0,87±0,04	1,47±0,10	1,55±0,04	1,61±0,04
«Диклофенак натрия» производства ООО «Озон», Россия	0,85±0,02	1,24±0,02 15,9	1,18±0,02* 24,1	1,15±0,04* 28,7
«Ортоф-S», Узбекистан	0,88±0,03	1,29±0,05 12,8	1,25±0,03* 19,6	1,16±0,02* 28,1

Примечание: *- достоверность различий в сравнение с контролем при $P < 0,01$

По сравнению с контрольной группой отек лапки крыс в группе получавшей таблетки «Диклофенака натрия» производства ООО «Озон», Россия достоверно был меньше через 1 час на 15,9%, через 3 часа – на 24,1% и через 5 часов – на 28,7%.

Данные показатели в размерах лапок животных, получавших таблетки «Ортоф-S» составили соответственно 12,8%, 19,6% и 28,1%.

Таким образом, сравнение результатов противовоспалительной активности препарата «Ортоф-S» с препаратом «Диклофенак натрия» производства ООО «Озон», Россия показывает, что препараты обладают равнозначной противовоспалительной активностью, т.е. они биоэквивалентны.

Завершающей стадией разработки лекарственных препаратов является изучение их стабильности, что означает сохранность всех свойств, в частности биоактивности, в течение определенного времени. В последующих исследованиях были проведены опыты в области изучения влияния различных условий и факторов на срок годности предлагаемой таблетированной лекарственной формы «Ортоф-S». Эксперименты были проведены естественным методом при $22 \pm 2^\circ\text{C}$ и методом «Ускоренного старения» при 60°C . При этом таблетки были упакованы в 4 вида тароупаковочных материалов.

Изучение сроков годности таблеток естественным методом было проведено в обычных условиях путем хранения упакованных таблеток на лабораторных полках и стеллажах.

В первую очередь была проведена оценка качества таблеток во всех видах упаковок. При этом были изучены внешний вид, средняя масса и отклонения от нее, прочность на излом и истирание, распадаемость, растворимость и количественное содержание.

В исследованиях, проведенных естественным методом и методом «Ускоренного старения» (11,5 суток = 6 месяцев), каждые 6 месяцев повторно проверяли вышеприведенные показатели таблеток.

Таким образом, для таблеток «Ортоф-S», полученных по выбранному составу и предлагаемой технологии, во всех изученных видах упаковки установлена стабильность равная 3 годам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основе теоретических и практических исследований был изучен фармацевтический рынок Узбекистана: установлено, что комбинированные лекарственные средства на основе диклофенака в основном импортируются и, принимая во внимание спрос потребителей, актуальным является разработка и локализация производства данных препаратов.

2. В результате изучения физико-химических и технологических свойств субстанций диклофенака натрия и ингибиторов протонного насоса был предложен состав и технология комбинированного препарата «Ортоф-S». Решены практические аспекты оценки качественных и количественных показателей предлагаемых таблеток «Ортоф-S».

3. Путем изучения биофармацевтических свойств предлагаемого препарата методами *in vitro* и *in vivo*, доказана его биоэффективность. Определены условия проведения теста «Растворение» для таблеток «Ортоф-S». На основании результатов доклинических испытаний препарат рекомендован в качестве безвредного средства для предотвращения воспаления желудочно-кишечного тракта.

4. Условия хранения и срок годности предлагаемых таблеток «Ортоф-S» определены двумя методами. Установлено, что в рекомендуемой упаковке в течение 3-х лет все качественные и количественные показатели соответствовали требованиям НД.

5. Проект фармакопейной статьи предприятия для таблеток «Ортоф-S» разработан в сотрудничестве с отечественным производителем ООО «SAMO» и предоставлен в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан для получения разрешения на производство и применение в медицинской практике.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Far.32.01AT
THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE
ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

JALOLIDDINOVA MUATTAR SHUKHRAT QIZI

**PHARMACOTECHNOLOGICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT
OF TABLETS «ORTOF-S»**

15.00.01 – technology of drugs

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

Tashkent – 2020

The subject doctor of philosophy dissertation (PhD) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2020.2.PhD/Far60

Dissertation is carried out at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

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

Scientific adviser: **Yunusova Khalida Mannanovna**
Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

Official opponents: **Nazarova Zarifa Alimdjanovna**
Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

Mamatkhanova Munirakhan Akhmatkhon kizi
Candidate of Technical Sciences

Leading organization: **Tashkent chemical-technological institute**

Defense will take place on «___»_____2020 at ___ at the meeting of scientific council number DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute to address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

Dissertation is available in the Information – resource center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number ___). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation sent out on «___»_____2020.
(mailing report ___ «___»_____2020.).

K.S.Rizaev
Chairman of scientific council on conferment of scientific degree, doctor of medical sciences

E.S.Karieva
Scientific secretary of the scientific council on conferment of scientific degree, doctor of pharmaceutical sciences, professor

F.F.Urmanova
Chairman of scientific seminar at scientific council on conferment of scientific degree, doctor of pharmaceutical sciences, professor

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

The aim of research is to develop the composition and technology of a new analgesic pill based on a combination of non-steroidal anti-inflammatory and proton pump inhibitors.

The object of the research is omeprazole substances and tablet form based on them, which have anti-inflammatory, analgesic effect, widely used in medical practice - diclofenac sodium and belonging to the group of proton pump inhibitors.

Scientific novelty of research in the following:

for the first time developed the composition and technology of a combined analgesic tablet «Ortof-S» with anti-inflammatory effect;

methods of quality control and standardization of the recommended «Ortof-S» tablets have been identified;

on the basis of biopharmaceutical studies, «Ortof-S» tablets have been shown to have sufficient bioavailability;

the storage conditions and shelf life of the recommended combined «Ortof-S» tablets are specified.

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results on the study of pharmacological aspects of the development of tablets «Ortof-S»:

draft Pharmacopoeia articles enterprise on tablets «Ortof-S» passed for the in State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Raw Materials and Medical Equipment" of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (letter № 29/01-35 of 4 February 2020, the letter of the Ministry of health № 8N-3/280 of October 15, 2018). The approval of this Pharmacopoeia article will provide the possibility of producing the anti-inflammatory drug;

together with "SAMO" LLC, the pilot-industrial regulation for «Ortof-S» tablets (OPR 2072225-11-19) was developed and approved. Approval of the regulatory document will allow the development and registration of the anti-inflammatory drug in the prescribed manner;

as a result of preclinical tests, the specific pharmacological activity of «Ortof-S» tablets was proved (letter of the Ministry of health № 8N-3/280 dated October 15, 2018).

As a result, it is possible to produce a safe drug with reliable anti-inflammatory activity.

Structure and volume of dissertation. The thesis consists of an introduction, five chapters of own research, conclusion, bibliography and appendices. The volume of the thesis is 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ
СПИСОКОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Юнусова Х.М., Жалолиддинова М.Ш. «Ортоф-S» таблеткаларини яратиш борасидаги тадқиқотлар // Фармацевтика журнали.-Тошкент.-2018.- №2.- Б.75-79. (15.00.00., №2).

2. Yunusova Kh.M., Jaloliddinova M.Sh. Studying pharmacotechnological aspects and stability of “Ortof-S” tablets // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.-2019.-Vol.-8.-Issue 1.-P. 277-288. (RG=0,13; SJIF Impact Factor 7.421).

3. Жалолиддинова М.Ш., Юнусова Х.М. Маҳаллий фармацевтика бозоридаги ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари ассортиментининг таҳлили //Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси.-Тошкент. - 2019. - №1. - Б.5-8. (15.00.00., №4)

4. Аллаева М.Ж., Юнусова М.С., Юнусова Х.М., Жалолиддинова М.Ш. Исследование биоэквивалентности и биодоступности таблеток на основе диклофенака натрия с ИПН //Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси.-Тошкент.-2019.-№4.-Б.90-94. (15.00.00., №4).

5. Жалолиддинова М.Ш., Юнусова Х.М.Влияния удельного давления прессования на устойчивость комбинированных таблеток «Ортоф-S»// Фармация. -Санкт-Петербург.-2020.-С.514-517 (15.00.00., №8).

6. Юнусова Х.М., Жалолиддинова М.Ш. Ёрдамчи моддаларнинг «Ортоф-S» комбинирланган препаратининг технологик хоссаларига таъсирини ўрганиш //Фармацевтика журнали.-Тошкент.-2020.- №1.- Б.72-77. (15.00.00., №2).

II бўлим (II часть; II part)

7. Жалолиддинова М.Ш., Юнусова Х.М. Изучение условий хранения и сроков годности таблеток «Ортоф-S» //«Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет.-Харковь.-2017.-С.110-111.

8. Жалолиддинова М.Ш., Юнусова Х.М. Метод прямого прессования в технологии таблетирования таблеток «Ортоф-S» // «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет.-Харковь.-2017.- С.112-113.

9. Жалолиддинова М.Ш., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х. Marketing estimation of the positions of assortment of anesthetic medicines derivatives of acetic acid //Topical issues of new drugs development.- Kharkiv.-2017.-P.174-175.

10. Жалолиддинова М.Ш., Юнусова Х.М. Ностероид яллиғланишга қарши дори препаратларини яратиш истикболлари //“Фармация: фан, таълим,

инновация ва ишлаб чиқариш” (Республика илмий-амалий анжумани материаллари).-Тошкент.-2017.-Б.108-110.

11. Жалолитдинова М.Ш., Юнусова Х.М. Конъюнктуры фармацевтического рынка препаратов на основе диклофенака натрия // Научно-практическая конференция с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки».-Пермь.-2018.-С.197-198.

12. Жалолитдинова М.Ш., Юнусова Х.М. Исследования в области разработки «теста растворения» таблеток «Ортоф-S» // Международная научно-практическая дистанционная конференция «Современные достижения фармацевтической технологии».-Харковь.-2018.-С.451-453.

13. Аллаева М.Ж., Юнусова М.С., Юнусова Х.М., Жалолитдинова М.Ш. Исследование острой токсичности таблеток «Ортоф-S» // ЮКМА Вестник, Казахстан. – 2019.-№3(87). Т.IV. -С.84-88.

14. Жалолитдинова М.Ш., Юнусова Х.М. Изучение физико-химических и технологических свойств субстанций таблеток «Ортоф-S» // XX международная научно-практическая конференция «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования».-Москва.-2019.-С.39-43.

15. Жалолитдинова М.Ш., Юнусова Х.М. Маҳаллий фармацевтика бозорида диклофенак натрий асосидаги препаратларнинг конъюктурасини баҳолаш //“Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар” (Ҳалқаро олимлар иштирокидаги республика илмий-амалий анжумани материаллари).-Тошкент.-2019.-Б.145-147.

16. Жалолитдинова М.Ш., Юнусова Х.М. Нам донадорлаб олинган «Ортоф-S» таблеткалари сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари //“Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар” (Ҳалқаро олимлар иштирокидаги республика илмий-амалий анжумани материаллари).-Тошкент.-2019.-Б.302-304.

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: 2,5. Адади 100 нусха. Буюртма № 120.

Гувоҳнома № 10-3719

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

