

**ТОШКЕНТ ВАКЦИНА ВА ЗАРДОБЛАР ИЛМИЙ ТАДҚИҚОТ  
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.09.2022.Far.134.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**МАМАТМУСАЕВА НИЛУФАР ЭРКИНОВНА**

**СИЛГА ҚАРШИ БИОМАЙРИН ПРЕПАРАТИ ҲАМДА ВИРУСГА ҚАРШИ  
ГОССИПОЛ АСОСИДАГИ ДОРИ ПРЕПАРАТЛАРИНИНГ КАПСУЛА  
ДОРИ ШАКЛИНИНГ ТАРКИБИ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ  
ЧИҚИШ**

**15.00.01 – Дори технологияси**

фармацевтика фанлари доктори (DSc)диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ

**Тошкент-2024**

**Фан доктори диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**  
**Contents of dissertation abstract of the Doctor of the Science (DSc)**

**Маматмусаева Нилуфар Эркиновна**

Силга қарши биомайрин препарати ҳамда вирусга қарши госсипол асосидаги дори препаратларининг капсула дори шаклининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш..... 3

**Маматмусаева Нилуфар Эркиновна**

Разработка состава и технологии капсульных лекарственных форм противотуберкулёзного препарата биомайрин и противовирусных препаратов на основе госсипола..... 27

**Mamatmusaeva Nilufar Erkinovna**

Development of the composition and technology of capsule dosage forms of the anti-tuberculosis drug biomairin and antiviral drugs based on gossypol..... 52

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 55

**ТОШКЕНТ ВАКЦИНА ВА ЗАРДОБЛАР ИЛМИЙ ТАДҚИҚОТ  
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.09.2022.Far.134.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**МАМАТМУСАЕВА НИЛУФАР ЭРКИНОВНА**

**СИЛГА ҚАРШИ БИОМАЙРИН ПРЕПАРАТИ ҲАМДА ВИРУСГА ҚАРШИ  
ГОССИПОЛ АСОСИДАГИ ДОРИ ПРЕПАРАТЛАРИНИНГ КАПСУЛА  
ДОРИ ШАКЛИНИНГ ТАРКИБИ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ  
ЧИҚИШ**

**15.00.01 – Дори технологияси**

фармацевтика фанлари доктори (DSc) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ

**Тошкент-2024**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий Аттестация комиссиясида B2021.1.DSc/Far.27 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.toshvziti.uz](http://www.toshvziti.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:** **Сағдуллаев Баходир Тахирович**  
техника фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Олимов Немат Қаюмович**  
фармацевтика фанлари доктори, профессор

**Сотимов Ғайрат Бахтиярович**  
техника фанлари доктори

**Абдижалилова Зилолаҳон Хикматуллаевна**  
фармацевтика фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:** **А.Султонов номидаги Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент вакцина ва зардоблар илмий-тадқиқот институти ҳузуридаги DSc.04/30.09.2022. Far.134.01 рақамли Илмий кенгашининг 2024 йил « \_\_\_\_\_ » соат « \_\_\_\_\_ » даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100084, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Ч.Айтматов кўчаси, 37 уй).

Диссертация билан Тошкент вакцина ва зардоблар илмий-тадқиқот институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ \_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган. (Манзил: 100084, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Ч.Айтматов кўчаси, 37 уй).

Диссертация автореферати 2024 йил « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2024 йил « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ даги рақамли реестр баённомаси)

**Х.М. Камилов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси фарм.ф.д., проф.

**А.А. Ашуров**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш котиби, фарм.ф.н.

**Х.Р. Тўхтаев**

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

## **КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертациясининг аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва аҳамияти.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг<sup>1</sup> маълумотларига кўра, дунёда инсон ўлимининг етакчи сабабларидан бири сил касаллиги (СК) тўққизинчи ўринни эгаллайди ва юқумли касалликлардан ОИВ/ОИТС дан ҳам ўлим ҳолати бўйича олдинги ўринда туради. Бундан ташқари шуни такидлаш керакки, грипп ва бошқа ўткир респиратор вирусли инфекциялар (ЎРВИ) билан зарарланиш ҳолати касалланишнинг юқори даражаси бўлиб, улар ижтимоий аҳамиятга кўра аҳоли саломатлигига катта зарар етказмоқда. Сўнгги йилларда ичак яллиғланиш касалликлари (ИЯК) борган сари ёшарганини кузатиш мумкин. Беморларнинг тахминан 30% да ушбу патологиянинг илк маротаба манифестацияси одатда 18 ёшгача содир бўлади. Шунинг учун мазкур касалликларни даволаш ва олдини олиш мақсадида дори воситаларнинг ассортиментини кенгайтириш, сифат меъёрларини белгилаш, уларнинг самарадорлигини исботловчи фармакотерапевтик тадқиқотларни ўтказиш муҳим аҳамият касб этади.

Дунёда оригинал дори воситалари хусусан сил, грипп ва бошқа ўткир респиратор вирусли инфекциялар ҳамда ичак яллиғланишини даволашга мўлжалланган бир ёки кўп компонентли янги дори воситаларини яратиш ва уларни ишлаб чиқаришга жорий этиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, танлаб олинган биологик фаол субстанцияларнинг физик-кимёвий хоссаларини аниқлаш, сил, грипп ва бошқа ўткир респиратор вирусли инфекциялар, ҳамда ичак яллиғланишини даволовчи дори воситаларининг биосамарадор дори турининг таркиби ва технологияларини, шунингдек, стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш, яратилган дори воситаларининг турғунлигини таъминлаш ва тиббиёт амалиётига жорий этиш бўйича олиб борилаётган тадқиқотларга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда фармацевтика соҳасида олиб борилаётган ислохотлар натижасида силга, вирусларга ва яллиғланишга қарши дори воситаларининг турли дори шакллари ишлаб чиқиш, муайян таркиби ва технологиясини яратиш, уларни стандартлаштириш, ҳамда ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг 22-мақсадида «Фармацевтика саноати маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баравар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80 фоизга етказиш»<sup>2</sup> каби муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада, маҳаллий, юқори самарали биологик фаол субстанциялар асосида мўътадил таркиб ва технологияга эга силга, вирусларга ва яллиғланишга қарши дори воситаларининг капсула дори шакллари ишлаб чиқиш ва уларни маҳаллий фармацевтика корхоналар томонидан ишлаб чиқилишини йўлга қўйиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 ноябрдаги

<sup>1</sup> 2020 йил Сил бўйича глобал ҳисобот [Global tuberculosis report 2020: executive summary]. Резюме.

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

“Фармацевтика саноатини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида” ПФ 5229-сон, 2022 йил 21 январдаги “2022–2026 йилларда республика фармацевтика саноатини ривожлантиришни жадаллаштириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” ПФ 55-сон, 2022 йил 28 январдаги “Янги Ўзбекистоннинг 2022–2026 йилларга мўлжалланган ривожланиш стратегияси тўғрисида” ПФ 60-сон фармонлари, 2018 йил 14 февралдаги “Фармацевтика саноатини ривожлантиришни жадаллаштиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” ПҚ 3532-сон қарори ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

### **Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>.**

Сил касаллигини даволашда қўлланиладиган дори воситалари яратиш борасида молекуляр муҳандислик орқали макромолекуляр терапевтик тизимлар ва дори воситаларини яратишга қаратилган илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий ўқув юртларида, шу жумладан Laboratories of the Medical Researches Council of Ireland (Ирландия), University of Queensland Brisbane (Австралия) лабораторияларида, Цитология ва генетика институтида (Россия), шунингдек, “Ромат” фармацевтика компанияси (Қозоғистон), Шакарим номидаги давлат университети (Қозоғистон), М.В. Ломоносов номидаги Москва давлат университетида (Россия) олиб борилмоқда.

Силга, вирусларга ва яллиғланишга қарши янги дори воситаларини яратишга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: таркибида изониазид сақлаган оксипропилсахаридларнинг ҳосилалари олинган ва уларнинг силга қарши узоқ муддатли таъсирлари аниқланган (Laboratories of the Medical Researches Council of Ireland, Ирландия), изониазид ва парааминосалицил кислотасининг альгинат ва хитозан билан иммобилизацияси натижасида захарлилигининг пасайиши ва аъзода препаратларининг таъсири ортиши аниқланган (University of Queensland Brisbane, Австралия), МестаМидин - nose препаратини буруннинг шиллик қаватига суспензион эритма ҳолида пуркаш орқали аденовирус, ўткир респиратор вирусли инфекциялар, гриппнинг А ва В вирусиди вирулицид таъсири аниқланган (Shionogi and Co. Ltd. Япония; Creativ-Seutical, Франция ва Польша), ЦелАгрип интерферон индукторининг грипп вирусиди эркин радикалларга таъсир механизми генлар гуруҳида олиб борилганда, дори препарати вируснинг репродукциясини тўхтатиши ва иммун тизимнинг вирусга қарши таъсир механизмини тиклашга олиб келиши

<sup>3</sup>[www.elsevier.com](http://www.elsevier.com) / locate/jetpharm, [www.springerlink.com/content](http://www.springerlink.com/content), [www.scopus.com](http://www.scopus.com). манбалар асосида диссертация мавзусига оид хорижий илмий тадқиқотлар кўриб чиқилди

аниқланган.

Дунёда ичак яллиғланишини даволашга мўлжалланган куйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда:  $\alpha$ 4 $\beta$ 7-интегринларининг селектив ингибитори бўлган ичак яллиғланиши ва Крон касаллигида “Ведолизумаб” препаратининг клиник синовларини касалларда ўтказиш; 5-аминосалицилат кислотасининг препаратлари, глюкокортикоидлар, иммуносупрессорларни ичак яллиғланиши касалликларида мажмуавий даволаш жараёнидаги самарасини касалларда ўрганиш; ичак яраси колитида ишлатиладиган 5-аминосалицилат кислотасининг препаратларини минимал дозада касалларда қўллаш орқали ножўя таъсирини камайтириш ҳамда олинган натижалар асосида тайёрланган дори воситаларини тиббиёт амалиётига тадбиқ қилиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ўзбекистон Республикасида сил касаллигини даволашда полисахаридлар алоҳида ўрин эгаллайди. Макромолекуляр даволаш тизимлари яратиш бўйича илмий тадқиқотлар акад. Х. Усмонов, акад. А.С.Тўраев, проф. Ш. Нажимутдинова, проф. Р.К.Рахмонбердиева ва проф. А.А.Саримсаковалар раҳбарлигида олиб борилган. Шунингдек У.А. Арипов, Г. Дисветова, Н. Вичканова, Л. Горюнова, Ш.А. Шомуротов ва бошқалар томонидан тадқиқотлар ўтказилган.

Рометин препаратининг специфик фаоллиги РТФА академиги Ф.И. Ершов раҳбарлигида Н.Ф. Гамалея номидаги ЭВАТИТИ да б.ф.н. А.М. Сайиткулов, шунингдек, ЎЗР ССВ вирусология институтида б.ф.н. А.М. Сайиткулов раҳбарлигида б.ф.н. О.М. Намозов томонидан ўрганилган. Рометин субстанцияси бўйича илмий изланишлар ЎЗР ФА Биоорганик кимё институтида к.ф.д. Х.Л. Зияев томонидан академик А.С. Тўраев раҳбарлигида олиб бориляпти, унинг таблетка дори шакли эса Ш.М. Усуббаева томонидан олинган ва амалиётга жорий этилган. Грипп вирусига қарши янги препаратларни ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар Ўзбекистон, Россия, АҚШ, Европа, Япониянинг бошқа ИТИ, илмий лабораториялари, марказларида жумладан, Creativ-Ceutical (Лондон), Shionogi & Co., Ltd (Япония), Creativ-Ceutical (Польша), Хироцу клиникасида (Япония), Н.И.Пирогова номидаги Россия миллий тадқиқот тиббиёт университетида (Россия), Фтизиопульмонология ва юқумли касалликлар миллий тиббиёт тадқиқот марказида (Россия), Н.В. Склифосовский номидаги клиник тиббиёт институти (Россия), И.М. Сеченов номидаги биринчи Москва давлат тиббиёт университетида (Россия), Полимерлар кимёси ва физикаси институтида (Ўзбекистон) ва Биоорганик кимё институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Госсипол ҳосиласи ҳисобланган *Gossypium L.*- Мегосин илмий манбаларга асосан вирус, бактерия ва ярага қарши фаолликни намоён қилади (А.И. Исмаилов, 1987; Н.Л. Выпова ва бошқ., 1990; К.С. Bushunov, 1995), госсиполнинг ушбу бирикмаси яранинг турли патологик ҳолатларида регенерация жараёнини фаоллаштирувчи ҳисобланади (Р.Г.Ганиева, У.Б.Бакиев, 1982; М.Г.Рябченко ва бошқ., 1983). Мегосин иммунокомпетент хужайралар фаолиятини назорат қилади ва айни пайтда юқори антиоксидант

фаолликка эга препарат ҳисобланади (С.А. Гордиенко, 1995). Шунингдек, ушбу препарат учун интерферонларни юқори индукция қилиш фаоллиги кўрсатилган (Х.А.Асланов ва бошқ., 1988). Ярали колит ва Крон касаллиги бўйича илмий ишланмалар Ўзбекистон, Россия, АҚШ, Европа ИТИ, илмий лабораторияларида, AbbVie (Иллинойс, США), Bristol Myers Squibb компанияларида (Чикаго, АҚШ) ва Биоорганик кимё институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим ёки илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқотлари Биоорганик кимё институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ А11-Т094 “Силга қарши комбинацияланган дори воситаси – Биомайрин” (2012–2014 йй.) ва ФА-А11-Т059 “Силга қарши Биомайрин препаратининг капсула дори шаклини ишлаб чиқиш, клиник синовлар учун рухсат олиш” (2015–2017 йй.) мавзусидаги амалий лойиҳалари ҳамда И-ФА-2017-6-3 “Грипп вирусига қарши янги Рометин препаратини ишлаб чиқаришни ташкил этиш” (2017–2018 йй.), И-ФА-2019-10 “Клиник синовларни ўтказиш ва гриппнинг олдини олиш ва даволаш учун Рометиннинг оригинал препаратини ишлаб чиқаришни ўзлаштириш” (2019–2021 йй.) мавзусидаги инновацион лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** таъсири узайтирилган юқори самарали силга қарши Биомайрин препарати, шунингдек, госсипол асосидаги Рометин ва Мегосин дори воситаларини капсула дори шакллариининг мўътадил таркибини танлаш ва технологияларини ишлаб чиқишдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

Биомайрин, Рометин ва Мегосин субстанцияларининг физик-технологик хоссаларини тадқиқ қилиш;

“Биомайрин” капсулаларининг мўътадил таркибини танлаш, уларнинг технологиясини ишлаб чиқиш, ёрдамчи моддалар ва капсулалаш шароитларининг дори шакли сифатига таъсирини ўрганиш, ҳамда таъсири узайтирилганлик хоссасини аниқлаш;

“Рометин” капсулаларининг мўътадил таркибини танлаш, уларнинг технологиясини ишлаб чиқиш, ёрдамчи моддалар ва капсулалаш шароитларининг дори шакли сифатига таъсирини таҳлил қилиш;

“Мегосин” капсулаларининг мўътадил таркибини танлаш, уларнинг технологиясини ишлаб чиқиш, ёрдамчи моддалар ва капсулалаш шароитларининг дори шакли сифатига таъсирини баҳолаш;

“Биомайрин”, “Рометин”, “Мегосин” капсулалари сифатини баҳолаш усулини ишлаб чиқиш ва унинг фармацевтик таҳлилга яроқлилигини тасдиқлаш;

“Биомайрин”, “Рометин”, “Мегосин” капсулалари учун сифат меъёрлари ва уларни баҳолаш усулларини таклиф қилиш;

“Биомайрин”, “Рометин”, “Мегосин” капсулаларининг турғунлигини аниқлаш ва яроқлилик муддатини белгилаш;

Капсула дори шаклининг биологик фаоллигини ва безарарлигини

ўрганиш;

Ишлаб чиқилган дори воситаларига меъёрий хужжатлар (ВФМ, ТСР) тўпламини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида комбинирланган силга қарши Биомайрин субстанцияси, Рометин ва Мегосин субстанциялари, ёрдамчи моддалар ва таъсири узайтирилган ошқозонда эрувчан “Биомайрин” капсулалари, ошқозонда ва ичакда эрувчан вирусга қарши “Рометин” капсулалари, шунингдек, ярага қарши “Мегосин” капсулалари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** маҳаллий хом ашёлар асосида олинган Биомайрин, Рометин ва Мегосин субстанцияларининг физик-технологик сонли кўрсаткичларини ўрганиш, ошқозонда, ичакда эрувчан капсула дори шаклининг таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш, сифатини баҳолаш, уларнинг физик-технологик хоссаларини ўрганиш, биофармацевтик изланишлар олиб бориш, тегишли меъёрий хужжатлар тўпламини тайёрлаш ва ЎзР ССВ “Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази” давлат муассасасига тақдим этишдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертация ишида юқори самарали суюқлик хромотографияси, спектрофотометрик, фармако-токсикологик, биофармацевтик, микробиологик ҳамда статистик тадқиқот усулларидан, ҳамда замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор Биомайрин дори воситаси субстанциясининг технологик хоссалари тадқиқ этилди, мўътадил таркиб танланди ва капсула кўринишидаги дори шакли ишлаб чиқилган,

мураккаб таркибли силга қарши “Биомайрин” капсула дори шаклининг таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган ҳамда таъсири узайтирилганлик хоссаси тадқиқотлар натижасида аниқланган;

“Рометин” ва “Мегосин” ошқозон ва ичакда эрувчан капсулаларининг таркиби ва технологиялари ишлаб чиқилган;

Биомайрин, Рометин ва Мегосин субстанцияларининг физик-технологик хоссалари ўрганилди ҳамда намлик ва ёруғлик каби физик хоссалар дори препаратларининг сифат кўрсаткичларига салбий таъсир кўрсатиши аниқланган;

таркибида Рометин ва Мегосин дори воситалари сақловчи ошқозон ва ичакда эрувчан капсула дори шакллариининг специфик фаоллиги ва безарарлиги аниқланган;

“Биомайрин”, “Рометин” ва “Мегосин” капсула дори шакллари учун сифат ва миқдорий кўрсаткичларининг турғунлигини таъминловчи сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддатлари аниқланган;

ичак яллиғланишини даволашга мўлжалланган “Мегосин” капсуласининг даволаш самараси клиник олди синовларда “Альтан” ва “Месалазин” дори воситаларидан, ҳамда грипп вирусига қарши “Рометин” капсуласининг даволаш самараси клиник синовларда “Арбидол” ва “Эргоферон” дори воситаларидан қолишмаслиги аниқланган;

“Биомайрин”, “Рометин” ва “Мегосин” капсула дори шакли учун меъёрий

хужжатлар (ВФМ, ТСР) тўплами ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

комбинирланган, таъсири узайтирилган силга қарши “Биомайрин”, грип вирусига қарши “Рометин” ва ичак яраси колитида “Мегосин” капсулаларининг меъёрий хужжатлари ишлаб чиқилган;

“Биомайрин”, “Рометин” ва “Мегосин” капсулаларининг технологиялари апробациядан ўтказилиб, тажриба-саноат ишлаб чиқариш регламентлари тасдиқланган;

“Рометин” ва “Мегосин” ошқозон ва ичакда эрувчан капсулалари таркибидаги биологик фаол моддаларнинг миқдори юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ) усули асосида аниқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқотда олинган натижалар замонавий математик статистик таҳлил усуллари ва физик-кимёвий, технологик, биофармацевтик, структура-механик текширувлар асосида тасдиқланган ҳамда ўтказилган тадқиқотлар тажриба саноат ишлаб чиқариш жараёнида апробация қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларини илмий аҳамияти Рометин, Мегосин ва Биомайрин дори воситаси субстанцияларининг физик-технологик хоссалари ўрганилганлиги, капсула дори шакли учун мўътадил таркиб танланганлиги, олинган натижалар асосида “Биомайрин”, “Рометин”, “Мегосин” дори воситаларининг ошқозон ва ичакда эрувчан капсула дори шаклининг олиниш технологиялари ишлаб чиқилганлиги, препаратлар учун меъёрий хужжатлар тўплами тайёрланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти маҳаллий хомашёлар асосида организмга нојўя таъсири кам ва силга қарши таъсири узайтирилган хоссага эга «Биомайрин» препарати ҳамда грип вирусига қарши “Рометин” ва ичак ярасининг колитида ярани битирувчи таъсирга эга “Мегосин” препаратларининг ошқозонда ва ичакда эрувчан капсула дори шаклининг таркиби ва технологияси ишлаб чиқишга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Маҳаллий хом ашёлар асосида ошқозонда ва ичакда эрувчи “Биомайрин”, “Рометин” ва “Мегосин” капсула дори шакллариининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

силга қарши “Биомайрин” препаратининг меъёрий хужжати ЎзР ССВ “Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлик маркази” давлат муассасаси томонидан рўйхатдан ўтказилган ва тасдиқланган (ВФМ 42Уз-5231-2022 30.11.2022 й.) Натижада, силга қарши дори воситасининг сифатини тўлиқ кафолатлаш имконини яратган;

ЎзР ССВ “Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази” давлат муассасаси томонидан “Биомайрин” капсуласи рўйхатдан ўтганлиги сабабли саноатда ишлаб чиқариш учун рўйхатдан ўтказилганлик тўғрисидаги гувоҳномаси олинган (DV/M 04312.11.22 й. 30 ноябрь 2022 й.). Натижада янги, таъсири узайтирилган, кам заҳарли таъсирга эга силга қарши дори воситасини саноат миқёсида ишлаб чиқариш имконини берган;

“Биомайрин” капсуласининг физик-технологик, кимёвий ва биофармацевтик натижалари FA-A11-T059 “Силга қарши Биомайрин препаратининг капсула дори шаклини ишлаб чиқиш ва клиник синовлар учун рухсат олиш” (2015–2017) илмий-амалий лойиҳасида “Биомайрин” капсуласининг меъёрий ҳужжатларини тайёрлашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 03.10.2023 йилдаги №4/1255-2095-сон маълумотномаси). Натижада, Биомайрин капсуласи учун “Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази” давлат муассасасига меъёрий ҳужжатлар тўпламини тайёрлаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Диссертация ишининг натижалари 10 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 28 илмий ишлар чоп этилган бўлиб, шулардан, Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларида 13 та мақола, жумладан 7 таси республика ва 6 таси хорижий журналларда нашр этилган, 1 та вақтинча фармакопея мақоласи ва 1 та тажриба-саноат регламенти ишлаб чиқилган ва тасдиқланган, 2 та вақтинча фармакопея мақолалари ва 2 та тажриба-саноат регламентлари лойиҳалари ишлаб чиқилган ва тасдиқлаш учун берилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, 5 та боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва илова қисмидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 190 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** олиб борилган илмий тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республикада фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, илмий ва амалий аҳамияти ёритилган, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этиш, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи бобида **“Ўзбекистон Республикасида касалланиш ҳақида умумий маълумот ва силга, вирусга қарши ва яраларни даволовчи воситалар ҳақида умумий маълумотлар”** мамлакатимиз худудлари бўйича сил ва ўткир респиратор вирусли инфекциялар, ошқозон-ичак тизими касалликларини тарқалиш бўйича статистик баҳолаш натижалари, сўнгги беш йил ичида ушбу касалликларни Ўзбекистон Республикасида ўсиш ва камайиш динамикаси тўғрисида умумий маълумотлар келтирилган. Шунингдек, маҳаллий ишлаб чиқарувчи фармацевтик корхоналарнинг силга, вирусга қарши ва ошқозон ярасини даволовчи дори воситаларининг рўйхати, капсула дори шакли технологиясида капсулалаш жараёнига таъсир этувчи омиллар, шунингдек, ёрдамчи

моддаларнинг капсула дори шаклининг таркиб ва технологиясини ишлаб чиқишдаги муҳим ўрни ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг иккинчи боби “Тадқиқот материаллари ва усуллари”да тадқиқот объектлари Биомайрин, Рометин ва Мегосин субстанцияларининг физик, кимёвий хоссалари, субстанция ва тайёр дори шаклининг физик-технологик кўрсаткичлари, қаттиқ дори шаклини олишда фойдаланилган ёрдамчи моддаларнинг тавсифи, капсула дори шаклининг сифатини назорат қилишда тадқиқот усуллари келтирилган.

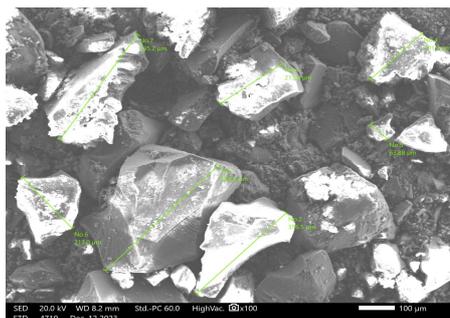
Диссертациянинг учинчи боби “Биомайрин”, “Рометин” ва “Мегосин” капсула дори шакллариининг технологиясини ишлаб чиқиш” бўйича тадқиқотлар, олинган дори шакллариининг физик-технологик кўрсаткичларини аниқлаш, шунингдек, “Рометин” ва “Мегосин” капсула дори шакллариининг таркиби ва технологиясини мўътадиллаштириш натижалари берилган.

ЎзР ФА акад. О.С. Содиқов номидаги Биоорганика кимё институти ходимлари Ш.А. Шомуратов, О.Р. Ахмедов ва А.С. Тўраевларнинг тадқиқот ишида Биомайрин препарати таркибидаги таъсир этувчи моддаларининг мўътадил нисбати қуйидагича бўлганлиги маълум қилинган:

|                          |                 |
|--------------------------|-----------------|
| Изониазид субстанцияси   | - 15,0 мг ± 3%; |
| Рифампицин субстанцияси  | - 17,0 мг ± 3%; |
| Этамбутол субстанцияси   | - 15,0 мг ± 3%; |
| Полигалактурон кислотаси | - 53,0 мг.      |

Даволаш дозасини таъминлаш учун препаратнинг суткалик дозаси юқоридаги моддалар аралашмаси таркибида камида 600 мг бўлиши кераклиги тажрибавий аниқланган. Шунинг учун изониазид субстанцияси 90,0 мг, ± 3%; рифампицин – 102,0 мг, ± 3%; этамбутол – 90,0 мг, ± 3%; полигалактурон кислотаси – 318,0 мг ни ташкил этди.

Илк олиб борилган тажрибалар серияси натижасида Биомайрин субстанциясининг технологик хоссалари талаб даражасида эмаслиги сабабли, субстанциянинг ўзи ёрдамчи моддалар иштирокисиз тайёр дори шаклини олиш учун яроқли эмаслиги аниқланди. Субстанция заррачаларининг шакли ва ўлчами олинадиган дори препаратининг технологик хусусиятларига таъсир этиши мумкинлигини ҳисобга олган ҳолда субстанция заррачаларининг шакли объектив катталиги 10x100/0.22 бўлган JEOL JSM-IT200 русумли электрон микроскопда ўрганилди (1-расм).



**1-расм. Биомайрин субстанциясининг микроскопияси**

Тадқиқот ўрганилаётган субстанциянинг заррачалари кўп қиррали ва сферик шаклга эга эканлигини аниқлашга имкон берди.

Субстанциянинг технологик хоссасини яхшилаш ва ножўя таъсирларни камайтириш мақсадида турли хил антифрикцион моддаларнинг капсула массаси технологик хоссаларига таъсири ўрганилди (кальций стеарат, стеарин кислотаси, картошка крахмали, тальк, аэросил 200 ва ПЭО-4000 полиэтилен оксид).

1-жадвалда Биомайрин субстанциясига турли нисбатда антифрикцион моддалар қўшилиши натижасида олинган энг истиқболли капсула массаси намуналарининг миқдорий таркиби кўрсатилган.

**1 жадвал**

**“Биомайрин” капсула массаси намуналари**

| Капсула массасининг таркибий қисми, мг | Капсула массасининг таркиби, мг |       |       |       |       |       |       |
|--|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|  | 1                               | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     |
| Биомайрин субстанцияси                 | 600                             | 600   | 600   | 600   | 600   | 600   | 600   |
| Крахмал                                | -                               | -     | -     | -     | -     | 12,0  | -     |
| Тальк                                  | 6,0                             | -     | -     | -     | -     | 9,0   | -     |
| Кальций стеарат                        | -                               | -     | -     | 6,0   | 12,0  | -     | -     |
| Аэросил 200                            | -                               | 6,0   | -     | -     | -     | -     | -     |
| ПЭО-4000                               | -                               | -     | 18,0  | -     | -     | -     | -     |
| Стеарин кислота                        | -                               | -     | -     | -     | -     | -     | 6,0   |
| Умум. масса, мг                        | 606,0                           | 606,0 | 618,0 | 606,0 | 612,0 | 621,0 | 606,0 |

*\*Ёрдамчи моддаларнинг миқдорий таркиби дастлабки тажрибалар серияси асосида танланган.*

2-жадвалда “Биомайрин” капсула массасининг антифрикцион моддалар билан турли нисбатлардаги тажрибавий намуналарининг технологик кўрсаткичлари келтирилган.

**2-жадвал**

**“Биомайрин” капсула массаси намуналарининг технологик хоссаларини тадқиқот натижалари**

| №  | Аниқланган кўрсаткичлар                                | Намуна |       |       |       |       |       |       |
|----|--|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|    |  | 1      | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     |
| 1. | Сочилувчан зичлик (эркин жойланган), кг/м <sup>3</sup> | 687    | 685   | 675   | 690   | 695   | 670   | 689   |
| 2. | Сочилувчан зичлик (зичлаштирилган), кг/м <sup>3</sup>  | 865    | 850   | 830   | 886   | 893   | 871   | 884   |
| 3. | Табиий оғиш бурчаги, градус                            | 37-39  | 37-39 | 38-40 | 31-32 | 31-32 | 36-37 | 31-32 |
| 4. | Сочилувчанлик (вибрация билан), г/с                    | 3,5    | 3,9   | 3,4   | 5,3   | 5,4   | 4,3   | 5,3   |
| 5. | Сочилувчанлик (вибрациясиз), г/с                       | 2,6    | 3,2   | 2,9   | 3,4   | 3,6   | 3,2   | 3,4   |
| 8. | Қолдиқ намлик, %                                       | 4,8    | 4,7   | 4,7   | 4,7   | 4,8   | 4,8   | 4,9   |

Олинган тадқиқот натижаларидан (2-жадвал), антифрикцион моддаларнинг таркибга киритилиши олинган намуналарнинг сочилувчан зичлик ва сочилувчанлик кўрсаткичларининг ортишига, табиий оғиш бурчагини камайишига олиб келди, бу эса капсула массасининг технологик хоссаларининг сезиларли даражада яхшиланганлигини кўрсатди.

Субстанция таркибига киритилиши бўйича ўзининг самарадорлик даражасига кўра антифрикцион моддалар қуйидаги кетма-кетликда жойлаштирилди: кальций стеарат/стеарин кислотаси - крахмал – аэросил 200 - полиэтиленоксид-4000 – крахмал ва тальк аралашмаси.

Тажрибалар асосида ўрганилган таркиблар ичида энг мўътадил таркиблар сифатида 4, 5 ва 7 намуналар танлаб олинди. Намуналарни олиш мобайнида кальций стеарат (4 ва 5- намуналар) ва стеарин кислотасидан фойдаланилди (7 - намуна).

Адабиётлардан маълумки, стеарин кислотанинг тузлари стеарин кислотасининг ўзига нисбатан анча турғун бўлиши келтирилган. Шу сабабли танлов кальций стеарат деб белгиланди.

4 ва 5- намуналарнинг кўрсаткичлари катта фарқланмади, лекин 5-намунани олиш учун икки баравар кўп миқдорда кальций стеарат ишлатилади. Шунинг учун антифрикцион моддасини асосиз кўп миқдорда таркибга киритилишини олдини олиш мақсадида, шунингдек тажрибалар асосида олинган натижаларга кўра, таркибда антифрикцион модданинг ортиши тайёр дори воситасининг парчаланishi кўрсаткичига салбий таъсир кўрсатади, мўътадил антифрикцион модда сифатида кальций стеарат умумий массага нисбатан 1% миқдорида танлаб олинди.

Шу билан “Биомайрин” капсула массаси учун мўътадил таркиби қуйидагича деб белгиланди:

Биомайрин – 600,0 мг

Кальций стеарат – 6,0 мг

Кейинги босқич тажрибаларимизда қаттиқ желатин капсулаларининг ўлчами танланди. Капсулани танланган таркибли капсула массаси билан тўлдириш учун 606 мг капсула массаси ва сочилувчан зичлик кўрсаткичидан (886,0 кг/м<sup>3</sup>) фойдаланган ҳолда, капсуланинг ўртача сифими аниқланди (3-жадвал).

### 3-жадвал

#### “Биомайрин” капсула массаси аралашмаси учун капсула ўлчами ва ҳажмини аниқлаш натижалари

| Капсула рақами                            |   | 5     | 4     | 3     | 2     | 1     | 0    | 00   | 000  |
|---|---|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|
| Капсуланинг ўртача ҳажми, см <sup>3</sup> |   | 0,13  | 0,21  | 0,30  | 0,37  | 0,5   | 0,68 | 0,95 | 1,37 |
| Биомайрин айри                            | 600 мг ни эгалловчи ҳажм, %               | > 100 | > 100 | > 100 | > 100 | > 100 | 88,2 | 63,1 | 43,8 |
|   | Эркин ҳажм, %                             | -     | -     | -     | -     | -     | 11,8 | 36,9 | 56,2 |
| Биомайрин препарати                       | 606 мг даволовчи дозани эгалловчи ҳажм, % | > 100 | > 100 | > 100 | > 100 | > 100 | 89,1 | 63,7 | 44,2 |
|   | эркин ҳажм, %                             | -     | -     | -     | -     | -     | 10,9 | 36,3 | 55,8 |

Изоҳ: «-» - аниқланмаган кўрсаткич.

Сўнг “Биомайрин” капсула массаси HD-100 (Хитой) капсулани тўлдирувчи машинада №0 рақамли ошқозонда эрувчан капсулаларга тўлдирилди.

“Рометин” ва “Мегосин” дори шакллариининг таркиби учун ёрдамчи моддаларни танлашда тажрибаларни математик режалаштиришнинг 4x4 ва 3x3 лотин квадратлари усулларидадан фойдаланилди. Бу режалаштириш усули хомашё сарфини камайтиради ва тадқиқот вақтини ҳам тежайди.

Рометин субстанциясига антифрикцион моддалар сифатида қуйидаги сирпантирувчи ёрдамчи моддалар қўшилди – аэросил 200, крахмал, тальк ва бентонит, мойловчи моддалар сифатида қуйидагилардан фойдаланилди – стеарин кислотаси, кальций стеарат, магний стеарат ва полиэтиленоксид (ПЭО-4000) (4-жадвал).

#### 4-жадвал

### “Рометин” капсуласини тўлдириш жараёнига таъсир этувчи омилларнинг тавсифи

| Дара-жалар | Омиллар                                   |                            |                        |
|------------|---|----------------------------|------------------------|
|            | Намликни боғловчи тўлдирувчи моддалар (А) | Сирпантирувчи моддалар (В) | Мойловчи моддалар (С)  |
| 1          | Лактоза моногидрат (a1)                   | Крахмал (в1)               | Стеарин кислотаси (c1) |
| 2          | МКЦ -102 (a2)                             | Аэросил200(в2)             | Кальций стеарат(c2)    |
| 3          | Крахмал (a3)                              | Тальк (в3)                 | Магний стеарат(c3)     |
| 4          | Полидекстроза(a4)                         | Бентонит (в4)              | ПЭО-4000 (c4)          |

#### 5-жадвал

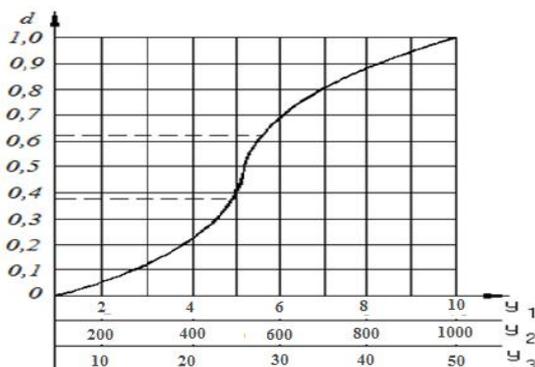
### Тажрибани режалаштириш матрицаси ва “Рометин” капсуласининг технологиясини мўтадиллаштириш тадқиқот натижалари

| Тажриба рақами | Омиллар              |                      |                      | Мўтадиллаштириш мезонлари                |   |                                 |  |
|----------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|---|---------------------------------|--|
|                | А                    | В                    | С                    | Сочилувчанлик $Y_1, 10^{-3} \text{кг/с}$ | Сочилувчан зичлик. $Y_2, \text{кг/м}^3$ | Эрувчанлик $Y_3, \text{мкг/мл}$ | Капсула массасининг қолдиқ намлиги $Y_4, \%$ |
| 1              | a <sub>1</sub>       | b <sub>1</sub>       | c <sub>1</sub>       | 4,3                                      | 371                                     | 26                              | 4,8±1,50                                     |
| <b>2</b>       | <b>a<sub>1</sub></b> | <b>b<sub>2</sub></b> | <b>c<sub>2</sub></b> | <b>7,0</b>                               | <b>902</b>                              | <b>29</b>                       | <b>3,7±1,34</b>                              |
| 3              | a <sub>1</sub>       | b <sub>3</sub>       | c <sub>3</sub>       | 4,8                                      | 419                                     | 22                              | 5,0±1,03                                     |
| 4              | a <sub>1</sub>       | b <sub>4</sub>       | c <sub>4</sub>       | 3,9                                      | 329                                     | 31                              | 5,3±1,09                                     |
| 5              | a <sub>2</sub>       | b <sub>2</sub>       | c <sub>2</sub>       | 3,9                                      | 330                                     | 31                              | 4,5±1,05                                     |
| 6              | a <sub>2</sub>       | b <sub>2</sub>       | c <sub>1</sub>       | 4,1                                      | 351                                     | 29                              | 4,3±1,12                                     |
| 7              | a <sub>2</sub>       | b <sub>3</sub>       | c <sub>4</sub>       | 4,6                                      | 402                                     | 24                              | 4,0±1,22                                     |
| 8              | a <sub>2</sub>       | b <sub>4</sub>       | c <sub>3</sub>       | 3,7                                      | 310                                     | 33                              | 4,9±1,29                                     |
| 9              | a <sub>3</sub>       | b <sub>1</sub>       | c <sub>3</sub>       | 5,3                                      | 470                                     | 15                              | 4,7±1,02                                     |
| 10             | a <sub>3</sub>       | b <sub>2</sub>       | c <sub>4</sub>       | 4,6                                      | 401                                     | 24                              | 4,0±1,50                                     |
| 11             | a <sub>3</sub>       | b <sub>3</sub>       | c <sub>1</sub>       | 4,9                                      | 432                                     | 21                              | 5,0±1,34                                     |
| 12             | a <sub>3</sub>       | b <sub>4</sub>       | c <sub>2</sub>       | 4,5                                      | 390                                     | 25                              | 5,0±1,03                                     |
| 13             | a <sub>4</sub>       | b <sub>1</sub>       | c <sub>4</sub>       | 4,2                                      | 359                                     | 28                              | 5,3±1,09                                     |
| 14             | a <sub>4</sub>       | b <sub>2</sub>       | c <sub>3</sub>       | 5,0                                      | 441                                     | 19                              | 4,5±1,05                                     |
| 15             | a <sub>4</sub>       | b <sub>3</sub>       | c <sub>2</sub>       | 4,3                                      | 370                                     | 26                              | 4,3±1,18                                     |
| 16             | a <sub>4</sub>       | b <sub>4</sub>       | c <sub>1</sub>       | 4,6                                      | 399                                     | 24                              | 4,0±1,29                                     |

Математик режалаштиришнинг 4x4 лотин квадратлари бўйича ўрганилган ҳар бир омил 4 та ўзгариш даражасида қайта такрорланмас кузатувлар асосида текширилди (5-жадвал). Ушбу омилларнинг аҳамиятини текшириш учун тадқиқот режасига мувофиқ 16 та тажриба ўтказилди ва

мўтадиллаштириш мезонларига мувофиқ танланган ёрдамчи моддаларнинг аҳамияти аниқланди, улар қуйидаги тартибда жойлаштирилди:

тўлдирувчилар–  $a_1 > a_3 > a_4 > a_2$ ; сирпантирувчи моддалар –  $b_2 > b_3 > b_1 > b_4$ ; мойловчи моддалар–  $c_2 > c_4 > c_1 > c_3$ . Олиб борилган тадқиқотлар натижасида Рометин субстанциясининг капсулалаш жараёнини ижобийлигини таъминлаш мақсадида қуйидаги ёрдамчи моддалар танланди: лактоза (тўлдирувчи –  $a_1$ ); аэросил (сирпантирувчи модда–  $b_2$ ); кальций стеарат (мойловчи модда– $c_2$ ).



**2-расм. Мувофиқлик функцияси шкаласи**

Сўнгра капсула массасининг физик-технологик хоссалари ўрганилди. “Рометин” капсула массасини технологик хоссаларининг натижалари 6-жадвалда келтирилган.

**6-жадвал**

**Рометин субстанцияси ва капсула массасининг технологик кўрсаткичларини аниқлаш натижалари**

| №   | Аниқланган кўрсаткичлар                                 | Олинган натижалар                           |   |
|-----|---|---|---|
|     |   | Рометин субстанцияси                        | “Рометин” капсула массаси                   |
| 1.  | Капсула массасининг ташқи кўриниши                      | Тўқ сарғишдан оч жигар ранггача аморф кукун | Тўқ сарғишдан оч жигар ранггача аморф кукун |
| 2.  | Фракцион таркиб мкм, %:                                 |   |   |
|     | + 500   | -   | -   |
|     | - 500 + 300   | 11,9  | 10,9  |
|     | - 300 + 200   | 24,9  | 25,9  |
|     | - 200 + 150   | 12,4  | 19,8  |
|     | - 150 + 100   | 22,7  | 17,0  |
|     | - 100   | 19,5  | 16,5  |
| 3.  | Сочилувчан зичлик (эркин жойланган), кг/м <sup>3</sup>  | 450,0±1,75                                  | 732±2,63                                    |
| 4.  | Сочилувчан зичлик (зичланиш билан), кг/м <sup>3</sup>   | 587,0±2,07                                  | 902,0±2,07                                  |
| 5.  | Сочилувчанлик, 10 <sup>-3</sup> кг/с                    | 0,82±0,83                                   | 7,0±0,5                                     |
| 6.  | Табийий оғиш бурчаги, градус                            | 42,8±1,2                                    | 32,4±0,1                                    |
| 7.  | Қолдиқ намлик, %,                                       | 7,0±0,5                                     | 6,0±0,5                                     |
| 8.  | Капсуланинг ташқи кўриниши                              |   | Пушти- оқ рангли желатин капсулалари        |
| 9.  | Капсуланинг ўртача массаси ва ундан четланиш, гр (±10%) | -   | 0,169 до 0,227                              |
| 10. | Парчаланиш, дақ. (20 дақиқагача)                        | -   | 18±0,15                                     |
| 11. | Эрувчанлик, дақ. (75% кам бўлмаган ҳолда)               | -   | 89±5,0                                      |

“Рометин” капсула массасининг мўътадил таркиби:

Рометин – 100,0 мг

Лактоза моногидрат -100,0 мг

Кальций стеарат – 2,0 мг

Аэросил 200– 2,0 мг

Сўнг тажрибалар асосида “Рометин” қаттиқ желатин капсулаларининг ўлчами танланди. Капсулани танланган таркибли капсула массаси билан тўлдириш учун 204 мг капсула массаси ва сочилувчан зичлик кўрсаткичидан ( $902,0 \text{ кг/м}^3$ ) фойдаланган ҳолда, капсуланинг ўртача сиғими аниқланди.

Рометин капсула массаси HD-100 (Хитой) капсулани тўлдирувчи машинага жойлаштирилди ва №1 рақамли ошқозонда ва ичакда эрувчан капсулаларга тўлдирилди.

Тадқиқотимизнинг кейинги қисми Мегосин субстанциясининг дори шаклини таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш. Математик режалаштиришнинг уч омили 3x3 лотин квадратларидан фойдаланилган ҳолда, ўрганилган ҳар бир оми 3 та ўзгариш даражасида қайта такрорланмас кузатувлар асосида текширилди.

Мўътадиллаштириш мезонларининг омиллари сифатида қуйидагилардан фойдаланилди: – намлик, % ( $Y_1$ ); парчаланиш, с ( $Y_2$ ); “Мегосин” капсуласининг эрувчанлиги, % ( $Y_3$ ) (7-жадвал).

7-жадвал

**“Мегосин” капсуласининг сифат кўрсаткичларига таъсир этувчи омилларнинг тавсифи**

| Даражалар | Омиллар             |   |                               |
|-----------|---------------------|---|-------------------------------|
|           | Тўлдирувчи тури (А) | Антифрикцион модданинг тури (намликни назоратловчи) (В) | Капсулани тўлдириш усули (С)  |
| 1         | Картошка крахмали   | Магний стеарат  | Кукунни зичлаш (ярим автомат) |
| 2         | Лактоза моногидрат  | ПЭО-4.000   | Поршенли                      |
| 3         | МКЦ 102             | Аэросил 200 + Магния стеарат (1:1)                      | Дискли                        |

8- жадвал

**Тажрибани режалаштириш матрицаси ва “Мегосин” капсуласи намунавий таркибларининг технологик тавсифи**

| Тажриба рақами | Омиллар        |                |                | Омиллар даражалари                           |                                       |   |
|----------------|----------------|----------------|----------------|--|---------------------------------------|---|
|                | А              | В              | С              | Капсула массасининг қолдиқ намлиги, %, $Y_1$ | Капсуланинг парчаланиши (сек.), $Y_2$ | Биологик самарадорликнинг даражаси (эрувчанлик), %, $Y_3$ |
| 1              | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | 4,8±1,50                                     | 1078,2±0,92                           | 83,5±1,2  |
| 2              | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | 5,0±1,34                                     | 1101,1±0,47                           | 85,5±1,1  |
| 3              | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | 5,0±1,03                                     | 1100,3±0,89                           | 84,2±1,9  |
| 4              | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | 5,3±1,09                                     | 1200,1±0,32                           | 80,5±1,6  |
| 5              | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>1</sub> | 4,5±1,05                                     | 1069,1±0,67                           | 84,5±1,8  |
| 6              | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | 4,3±1,12                                     | 1059,5±0,62                           | 86,5±0,8  |
| 7              | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | 4,0±1,22                                     | 1030,1±0,77                           | 90,5±1,7  |
| 8              | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | 3,9±1,29                                     | 1025,1±0,83                           | 95,5±1,3  |
| 9              | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | 3,7±1,02                                     | 966,1±0,72                            | 98,5±1,2  |

Тўлдирувчилар тури  $-a_3 \geq a_1 \geq a_2$  (МКЦ 102  $\geq$  лактоза моногидрат  $\geq$  қолдик намлиги 3% картошка крахмали);

антифрикцион моддаларнинг тури  $-b_3 \geq b_2 \geq b_1$  (аэросил 200 + магний стеарат (1:1)  $\geq$  ПЭО 4000  $\geq$  магний стеарат);

капсулани тўлдириш усуллари  $-c_3 \geq c_2 \geq c_1$  (дискли  $\geq$  поршенли  $\geq$  кукунни зичлаш).

“Мегосин” капсуласи массасининг технологик хоссалари натижалари 9-жадвалда келтирилган.

Мувофиқлик функциясининг график кўриниши 3-расмда келтирилган.



**3-расм. Мувофиқлик функцияси шкаласи**

**9-жадвал**

**“Мегосин” капсуласи массасининг технологик хоссалари натижалари**

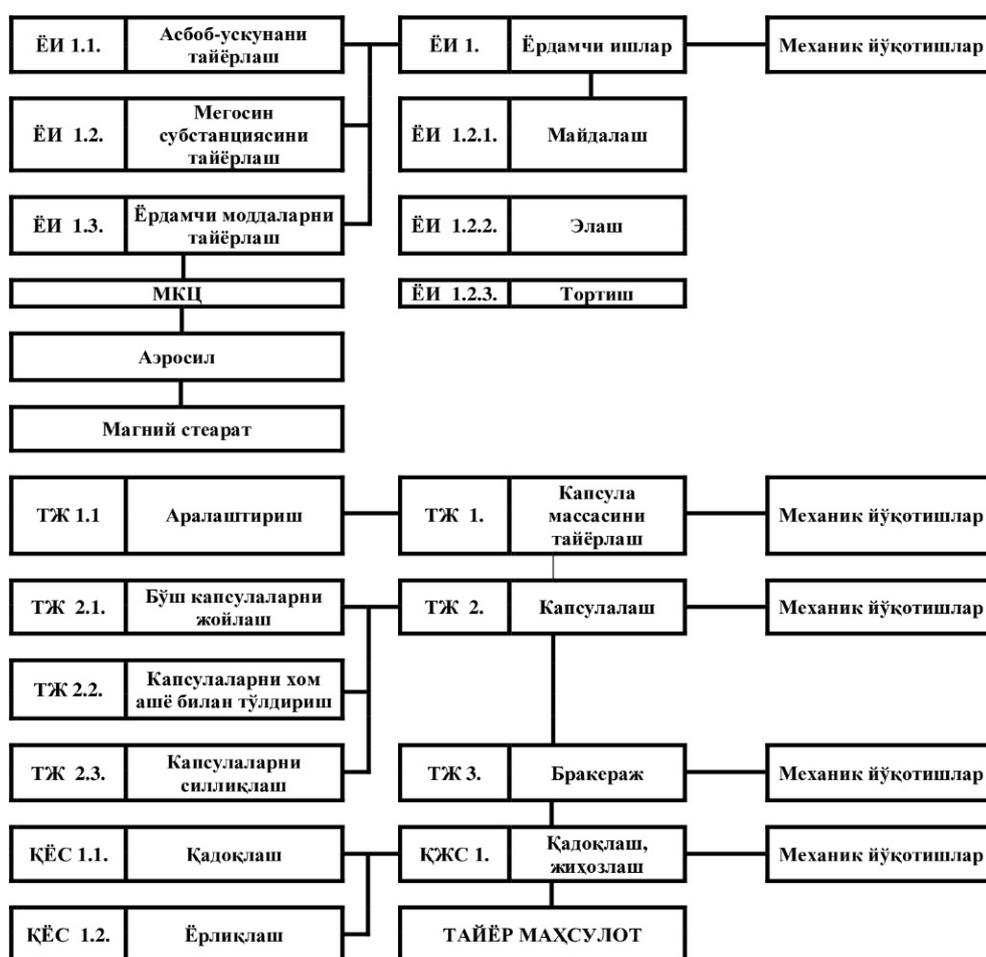
| №  | Аниқланган кўрсаткичлар                                | Сон кўрсаткичлар  |   | Меъёрий натижаларга мослиги |
|----|--|---|---|-----------------------------|
|    |  | Тажрибавий аниқланган   | Меъёрий хужжатга мослиги                                      |                             |
| 1  | Ташқи кўриниши   | Сарғиш-яшил рангли кукун, ҳидсиз, гигроскопик. Ёруғликка сезувчан | Сарғиш-яшилрангликукун, ҳидсиз,гигроскопик Ёруғликка сезувчан | Мос                         |
| 2  | Зарррачалар шакли                                      | Анизодиаметрик призма, таёқча                                     | Анизодиаметрик призма, таёқча                                 | Мос                         |
| 4  | Сочилувчан зичлик (эркин жойланган), кг/м <sup>3</sup> | 598±1,4   | >600  | Мос                         |
| 5  | Сочилувчан зичлик (зичланиш билан), кг/м <sup>3</sup>  | 678±1,3   | >600  | Мос                         |
| 6  | Табиий оғиш бурчаги, градус                            | 32,0±3,4  | 20,0-40,0   | Мос                         |
| 7  | Сочилувчанлик (вибрация билан), г/с                    | 3,0-6,5   | 3,0-6,5 (қониқарли)   | Мос                         |
| 8  | Қолдик намлик, %                                       | 4,5±0,5   | 7,0 гача  | Мос                         |
| 9  | Капсулани парчаланиши, дақ.                            | 15,0±1,8  | 20 дақ. гача  | Мос                         |
| 10 | Капсулани эрувчанлиги, дақ.                            | 90,6±2,2  | 75% дан кам эмас 45 дақиқада                                  | Мос                         |

9-жадвал натижаларига кўра, “Мегосин” капсула массаси учун қуйидаги мўътадил таркиб танлаб олинди:

- Мегосин – 20,0 мг
- МКЦ 102 – 180,0 мг
- Магний стеарат – 2,0 мг
- Аэросил 200 – 2,0 мг

Сўнг тажрибалар асосида қаттиқ желатин капсулаларининг ўлчами танланди. Капсулани танланган таркибли капсула массаси билан тўлдириш учун 204 мг капсула массаси ва сочилувчан зичлик кўрсаткичидан ( $678,0 \text{ кг/м}^3$ ) фойдаланган ҳолда, капсуланинг ўртача сифими аниқланди. “Мегосин” капсула массаси HD-100 (Хитой) капсулани тўлдирувчи машинада №1 рақамли ошқозонда ва ичакда эрувчан капсулаларга тўлдирилди.

“Биомайрин”, “Рометин” ва “Мегосин” капсула дори шаклларини технологияси (4-расм) ЎЗР ФА акад. О.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институтининг «Қаттиқ дори шаклларини тажриба-синов ишлаб чиқариш» технологик тажрибавий базасида синовдан ўтказилди ва ушбу технология асосида препаратларга тажриба-саноат регламентлари тайёрланди (4-расм).



4-расм. “Мегосин” капсуласининг технологик чизмаси



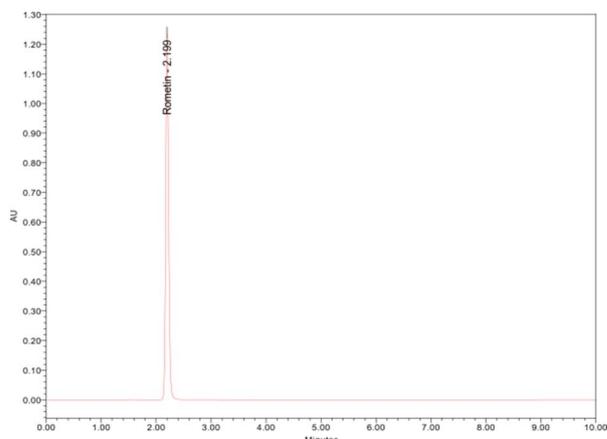
кейин таъсир қилувчи моддалар 46% дан 69,5% гача; кислотали муҳитда 56,4% дан 94,4% гача, буфер муҳитда эса 37,5% дан 84,4% гача бўлиши аниқланди.

“Эриш” тести ва “Ажралиб чиқиш” тажрибаларини *in vitro* усулида ўтказиш натижаларига кўра, “Эриш” тестида 1 соатдан кейин изониазид, рифампицин ва этамбутолнинг ажралиб чиқиш даражаси ўрганилганда, биологик фаол моддаларнинг ўртача 81% ни, диализ усулида эса 48 соатдан кейин ўртача 67,5% ни ташкил этиши аниқланди.

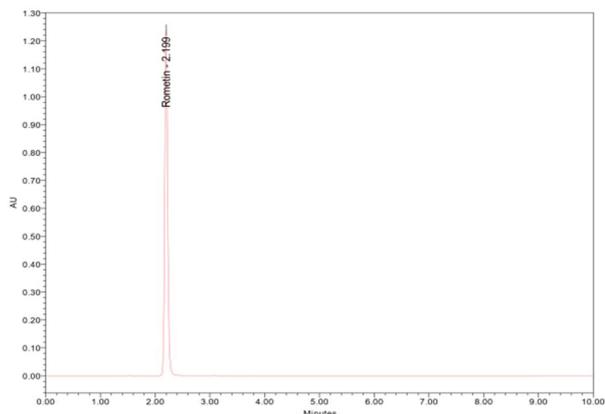
Олинган тажриба натижаларига кўра, Биомайрин препаратининг таркибидаги макромолекуляр асос биологик фаол моддаларнинг узок муддат аста-секин ажралиб чиқишини таъминлаши маълум бўлди.

“Рометин” капсула дори шаклини биофармацияси МХ да келтирилган бўлиб, “Эриш” тести орқали “айланувчи кажава” типдаги RCZ-6C3 қурилмасида ЮССХ усулида амалга оширилди.

Хроматографик таҳлил диодли матрицали абсорбцион спектрофотометрик детектор билан жиҳозланган “Agilent 1200” хроматографида ўтказилди. Олдиндан термостатга қўйилган 40<sup>0</sup>С, 150 x 4,6 мм ўлчамли, Prodigy C8 колонкаси ишлатилди. Детекторлаш тўлқин узунлиги - 215 нм. Ҳаракатланувчи фазанинг оқим тезлиги - 0,8 мл/мин. Ушбу аналитик жараённинг ўзига хос томони шундаки, усулнинг ҳаққонийлиги таҳлил қилинган модда ва стандарт намунани ўзаро таққослаш орқали исботланади (8-9 расмлар).



8-расм. Рометин стандарт эритмасини хроматограммаси



9-расм. Рометин назорат эритмасини хроматограммаси

Олинган тадқиқот натижалари асосида “Биомайрин 600 мг” ва “Рометин 100 мг” капсулалари учун МХ лари ишлаб чиқилди (10 ва 11-жадваллар).

### 10-жадвал

#### “Биомайрин 600 мг” капсуласини сифатини баҳолаш натижалари

| № | Кўрсаткичлар                           | Усуллар           | Меъёрлар   |
|---|--|-------------------|--|
| 1 | 2                                      | 3                 | 4  |
| 1 | Ташқи кўриниши                         | Визуал            | №0 рақамли оқ рангли, қаттиқ желатин капсулалар. Таркибида ўзига хос ҳидли жигарранг кукун   |
| 2 | Чинлиги:<br>- Биомайрин<br>- Биомайрин | СФ<br><br>Кимёвий | (219±2) нм, (265±2) нм, (330±2) нм ва 473±2) нм тўлқин узунлиги соҳасида максимум ютилишга эга.<br>Эритмада кўк ранг ҳосил бўлади. |

## 10-жадвалнинг давоми

| 1 | 2  | 3                                    | 4  |
|---|--|--------------------------------------|--|
| 3 | Капсула таркибидаги ўртача массаси                             | ЎзР ДФ 2.2.25                        | 545,4 мг дан 666,6 мг гача. Ўртача массадан четланиш $\pm 10\%$  |
| 4 | Парчаланиш, дақ.   | ЎзР ДФ 2.9.1                         | Капсулалар 45 дақиқа давомида парчаланиши керак  |
| 5 | Эрувчанлик, дақ.   | ЎзР ДФ 2.9.3                         | Биомайрин 45 дақиқадан сўнг эритмада 75% дан кам бўлмаслиги керак  |
| 6 | Микробиологик тозалиги   | ЎзР ДФ 2.6.12, 2.6.13, 2.6.31, 5.1.4 | 1 г препаратда: $10^3$ КОЕ/г дан умум. аэроб бактерияларнинг сони ошмаслиги (ТАМС), $10^2$ КОЕ/г дан умум. замбуруғлар сони ошмаслиги керак (ТУМС).<br>1 г. препаратда Escherichia coli бактерияси оиласи бўлмаслиги керак |
| 7 | Микдорий таҳлил:<br>-Изониазид;<br>-Этамбутол;<br>-Рифампицин. | СФ<br>ВФМ 42 Уз-5230-2022            | 90,0 мг дан 150,0 мг гача;<br>120,0 мг дан 180,0 мг гача;<br>60,0 мг дан 100,0 мг гача.  |

## 11-жадвал

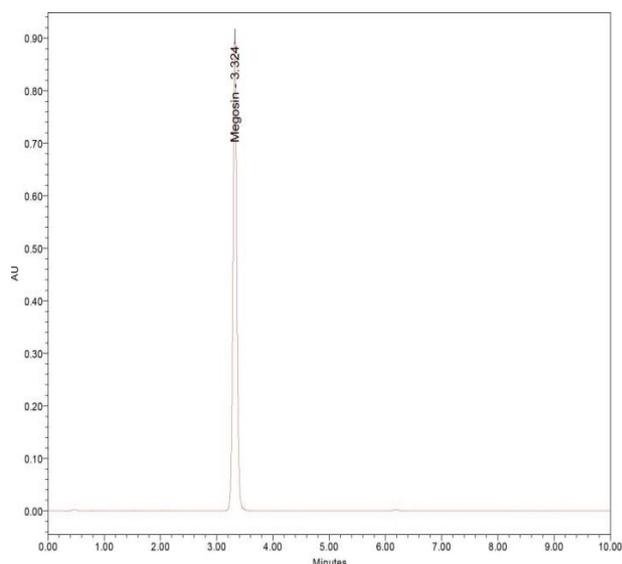
### “Рометин 100 мг” капсуласини сифатини баҳолаш натижалари

| № | Кўрсаткичлар                              | Усуллар  | МҲ талаби   |
|---|---|--|---|
| 1 | 2   | 3  | 4   |
| 1 | Ташқи кўриниши                            | Визуал   | Пушти қопқоқли ва танаси оқ бўлган, оч жигарранг кукун билан тўлдирилган, ўзига хос ҳидли №1 ўлчамдаги қаттиқ желатинли капсулалар.   |
| 2 | Чинлиги:<br><br>Рометин                   | Ультабинафша ва кўринувчи соҳаларда абсорбцион спектрофотометрия<br>ЎзР ДФ 2.2.25<br><br>ЮССХ<br>ЎзР ДФ 2.2.29 | 270 нм дан 470 нм гача бўлган тўлқин узунлиги оралиғида микдорий таҳлил учун тайёрланган назорат эритмасининг кўринадиган ютилиш спектри $283 \pm 5$ нм тўлқин узунлигида ютилиш максимумига эга бўлиши керак.<br><br>Рометинни микдорини аниқлашда назорат эритмаси билан олинган хроматограммада натрий рометиннинг асосий чўққисини ушлаб туриш вақти Рометиннинг стандарт эритмаси билан олинган хроматограммада Рометин учун чўққининг ушлаб туриш вақтига мос келиши керак. |
|   | Госсипол<br><br>Фенол бирикмалар          | Сифат реакцияси<br>ВФМ 42 Уз-4550-2021   | 0,1 г капсулага 2-3 томчи конц. сульфат кислота қўшилганда, вақт ўтиш натижасида қизил рангга ўтувчи тўқ сарғиш ранг ҳосил бўлади.<br>0,1 г кукуннинг суспензиясига 2 мл ацетон-сув (3:1) аралашмасидан, устига 2 томчи темир хлорид оксидининг спиртли эритмасидан қўшилади, бунда суюқлик жигаррангга ўтади.  |
| 3 | Капсула таркибининг ўртача массаси        | ЎзР ДФ 2.2.25  | 193,6 мг дан 224,4 мг гача. Макбул четланиш 204 мг $\pm 10\%$ .   |
| 4 | Капсула таркибидаги массанинг бир хиллиги | ЎзР ДФ 2.2.25  | Ўртача массадан четланиш: 90% учун (18/20) капсула $\pm 10\%$ ; 10% учун (2/20) капсула $\pm 20\%$ ошмаслиги керак.   |
| 5 | Қолдиқ намлик                             | ЎзР ДФ 2.2.32  | 4,0% дан ошмаслиги керак  |

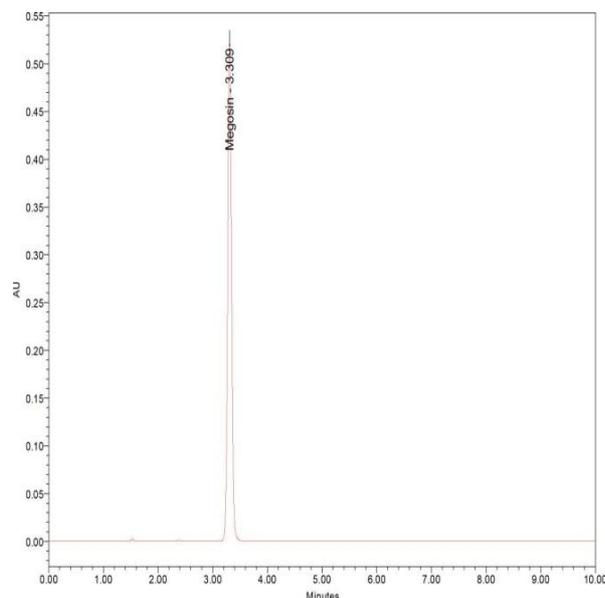
## 11-жадвалнинг давоми

|    |   |   |   |
|----|---|---|---|
| 6  | Парчаланиши   | ЎзР ДФ 2.9.1                              | 25 дақиқадан ошмаслиги керак  |
| 7  | Оғир металллар  | ЎзР ДФ 2.4.8                              | 0,01% дан ошмаслиги керак   |
| 8  | Ёт аралашмалар  | ЮҚХ<br>ЎзР ДФ 2.2.27                      | Назорат А эритмасининг хроматограммасида Рометин моддаси доғининг асосий жойидан ташқари, бўялган доғнинг катталиги ва интенсивлик бўялганлигига қараб, Б эритма доғига ҳалақит бермаган ҳолда С эритма нуктасига мос келадиган кўшимча доғларга рухсат берилади (2% ошмаслигикерак). |
| 9  | Хлоридлар   | ЎзР ДФ 2.4.4                              | 0,01% дан ошмаслиги керак   |
| 10 | Сулфатлар   | ЎзР ДФ 2.4.13                             | 0,02% дан ошмаслиги керак   |
| 11 | Темир   | ЎзР ДФ                                    | 0,03% дан ошмаслиги керак   |
| 12 | Сулфат кули   | ЎзР ДФ 2.4.14                             | 0,1% дан ошмаслиги керак  |
| 13 | Эрувчанлик:<br>ичакда эрувчи<br>капсулалар;<br>ошқозонда эрувчи<br>капсулалар | ЎзР ДФ 2.9.3<br><br>ЮССХ<br>ЎзР ДФ 2.2.29 | pH 6,8 буфер эритмада- 75% (Q) дан кам бўлмаган кўрсатилган миқдордаги Рометин 2 соатдан сўнг;<br>0,1 М хлорид кислота эритмасида - 75% (Q) дан кам бўлмаган кўрсатилган миқдордаги Рометин 2 соатдан сўнг.   |
| 14 | Микробиологик<br>тозалиги   | ЎзР ДФ 2.6.12, 2.6.13,<br>2.6.31, 5.1.4   | 1 г препарат таркибида аэроб микроорганизмларнинг умумий сони $10^4$ КОЕ, замбуруғ ва ачитки $10^2$ КОЕ, сафрога чидамли грамманфий бактериялар $10^2$ КОЕ дан ошмаслиги керак, Salmonella, Escherichia coli, Staphylococcus aureus бўлмаслиги керак.                                 |
| 15 | Микдорий таҳлил:-<br>Рометин  | ЮССХ<br>ЎзР ДФ 2.2.29                     | Рометин кўрсатилган меъёрда<br>90,0 - 110,0% бўлиши керак   |

“Мегосин” капсула дори шаклининг биофармация тажрибалари МҲ да келтирилган, “Эриш” тести орқали “айланувчи кажава” типдаги RCZ-6C3 қурилмасида ЮССХ усулида ёрдамида амалга оширилди (10-11 расмлар).



**10-расм. Мегосин стандарт эритмасини хроматограммаси**



**11-расм. Мегосин назорат эритмасини хроматограммаси**

Олинган “Мегосин” капсула дори шакли учун сифат меъёрлари ва уларнинг кўрсаткичлари ишлаб чиқилди. Капсулалар ишлаб чиқилган сифат меъёрларига мос келади. Шундай қилиб, қуйида келтирилган кўрсаткичлар капсула меъёрий ҳужжатининг лойиҳасидаги талабларга мос келади (12-жадвал).

## 12-жадвал

### “Мегосин 20 мг” капсуласини сифатини баҳолаш натижалари

| №  | Кўрсаткичлар   | Усуллар   | МХ талаби   |
|----|--|---|---|
| 1  | Ташқи кўриниши   | Визуал  | Ҳаво ранг қоқоқли ва танаси оқ бўлган, сарғиш рангли кукун билан тўлдирилган, ўзига хос ҳидли №1 ўлчамдаги қаттиқ желатинли капсулалар.   |
| 2  | Чинлиги:<br>Мегосин<br><br>Госсипол<br><br>Фенол гидроксиллари           | ЮССХ<br>ЎЗР ДФ 2.2.29<br><br>Сифат реакцияси<br>ФМ 42Уз-0103-<br>2015 | Назорат эритмаси билан олинган хроматограммада натрий мегосиннинг асосий чўққисини ушлаб туриш вақти мос келиши керак.<br><br>Қизил ранг ҳосил бўлиши керак.<br><br>Жигар ранг ҳосил бўлиши керак.              |
| 3  | Капсула таркибининг ўртача массаси                                       | Оғирлик,<br>ЎЗР ДФ 2.9.5  | 0,265 – 0,315 г оралиғида   |
| 4  | Капсула таркибидаги массанинг бир хиллиги                                | ЎЗР ДФ  | 20 та капсуладан 18 тада ± 7,5%,<br>20 та капсуладан 2 тада ± 15% дан ошмаслиги керак   |
| 5  | Парчаланиши  | ЎЗР ДФ 2.9.1  | 25 дақиқадан ошмаслиги керак  |
| 6  | Хлоридлар  | ЎЗР ДФ 2.4.4  | 0,01% дан ошмаслиги керак   |
| 7  | Сульфатлар   | ЎЗР ДФ 2.4.13   | 0,02% дан ошмаслиги керак   |
| 8  | Темир  | ЎЗР ДФ  | 0,03% дан ошмаслиги керак   |
| 9  | Сульфат кули   | ЎЗР ДФ 2.4.14   | 0,1% дан ошмаслиги керак  |
| 10 | Оғир металлар  | ЎЗР ДФ 2.4.8  | 0,001% дан ошмаслиги керак  |
| 11 | Қолдиқ намлик  | ЎЗР ДФ 2.2.32   | 4,0% дан ошмаслиги керак  |
| 12 | Ёт қўшимчалар  | ЎЗР ДФ 2.2.27   | 2,0% дан ошмаслиги керак  |
| 13 | Эрувчанлик:<br>ичакда эрувчи капсулалар;<br>ошқозонда эрувчи капсулалар. | ЎЗР ДФ 2.9.3<br><br>ЮССХ<br>ЎЗР ДФ 2.2.29                             | pH 6,8 буфер эритмада- 2 соатдан сўнг 75% (Q) дан кам бўлмаган кўрсатилган миқдордаги Мегосин;<br><br>0,1 М хлорид кислота эритмасида - 2 соатдан сўнг 75% (Q) дан кам бўлмаган кўрсатилган миқдордаги Мегосин. |
| 14 | Микробиологик тозаллиги  | ЎЗР ДФ, 2.6.12,<br>2.6.13, 5.1.4                                      | Умумий бактериялар миқдори – 1000 КОЕ/г дан ошмаслиги керак;<br>Ачитқи ва моғор замбуруғининг миқдори- 100 КОЕ/г дан ошмаслиги керак;<br>Escherichia coli – бўлмаслиги керак.                                   |
| 15 | Миқдорий таҳлил:-<br>Мегосин   | ЮССХ<br>ЎЗР ДФ 2.2.29   | Мегосин кўрсатилган меъёрда 90,0 - 110,0% бўлиши керак  |

12-жадвалда кўрсатилган сон ва сифат кўрсаткичлари “Мегосин” капсула дори шаклининг меъёрий ҳужжат лойиҳасига (ВФМ) киритилди.

Бешинчи боб **“Биомайрин, Рометин ва Мегосин капсула дори шакллари турғунлигини аниқлаш тадқиқотлари”** “Биомайрин”, “Рометин” ва “Мегосин” капсула дори шаклининг турғунлигини ўрганишга бағишланган.

Дори препаратларининг яроқлилик муддати “тезлаштирилган” усулда 60<sup>0</sup>С да ТВ-80-1 термостатда ва 25<sup>0</sup>С ҳароратда табиий шароитда PVCА1 блистерли қадокларда (20 та капсула) сақланди. “Биомайрин”, “Рометин” ва “Мегосин” капсула дори шакллари яроқлилик муддати “Парчаланиш”, “Капсула таркибининг ўртача массаси”, “Капсула таркибидаги массанинг бир хиллиги”, “Эрувчанлик”, “Микдорий таҳлил” каби сифат кўрсаткичлари бўйича белгиланган тартибда меъёрий ҳужжатлар асосида ўрганилди, шунингдек рН муҳитининг катталиги ЭВ-74 универсал ионометри ёрдамида аниқланди. Тажриба асосида олинган натижалар “Кимёвий тадқиқот натижаларини статистик ишлаш” УФМ.1.1.0013.15 бўйича MsExcel компьютер дастури ёрдамида ишлов берилди. Илмий тадқиқотлар “Дори воситалари, Яроқлилик муддатини белгилаш тартиби” ССТ 42-2-72 ва И-42-2-82 “Юқори ҳароратда “тезлаштирилган” усул орқали дори воситаларини сақлаш муддатини аниқлаш бўйича ишларни бажариш” Вақтинча йўриқномаси талабига биноан олиб борилди.

## ХУЛОСА

1. Илк бор диски капсуляторда Рометин ва Мегосин препаратларини ошқозон ҳамда ичакда эрувчи капсула дори шакллари лотин квадрати ёрдамида математик режалаштириш усулида таркиблари танланди ва у асосида технологияси ишлаб чиқилди. Фойдаланилган математик режалаштириш усули тадқиқотлар сонини камайтирди, бу эса “Рометин” ва “Мегосин” капсула дори шаклининг таркиби ҳамда технологиясини иқтисодий томондан тўғри ишлаб чиқишга имкон яратди.

2. Илк бор тажрибалар натижасида ўрганилаётган капсула дори шакллари сифатини баҳолаш ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқилди. Олиб борилган тадқиқотлар асосида “Рометин капсулалари 100 мг” ва “Мегосин капсулалари 20 мг” капсулалари учун меъёрий ҳужжат лойиҳаси ва керакли ҳужжатлар тўплами тайёрланди ва ЎзР ССВ “Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази” давлат муассасасига рўйхатдан ўтказиш учун тақдим этилди.

3. Илк бор комплекс биофармацевтик ва структуравий-механик тадқиқотлар асосида модификацияланган полисахаридга изониазид, этамбутол ва рифампицинларни ионли боғланиш орқали макромолекулага киритилди. Силга қарши “Биомайрин” капсула дори шаклининг таркиби танланди ва технологияси ишлаб чиқилди. Биомайриннинг капсула дори шакли учун *in vitro* усулида дори моддаларининг ажралиб чиқиш даражаси ўрганилган, натижада капсула дори шакли кам захарли ҳамда унинг таъсири

узайтирилганлиги, яъни 2 суткани ташкил этиши аниқланди.

4. Илк бор “Рометин” ва “Мегосин” дори шакллари­нинг миқдорий таҳлилини ЮССХ усули билан аниқланди ва валидацияси ўтказилди. Олинган натижалар асосида “DVSIM” илмий марказида далолатнома тузилди ва ушбу ишлаб чиқилган усул “Рометин капсулалари 100 мг” ва “Мегосин капсулалари 20 мг” капсулаларининг меъёрий ҳужжатлари лойиҳасига киритилди.

5. “Биомайрин капсулалари 600 мг” вақтинча фармакопея мақоласи ВФМ 42 Уз-5231-2022 тасдиқланди ва саноат миқёсида ишлаб чиқариш учун №DV/M 04312/1122 30 ноябрь 2022 й. рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномаси олинди.

6. Илк бор “Биомайрин”, “Рометин” ва “Мегосин” капсула дори шакллари­нинг технологияси саноат шароитида ЎзР ФА акад. О.С. Содиқов номидаги Биоорганик кимё институтининг “Қаттиқ дори препаратларини тажрибавий-синов ишлаб чиқариш базаси” да синовдан ўтказилди ва тажрибавий - саноат регламентлари тайёрланди.

7. Ишлаб чиқилган дори шакллари­нинг яроқлилик муддати 25<sup>0</sup>С ҳароратда табиий шароитда ва 60<sup>0</sup>С да «тезлаштирилган» усулда ўрганилди ва тажрибалар асосида капсула дори шакллари­га яроқлилик муддати 2 йил деб белгиланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.09.2022.Far.134.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ НАУЧНО-  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ИНСТИТУТЕ ВАКЦИН И СЫВОРОТОК**  

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**МАМАТМУСАЕВА НИЛУФАР ЭРКИНОВНА**

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛЬНЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОГО  
ПРЕПАРАТА БИОМАЙРИН И ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ  
НА ОСНОВЕ ГОССИПОЛА**

**15.00.01 – Технология лекарств**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации  
доктора фармацевтических наук (DSc)

**Ташкент-2024**

**Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2021.1.DSc/Far.27**

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный консультант:** **Сагдуллаев Баходир Тахирович**  
Доктор технических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Олимов Немат Каюмович**  
Доктор фармацевтических наук, профессор

**Сотимов Гайрат Бахтиярович**  
Доктор технических наук

**Абдиджалилова Зилолахон Хикматуллаевна**  
Доктор фармацевтических наук

**Ведущая организация:** **Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт имени А.Султанова**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.09.2022.Far.134.01 при Ташкентском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток (Адрес: 100084, г.Ташкент, Юнусабадский район, улица Ч.Айтматова, д.37. Тел./факс: (+99871) 234-79-53, e-mail: [www.toshvziti.uz](http://www.toshvziti.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского научно - исследовательского института вакцин и сывороток (Адрес: 100084, г.Ташкент, Юнусабадский район, улица Ч.Айтматова, д.37. Тел./факс: (+99871) 234-79-53, e-mail: [www.toshvziti.uz](http://www.toshvziti.uz)).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года.

(Протокол рассылки № «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года).

**Х.М.Камилов**

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней д.фарм.н., проф.

**А.А.Ашуров**

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, к.фарм.н.

**Х.Р.Тўхтаев**

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))**

**Актуальность и обоснование темы диссертации.** По данным ВОЗ<sup>1</sup> туберкулез (ТБ) занимает девятое место среди основных причин смертности людей в мире и является лидирующей причиной смерти среди инфекционных заболеваний, опережая ВИЧ/СПИД. Также на сегодняшний день медицинской и социальной проблемой здравоохранения является высокая заболеваемость гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), которые по своей социальной значимости наносят огромный ущерб здоровью населения и экономике страны. В последние годы наблюдается омоложение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Примерно у 30% пациентов первая манифестация этой патологии обычно происходит до 18-летнего возраста.

В настоящее время в мире ведутся научные исследования по созданию одно- и многокомпонентных оригинальных лекарственных средств для лечения различных заболеваний, это противотуберкулезные и противовирусные препараты, препараты для лечения воспалительных процессов кишечника. В связи с этим, важным является изучение фармакотерапевтических свойств создаваемых препаратов, результаты которого доказывают их эффективность при лечении и профилактики вышеуказанных заболеваний. При этом особое внимание следует уделять изучению физико-химических свойств действующих веществ, их стабильности, разработке состава готовой лекарственной формы и методам их стандартизации. В результате это будет способствовать созданию новых оригинальных лекарственных средств и внедрению их в медицинскую практику.

В качестве 22-й цели стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы установлены такие важные задачи, как “увеличение объема производства продукции фармацевтической промышленности в 3 раза и доведение уровня обеспечения на местном рынке до 80 процентов”<sup>2</sup>. В связи с этим важное значение имеет разработка оптимального состава и технологии капсульных лекарственных форм на основе высокоэффективных препаратов отечественного производства.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан № УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью», № УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах», № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», а также в другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития**

---

<sup>1</sup> Глобальный отчет по туберкулезу 2020 г. [Global tuberculosis report 2020: executive summary]. Резюме.

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № 60 "О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 год". Собрание законодательства Республики Узбекистан, 2022 год.

**науки и технологий Республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики, предусмотренным в VI разделе «Медицина и фармакология».

### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>.**

Научные исследования, направленные на создание макромолекулярных терапевтических систем и лекарственных препаратов путем молекулярного конструирования, проводятся в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в Laboratories of the Medical Researches Council of Ireland (Ирландия), University of Queensland Brisbane (Австралия), Институте цитологии и генетики (Россия), Фармацевтической компании «Ромат» (Казахстан), Государственном университете имени Шакарима (Казахстан), Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова (Россия).

В результате исследований, проведенных в мире по созданию макромолекулярных терапевтических систем и новых лекарственных препаратов путем молекулярного конструирования, был получен ряд научных результатов, в том числе: получены производные оксипропилсахаридов, содержащие изониазид, и установлено их пролонгированное противотуберкулезное действие (Laboratories of the Medical Researches Council of Ireland, Ирландия); в результате иммобилизации изониазида и парааминосалициловой кислоты с альгинатом и хитозаном изучено снижение токсичности и увеличение действия препаратов в организме (University of Queensland Brisbane, Австралия). Были проведены исследования по препарату МестаМидин – nose, при нанесении препарата на слизистую оболочку носа в виде раствора-суспензии были выявлены вирулицидные свойства препарата при аденовирусе, острых респираторных вирусных инфекциях, вирусах гриппа А и В (Zionogi and Co. Ltd. Япония; Creative-Seutical, Франция и Польша), механизм действия индуктора интерферона Целагрип на свободные радикалы в вирусе гриппа был исследован в группе генов, было обнаружено, что препарат останавливает размножение вируса и приводит к восстановлению механизма действия иммунной системы против вируса.

На сегодняшний день в мире проводятся ряд приоритетных исследований по клиническим испытаниям препарата “Ведолизумаб” селективного ингибитора  $\alpha 4\beta 7$ -интегринов в язвенном колите кишечника и болезни Крона, изучается эффективность комплексного лечения препаратами 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикоидов и иммуносупрессорами в воспалении кишечника, применяется в клинических испктаниях уменьшенная доза препаратов 5-аминосалициловой кислоты у больных для устранения побочных эффектов.

**Степень изученности проблемы.** В Республике Узбекистан научные исследования по полисахаридам и способам их получения на основе макромолекулярных терапевтических систем проводились под руководством акад. Х. Усманова, акад. А.С. Тураева, проф. Ш. Наджимутдинова, проф. Р.К. Рахманбердиевой и проф. А.А. Сарымсакова. Также проведены научные

---

<sup>3</sup> [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com) / locate/jetpharm, [www.springerlink.com/content](http://www.springerlink.com/content), [www.scopus.com](http://www.scopus.com). на основе источников были рассмотрены зарубежные научные исследования по теме диссертации

исследования такими учеными, как У.А. Арипов, Г. Дисветова, Н. Вичканова, Л. Горюнова, Ш.А. Шомуротов и др.

Изучение специфической активности препарата Рометин проводилось в НИИЭиМ имени Н.Ф. Гамалеи РАМН д.б.н. А.М. Сайиткуловым под руководством академика РАМН Ф.И. Ершова, а также в Институте вирусологии МЗ РУз к.б.н. О.М. Намазовым под руководством д.б.н. А.М. Сайиткулова. Работы по субстанции Рометина проводятся д.х.н. Х.Л. Зияевым в институте Биоорганической химии АН РУз под руководством акад. А.С. Тураева, разработана и внедрена в практику таблеточная форма Ш.М. Усуббаевой. Научные исследования по разработке новых препаратов против гриппа ведутся в других НИИ, научных лабораториях, центрах Узбекистана, России, США, Европы, Японии в таких как, Creativ-Seutical (Лондон), Shionogi & Co., Ltd (Япония), Creativ-Seutical (Польша), Клинике Хироцу (Япония), Российском национальном исследовательском медицинском университете им. Н.И. Пирогова (Россия), Национальном медицинском исследовательском центре фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (Россия), Институте клинической медицины им. Н.В. Склифосовского (Россия), Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова (Россия), Институте химии и физики полимеров (Узбекистан) и Институте биоорганической химии (Узбекистан).

Производное госсипола *Gossypium* L. - Мегосин, согласно литературным источникам, проявляет противовирусную, антибактериальную, противоязвенную активность (А.И. Исмаилов, 1987; Н.Л. Выпова и др., 1990; К.С. Bushunov, 1995); данное соединение госсипола является активатором процессов регенерации при разнообразных патологиях язвы (Р.Г. Ганиева, У.Б. Бакиев, 1982; М.В. Рябченко и др., 1983). Было доказано также, что препарат Мегосин является одним из препаратов, регулирующих активность иммунокомпетентных клеток и в то же время обладает высокой антиоксидантной активностью (С.А. Гордиенко, 1995). Также для данного препарата показана высокая интерферониндуцирующая активность (Асланов и др., 1988). Научные разработки по язвенному колиту и болезни Крона ведутся в НИИ, научных лабораториях Узбекистана, России, США, Европы, компаниями AbbVie (Иллинойс, США), Bristol Myers Squibb (Чикаго, США) и Институте биоорганической химии (Узбекистан).

**Связь диссертационной работы с планом научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения.** Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ института биоорганической химии на тему А11-Т094 «Противотуберкулезный препарат комбинированного действия - Биомайрин» (2012-2014 гг.), ФА-А11-Т059 «Разработка капсульной формы противотуберкулезного препарата Биомайрин, получение разрешения на клинические испытания» (2015-2017 гг.), И-ФА-2017-6-3 «Организация производства нового лекарственного препарата Рометина против вируса гриппа» (2017-2018 гг.), И-ФА-2019-10 «Проведение клинических испытаний и освоение производства оригинального лекарственного средства Рометина для профилактики и лечения гриппа» (2019-2021 гг.).

**Целью исследования** является подбор оптимального состава и разработка технологии капсульных лекарственных форм на основе высокоэффективного

противотуберкулёзного препарата Биомайрин с пролонгированным действием, а также препаратов на основе госсипола Рометин и Мегосин.

**Задачи исследования:**

исследование физико - технологических свойств субстанций Биомайрин, Рометин и Мегосин;

подбор оптимального состава капсул «Биомайрин», разработка технологического процесса их получения, изучение влияния вспомогательных компонентов и условий капсулирования на качество лекарственной формы а также его свойства пролонгирования;

подбор оптимального состава капсул «Рометин», разработка технологического процесса их получения, изучение влияния вспомогательных компонентов и условий капсулирования на качество лекарственной формы;

подбор оптимального состава капсул «Мегосин», разработка технологического процесса их получения, изучение влияния вспомогательных компонентов и условий капсулирования на качество лекарственной формы;

разработка методов контроля качества капсул «Биомайрин», «Рометин», «Мегосин» и подтверждение их пригодности для фармацевтического анализа;

предложение норм качества для капсул «Биомайрин», «Рометин» и «Мегосин» и способов их оценки;

изучение стабильности и установление срока годности капсульных лекарственных форм «Биомайрин», «Рометин» и «Мегосин»;

изучить биологическую активность и безопасность капсульных лекарственных форм;

разработка комплекта нормативной документации (ВФС, ОПР) на разрабатываемые лекарственные средства.

**Объектом исследования** являются комбинированная противотуберкулёзная субстанция Биомайрин, субстанции Рометин и Мегосин, вспомогательные вещества и желудочнорастворимые капсулы пролонгированного действия «Биомайрин», желудочнорастворимые и кишечнорастворимые капсулы противовирусного действия «Рометин», а также капсулы «Мегосин» противоязвенного действия.

**Предметом исследования** являются изучение физико-технологических числовых показателей субстанций Биомайрин, Рометин и Мегосин полученных на основе местного сырья, выбор состава и разработка технологии желудочно- и кишечнорастворимых капсул, оценка качества, изучение их физико-технологических свойств, проведение биофармацевтических исследований, разработка комплекта нормативных документов и предоставление в государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

**Методы исследования.** При выполнении диссертационной работы использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия, фармако-токсикологические, биофармацевтические, микробиологические и методы статистических обработок а также, современные компьютерные программы.

**Научная новизна исследования заключается в следующем:**

впервые изучены технологические свойства субстанции препарата Биомайрин, выбран оптимальный состав и разработана его капсульная лекарственная форма;

разработана состав и технология капсульной лекарственной формы комбинированного, противотуберкулезного препарата «Биомайрин» а также изучено пролонгирующее действие с помощью исследований;

разработаны составы и технологии желудочно и кишечно растворимых капсул «Рометин» и «Мегосин»;

в научных исследованиях исследованы физико-технологические свойства субстанций Биомайрин, Рометин и Мегосин и установлено негативное влияние гигроскопичности и светочувствительности на качественные показатели препаратов;

определены специфическая активность и безопасность препаратов желудочно и кишечно растворимых капсул «Рометин» и «Мегосин»;

были установлены качественные и количественные показатели, условия хранения, обеспечивающие стабильность и сроки годности капсул «Биомайрин», «Рометин» и «Мегосин»;

проведены доклинические испытания по противоязвенному действию капсул «Мегосин» который превосходит по эффективности по сравнению с лекарственными средствами такими как «Альтан» и «Месалазин», проведены клинические испытания по противовирусному действию при вирусе гриппа препарата «Рометин» который не уступает по эффективности по сравнению с лекарственными средствами такими как «Арбидол» и «Эргоферон»;

разработаны пакет нормативных документов для капсульных лекарственных форм «Биомайрин», «Рометин» и «Мегосин» (ВФС, ОПР).

**Практические результаты исследования.** На основании проведенных исследований:

разработаны пакет нормативных документов комбинированных противотуберкулезных капсул «Биомайрин» пролонгированного действия, капсул «Рометин» при вирусе гриппа и «Мегосин» при язвенном колите;

апробирована технология получения капсул «Биомайрин», «Рометин» и «Мегосин» на экспериментальной технологической базе института биоорганической химии и разработаны опытно-промышленные регламенты;

проведен количественный анализ биологически активных веществ желудочно и кишечно растворимых капсул «Рометин» и «Мегосин» с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

**Достоверность результатов исследований.** Результаты, полученные в ходе исследования, были подтверждены на основе современных математически статистических методов анализа и результатов физико-химических, технологических, биофармацевтических, структурно-механических исследований. Проведенные исследования были апробированы в опытно-промышленном процессе производства.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования объясняется изучением физико-технологических свойств субстанций препаратов Рометин, Мегосин и Биомайрин,

подобраны оптимальные составы капсульных лекарственных форм, разработаны технологии получения желудочно и кишечнорастворимых капсульных лекарственных форм «Биомайрин», «Рометин» и «Мегосин». В результате проведенных исследований был разработан комплект нормативных документов лекарственных форм.

Практическая значимость результатов исследования заключается разработанным противотуберкулезным препаратом «Биомайрин» полученным на основе местного сырья малотоксичным и пролонгированным действием а также разработанных составов и технологий желудочно и кишечнорастворимых капсульных лекарственных форм «Рометин» и «Мегосин».

**Внедрение результатов исследования.** На основании научных результатов, по разработке состава и технологии научных исследований желудочно- и кишечнорастворимых капсул «Биомайрин», «Рометин» и «Мегосин» полученных на основе местного сырья с его участием внедрено:

утверждена нормативная документация на противотуберкулезный препарат Биомайрин в государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (ВФС 42Уз-5231-2022 от 30.11.2022 г.) В результате появилась возможность производить в промышленных условиях новое пролонгированное противотуберкулезное средство с низкой токсичностью;

получено регистрационное удостоверение на производство противотуберкулезный препарат Биомайрин в государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (DV/M 04312.11.22 от 30 ноября 2022 года). В результате появилась возможность серийного производства нового пролонгированного противотуберкулезного препарата с низкой токсичностью;

физико-технологические, химические и биофармацевтические показатели капсулы «Биомайрин» использовались при выполнении научно-практического проекта FA-A11-T059 (2015-2017) «Разработка капсульной лекарственной формы противотуберкулезного препарата Биомайрин и получить разрешение на клинические испытания» (Справка Академии наук Республики Узбекистан №4/1255-2095 от 03.10.2023 г.) Результаты позволили подготовить нормативные документы капсульной формы «Биомайрин» в государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

**Апробация научных результатов исследования.** Основные положения диссертационной работы доложены на 10 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, из них 13 статей, в том числе 6 в зарубежных и 7 в республиканских научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, разработана и утверждена 1 временная фармакопейная статья, разработаны и поданы для утверждения 2 временные фармакопейные статьи, 1 промышленный регламент, 2 опытно-промышленных регламента.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 190 страницы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность проведенных исследований, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения по внедрению результатов исследования в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Общие сведения о заболеваемости в Республике Узбекистан и обзор противотуберкулёзных, противовирусных и язвозаживляющих средств»** содержит общие сведения о статистической оценке туберкулёза и острых респираторных вирусных инфекциях и заболеваниях желудочно-кишечного тракта по регионам страны, динамике роста и убывания заболеваний за последние пять лет по Республике Узбекистан. Приведены сведения о количестве производимых лекарственных форм противотуберкулёзных, противовирусных и язвозаживляющих средств отечественного производства, информация о факторах, влияющих на процесс капсулирования, а также роль вспомогательных веществ при разработке состава и технологии лекарственных форм.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** приведены сведения о физических, химических свойствах объектов исследований субстанций Биомайрин, Рометин и Мегосин, физико-технологических показателях субстанций и готовой лекарственной формы, характеристики вспомогательных веществ, использованных при получении твердой лекарственной формы, методы исследования для контроля качества капсульной лекарственной формы.

В третьей главе диссертации **«Разработка технологии капсульных лекарственных форм «Биомайрин», «Рометин» и «Мегосин»** представлены результаты исследований по разработке состава и технологии капсульных лекарственных форм «Биомайрин», «Рометин» и «Мегосин», изучению физико-технологических показателей полученных лекарственных форм, а также методы оптимизации состава и технологии капсульной лекарственной «Рометин» и «Мегосин».

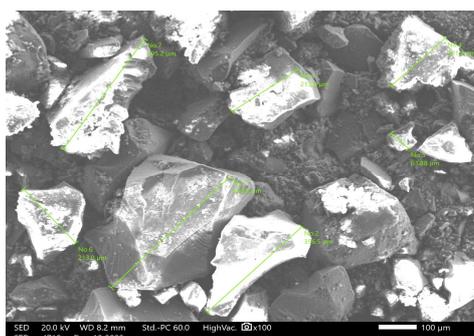
Ранее в работах Шомуротова Ш.А., О.Р. Ахмедова и Тураева А.С. сообщалось, что оптимальное соотношение действующих веществ препарата Биомайрин было следующим:

|                        |                 |
|------------------------|-----------------|
| Субстанция изониазида  | - 15,0 мг ± 3%; |
| Субстанция рифампицина | - 17,0 мг ± 3%; |

Субстанция этамбутола - 15,0 мг ± 3%;  
 Полигалактуронозная кислота - 53,0 мг.

Экспериментально было установлено, что суточная доза препарата для обеспечения необходимого терапевтического эффекта должна быть не менее 600 мг, подобранной нами смеси вышеуказанных веществ. Поэтому количество субстанций изониазида составило 90,0 мг±3%; рифампицина - 102,0 мг±3%; этамбутола - 90,0 мг±3%; полигалактуронозной кислоты - 318,0 мг соответственно.

В результате первой серии экспериментов было выявлено, что из-за недостаточных технологических характеристик субстанции Биомайрин, чистая субстанция непригодна для получения готовой лекарственной формы препарата без добавления вспомогательных веществ. Принимая во внимание тот факт, что форма и размер частиц субстанции также может оказывать свое влияние на технологические свойства порошков, было проведено изучение формы частиц субстанции с помощью электронного микроскопа JEOL JSM-IT200 с объективом 10×10/0.22 (1-рисунок).



**Рис. 1. Микроскопия субстанции Биомайрин**

Исследование позволило установить, что частицы исследуемой субстанции имели многогранную и сферическую форму.

Для улучшения технологических свойств и снижения нежелательного воздействия, нами было изучено влияние различных антифрикционных веществ на технологические свойства капсульной массы (стеарат кальция, стеариновая кислота, картофельный крахмал, тальк, аэросил и ПЭО-4000 полиэтилен оксид).

В табл. 1 представлен количественный состав наиболее перспективных образцов капсульной массы, полученных при добавлении в субстанцию Биомайрин различных антифрикционных веществ.

**Таблица 1**

**Образцы капсульной массы «Биомайрин»**

| Компоненты капсульной массы, мг | Состав капсульной массы, в мг |     |     |     |     |      |     |
|---------------------------------|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----|
|                                 | 1                             | 2   | 3   | 4   | 5   | 6    | 7   |
| Субстанция Биомайрин            | 600                           | 600 | 600 | 600 | 600 | 600  | 600 |
| Крахмал                         | -                             | -   | -   | -   | -   | 12,0 | -   |
| Тальк                           | 6,0                           | -   | -   | -   | -   | 9,0  | -   |

## Продолжение таблицы 1

|                     |       |       |       |       |       |       |       |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Кальция стеарат     | -     | -     | -     | 6,0   | 12,0  | -     | -     |
| Аэросил 200         | -     | 6,0   | -     | -     | -     | -     | -     |
| ПЭО-4000            | -     | -     | 18,0  | -     | -     | -     | -     |
| Стеариновая кислота |       | -     | -     | -     | -     | -     | 6,0   |
| Общая масса, мг     | 606,0 | 606,0 | 618,0 | 606,0 | 612,0 | 621,0 | 606,0 |

*\*Количественное содержание вспомогательных веществ было выбрано на основании предварительной серии экспериментов.*

В табл.2 представлены технологические показатели экспериментальных образцов капсульной массы «Биомайрин» с антифрикционными веществами при различных концентрациях.

**Таблица 2**

### Результаты исследования технологических свойств образцов капсульной массы «Биомайрин»

| № | Изученные показатели  | Образец |       |       |       |       |       |       |
|---|---|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|   |   | 1       | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     |
| 1 | Насыпная плотность (свободно насыпанная), кг/м <sup>3</sup> | 687     | 685   | 675   | 690   | 695   | 670   | 689   |
| 2 | Насыпная плотность (с уплотнением), кг/м <sup>3</sup>       | 865     | 850   | 830   | 886   | 893   | 871   | 884   |
| 3 | Угол естественного откоса, градус                           | 37-39   | 37-39 | 38-40 | 31-32 | 31-32 | 36-37 | 31-32 |
| 4 | Сыпучесть (при вибрации), г/с                               | 3,5     | 3,9   | 3,4   | 5,3   | 5,4   | 4,3   | 5,3   |
| 5 | Сыпучесть (без вибрации), г/с                               | 2,6     | 3,2   | 2,9   | 3,4   | 3,6   | 3,2   | 3,4   |
| 6 | Остаточная влажность, %                                     | 4,8     | 4,7   | 4,7   | 4,7   | 4,8   | 4,8   | 4,9   |

Как видно из полученных экспериментальных данных (табл.2), добавление антифрикционных веществ приводило к повышению насыпной плотности и сыпучести образцов, а угол естественного откоса у образцов снижался, что указывало на существенное улучшение свойств капсулируемой массы.

По эффективности, использованные антифрикционные вещества располагались в следующей последовательности: кальция стеарат/стеариновая кислота – крахмал – аэросил 200 – полиэтиленоксид-4000 – смесь крахмала и талька.

Из разработанных составов препарата наиболее оптимальным являются образцы 4, 5 и 7. При получении данных образцов нами были использованы стеарат кальция (образец 4 и 5) и стеариновая кислота (образец 7).

Из литературных источников известно, что соли стеариновой кислоты более устойчивы по сравнению с самой кислотой. В связи с этим, выбор был остановлен на стеарате кальция.

Показатели для образцов 4 и 5 существенно не отличались, хотя для получения образца 5 используется двойное количество кальция стеарата. Поэтому для исключения необоснованного расхода антифрикционного вещества

и, принимая во внимание тот факт, что при увеличении содержания антифрикционного вещества ухудшается распадаемость готового лекарственного средства, в качестве оптимального антифрикционного вещества нами был выбран стеарат кальция в концентрации 1% от общей массы.

Таким образом, было установлено, что наиболее оптимальным составом капсульной массы «Биомайрин» является нижепредставленный состав:

Биомайрин – 600,0 мг;  
Кальция стеарат – 6,0 мг.

Следующим этапом исследований был подбор размера твердых желатиновых капсул. Для наполнения капсул капсулируемой смесью выбранного состава, исходили из средней вместимости капсул, используя капсулируемую массу 606 мг, а также показателя насыпной плотности смеси с уплотнением (886,0 кг/м<sup>3</sup>) (табл.3).

**Таблица 3**

**Результаты подбора размера капсул, содержащих капсулируемую смесь «Биомайрин»**

| Номер капсулы                         |   | 5     | 4     | 3     | 2     | 1     | 0    | 00   | 000  |
|---------------------------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|
| Средний объём капсул, см <sup>3</sup> |   | 0,13  | 0,21  | 0,30  | 0,37  | 0,5   | 0,68 | 0,95 | 1,37 |
| Биомайрин субстанция                  | Объем, занимаемый 600 мг, %                       | > 100 | > 100 | > 100 | > 100 | > 100 | 88,2 | 63,1 | 43,8 |
|                                       | Свободный объём, %                                | -     | -     | -     | -     | -     | 11,8 | 36,9 | 56,2 |
| Биомайрин препарат                    | Объем, занимаемый терапевтической дозой 606 мг, % | > 100 | > 100 | > 100 | > 100 | > 100 | 89,1 | 63,7 | 44,2 |
|                                       | Свободный объём, %                                | -     | -     | -     | -     | -     | 10,9 | 36,3 | 55,8 |

Примечание: «-» - показатель не определялся.

Далее капсулируемая масса «Биомайрин» была помещена в капсулонаполняющую машину HD-100 (Китай) и проведено наполнение в желудочнорастворимые желатиновые капсулы в №0.

При выборе вспомогательных веществ для состава лекарственных форм «Рометин» и «Мегосин» был использован метод математического планирования экспериментов латинских квадратов 4×4 и 3×3, который позволяет снизить расход сырья и сэкономить время исследований.

Для субстанции Рометин в качестве антифрикционных веществ в капсулируемую массу были добавлены следующие скользящие вещества – аэросил 200, крахмал, тальк и бентонит, в качестве смазывающих веществ были использованы – стеариновая кислота, кальция стеарат, магния стеарат и

полиэтиленоксид (ПЭО-4000) (табл. 4).

**Таблица 4**

**Характеристика переменных факторов, влияющих на процесс наполнения капсул «Рометин»**

| Уровни | Факторы                                      |                        |                          |
|--------|--|------------------------|--------------------------|
|        | Наполнитель с влагосвязывающим свойством (А) | Скользкие вещества (В) | Смазывающие вещества (С) |
| 1      | Лактоза моногидрат (а1)                      | Крахмал (в1)           | Стеариновая кислота (с1) |
| 2      | МКЦ -102 (а2)                                | Аэросил 200 (в2)       | Кальция стеарат (с2)     |
| 3      | Крахмал (а3)                                 | Тальк (в3)             | Магния стеарат (с3)      |
| 4      | Полидекстроза (а4)                           | Бентонит (в4)          | ПЭО-4000 (с4)            |

**Таблица 5**

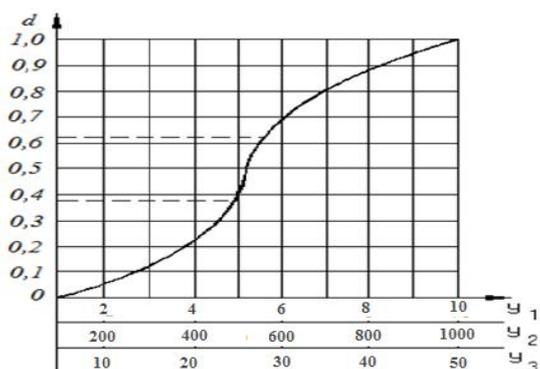
**Матрица планирования эксперимента и результаты исследований по оптимизации технологии капсул «Рометин»**

| Номер опыта | Факторы              |                      |                      | Критерии оптимизации                 |   |                                     |   |
|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------|---|-------------------------------------|---|
|             | А                    | В                    | С                    | Сыпучесть $Y_1, 10^{-3} \text{кг/с}$ | Насыпная плотность $Y_2, \text{кг/м}^3$ | Растворимость, $Y_3, \text{мкг/мл}$ | Остаточная влажность капсулируемой массы, $Y_4\%$ |
| 1           | a <sub>1</sub>       | b <sub>1</sub>       | c <sub>1</sub>       | 4,3                                  | 371                                     | 26                                  | 4,8±1,50  |
| <b>2</b>    | <b>a<sub>1</sub></b> | <b>b<sub>2</sub></b> | <b>c<sub>2</sub></b> | <b>7,0</b>                           | <b>902</b>                              | <b>29</b>                           | <b>3,7±1,34</b>                                   |
| 3           | a <sub>1</sub>       | b <sub>3</sub>       | c <sub>3</sub>       | 4,8                                  | 419                                     | 22                                  | 5,0±1,03  |
| 4           | a <sub>1</sub>       | b <sub>4</sub>       | c <sub>4</sub>       | 3,9                                  | 329                                     | 31                                  | 5,3±1,09  |
| 5           | a <sub>2</sub>       | b <sub>2</sub>       | c <sub>2</sub>       | 3,9                                  | 330                                     | 31                                  | 4,5±1,05  |
| 6           | a <sub>2</sub>       | b <sub>2</sub>       | c <sub>1</sub>       | 4,1                                  | 351                                     | 29                                  | 4,3±1,12  |
| 7           | a <sub>2</sub>       | b <sub>3</sub>       | c <sub>4</sub>       | 4,6                                  | 402                                     | 24                                  | 4,0±1,22  |
| 8           | a <sub>2</sub>       | b <sub>4</sub>       | c <sub>3</sub>       | 3,7                                  | 310                                     | 33                                  | 4,9±1,29  |
| 9           | a <sub>3</sub>       | b <sub>1</sub>       | c <sub>3</sub>       | 5,3                                  | 470                                     | 15                                  | 4,7±1,02  |
| 10          | a <sub>3</sub>       | b <sub>2</sub>       | c <sub>4</sub>       | 4,6                                  | 401                                     | 24                                  | 4,0±1,50  |
| 11          | a <sub>3</sub>       | b <sub>3</sub>       | c <sub>1</sub>       | 4,9                                  | 432                                     | 21                                  | 5,0±1,34  |
| 12          | a <sub>3</sub>       | b <sub>4</sub>       | c <sub>2</sub>       | 4,5                                  | 390                                     | 25                                  | 5,0±1,03  |
| 13          | a <sub>4</sub>       | b <sub>1</sub>       | c <sub>4</sub>       | 4,2                                  | 359                                     | 28                                  | 5,3±1,09  |
| 14          | a <sub>4</sub>       | b <sub>2</sub>       | c <sub>3</sub>       | 5,0                                  | 441                                     | 19                                  | 4,5±1,05  |
| 15          | a <sub>4</sub>       | b <sub>3</sub>       | c <sub>2</sub>       | 4,3                                  | 370                                     | 26                                  | 4,3±1,18  |
| 16          | a <sub>4</sub>       | b <sub>4</sub>       | c <sub>1</sub>       | 4,6                                  | 399                                     | 24                                  | 4,0±1,29  |

В плане латинских квадратов 4×4 каждый изучаемый фактор был исследован на 4 уровнях изменения (5-таблица). Для проверки значимости указанных факторов по плану эксперимента было проведено 16 опытов в условиях, и по критериям оптимизации были определены значимости выбранных вспомогательных веществ, расположенных в следующем порядке:

наполнители – a<sub>1</sub>>a<sub>3</sub>>a<sub>4</sub>>a<sub>2</sub>; скользкие вещества – b<sub>2</sub>>b<sub>3</sub>>b<sub>1</sub>>b<sub>4</sub>; смазывающие вещества – c<sub>2</sub>>c<sub>4</sub>>c<sub>1</sub>>c<sub>3</sub>.

В результате проведённых исследований для обеспечения удовлетворительного капсулирования субстанции Рометина были подобраны следующие вспомогательные вещества: лактоза (наполнитель – a<sub>1</sub>); аэросил (скользкое вещество – b<sub>2</sub>); кальция стеарат (смазывающее вещество – c<sub>2</sub>).



**Рис. 2. Шкала функции желательности**

Далее были изучены физико-технологические свойства капсулируемой массы. Технологические показатели капсулируемой массы «Рометин» представлены в табл.б.

**Таблица 6**

**Результаты технологических показателей капсулируемой массы и капсул «Рометин»**

| №  | Изученные показатели  | Полученные результаты   |  |
|----|---|---|--|
|    |   | Субстанция Рометина   | Капсулируемая масса «Рометин»                        |
| 1  | Внешний вид   | Аморфный порошок от темно-желтого до светло-коричневого цвета | Порошок от темно-желтого до светло-коричневого цвета |
| 2  | Фракционный состав<br>Мкм, %:<br>+ 500<br>- 500+300<br>- 300+200<br>- 200+ 150<br>- 150+ 100<br>- 100 | -<br>11,9<br>24,9<br>12,4<br>22,7<br>19,5                     | -<br>10,9<br>25,9<br>19,8<br>17,0<br>16,5            |
| 3  | Насыпная плотность (свободно насыпанная), кг/м <sup>3</sup>   | 450,0±1,75  | 732±2,63   |
| 4  | Насыпная плотность (с уплотнением), кг/м <sup>3</sup>   | 587,0±2,07  | 902,0±2,07   |
| 5  | Сыпучесть, 10 <sup>-3</sup> кг/с  | 0,82±0,83   | 7,0±0,5  |
| 6  | Угол естественного откоса, градус   | 42,8±1,2  | 32,4±0,1   |
| 7  | Остаточная влажность, %   | 7,0±0,5   | 6,0±0,5  |
| 8  | Внешний вид капсул  |   | Желатиновые капсулы с розово-белой крышкой           |
| 9  | Средняя масса капсул и отклонение от нее, гр (не более ±10%)  | -   | 0,169 до 0,227                                       |
| 10 | Распадаемость, мин (не более 20 мин)  | -   | 18±0,15  |
| 11 | Растворимость, мин (не менее 75%)   | -   | 89±5,0   |

Оптимальный состав капсульной массы «Рометин»:

Рометин – 100,0 мг;  
Лактоза моногидрат - 100,0 мг;  
Кальция стеарат – 2,0 мг;  
Аэросил 200 – 2,0 мг.

Далее проведен выбор размера твердых желатиновых капсул «Рометин». Для наполнения капсул смесью для капсулирования выбранного состава, исходили из средней вместимости капсул, используя капсулируемую массу 204 мг, а также показатель насыпной плотности смеси для капсулирования с уплотнением (902,0 кг/м<sup>3</sup>). Капсулируемая масса «Рометин» была помещена в капсулонаполняющую машину HD-100 (Китай) и проведено наполнение в желудочно- и кишечнорастворимые желатиновые капсулы в №1.

Следующим этапом исследований была разработка состава и технологии лекарственной формы «Мегосин». Использован метод математического планирования экспериментов латинский трёхфакторный квадрат 3×3, где каждый изучаемый фактор был исследован на трёх уровнях изменения, без повторных наблюдений.

Критериями оптимизации служили следующие факторы – влажность, % (Y<sub>1</sub>); распадаемость, с (Y<sub>2</sub>); растворимость капсул Мегосина, % (Y<sub>3</sub>) (табл.7).

**Таблица 7**

**Характеристика переменных факторов, влияющих на качественные показатели капсул «Мегосин»**

| Уровни | Факторы              |   |                                 |
|--------|----------------------|---|---------------------------------|
|        | Вид наполнителя (А)  | Вид антифрикционного вещества (влагорегулятора) (В) | Метод наполнения капсул (С)     |
| 1      | Картофельный крахмал | Магния стеарат                                      | Набивание порошка (полуавтомат) |
| 2      | Лактоза моногидрат   | ПЭО-4000  | Шприцевой                       |
| 3      | МКЦ 102              | Аэросил 200 + Магния стеарат (1:1)                  | Дисковой                        |

Виды наполнителей  $a_3 \geq a_1 \geq a_2$  (МКЦ 102  $\geq$  лактоза моногидрат  $\geq$  картофельный крахмал с 3% остаточной влажностью);

вид антифрикционного вещества –  $b_3 \geq b_2 \geq b_1$  (аэросил 200 + магния стеарат (1:1)  $\geq$  ПЭО-4000  $\geq$  магния стеарат);

метод наполнения капсул –  $c_3 \geq c_2 \geq c_1$  (дисковой  $\geq$  шприцевой  $\geq$  набиванием порошка).

Таблица 8

**Матрица планирования эксперимента и технологические характеристики смесей модельных составов капсул «Мегосин»**

| Номер опыта | Факторы        |                |                | Критерии оптимизации                               |                                    |   |
|-------------|----------------|----------------|----------------|--|------------------------------------|---|
|             | A              | B              | C              | Остаточная влажность капсулируемой массы, %, $Y_1$ | Распадаемость капсул (сек.), $Y_2$ | Степень биологической доступности (растворимость), %, $Y_3$ |
| 1           | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | 4,8±1,50   | 1078,2±0,92                        | 83,5±1,2  |
| 2           | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | 5,0±1,34   | 1101,1±0,47                        | 85,5±1,1  |
| 3           | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | 5,0±1,03   | 1100,3±0,89                        | 84,2±1,9  |
| 4           | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | 5,3±1,09   | 1200,1±0,32                        | 80,5±1,6  |
| 5           | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>1</sub> | 4,5±1,05   | 1069,1±0,67                        | 84,5±1,8  |
| 6           | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | 4,3±1,12   | 1059,5±0,62                        | 86,5±0,8  |
| 7           | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | 4,0±1,22   | 1030,1±0,77                        | 90,5±1,7  |
| 8           | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | 3,9±1,29   | 1025,1±0,83                        | 95,5±1,3  |
| 9           | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | 3,7±1,02   | 966,1±0,72                         | 98,5±1,2  |

Графическое изображение функции желательности представлено на рис.3



**Рис. 3 Шкала функции желательности**

Изучение технологических показателей капсулируемой массы «Мегосин» представлены в табл.9.

**Таблица 9  
Результаты технологических свойств капсульной массы «Мегосин»**

| № | Изученные показатели | Числовые показатели  |   | Соответствие нормативным данным |
|---|----------------------|--|---|---------------------------------|
|   |                      | Экспериментально установленные   | Нормативные данные  |                                 |
| 1 | Описание             | Порошок желтого с зеленоватым оттенком цвета, без запаха.<br>Гигроскопичен.<br>На свету темнеет. | Порошок желтого с зеленоватым оттенком цвета, без запаха.<br>Гигроскопичен. На свету темнеет. | Соотв.                          |

## Продолжение таблицы 9

|    |   |                                     |                                     |        |
|----|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|
| 2  | Форма частиц  | Анизодиаметрические призмы, палочки | Анизодиаметрические призмы, палочки | Соотв. |
| 4  | Насыпная плотность (свободно насыпанная), кг/м <sup>3</sup> | 598±1,4                             | >600                                | Соотв. |
| 5  | Насыпная плотность (с уплотнением), кг/м <sup>3</sup>       | 678±1,3                             | >600                                | Соотв. |
| 6  | Угол естественного откоса, градус                           | 32,0±3,4                            | 20,0-40,0                           | Соотв. |
| 7  | Сыпучесть (при вибрации), г/с                               | 3,0-6,5                             | 3,0-6,5 (удов.)                     | Соотв. |
| 8  | Остаточная влажность, %                                     | 4,5±0,5                             | не более 7,0                        | Соотв. |
| 9  | Распадаемость капсулы, мин.                                 | 15,0±1,8                            | не более 20 мин                     | Соотв. |
| 10 | Растворимость капсулы, мин.                                 | 90,6±2,2                            | не менее 75% за 45 минут            | Соотв. |

Из результатов таблицы 9, данный нижеуказанный состав капсульной массы «Мегосин» назначен оптимальным:

Мегосин – 20,0 мг;  
 МКЦ 102 – 180,0 мг;  
 Магния стеарат – 2,0 мг;  
 Аэросил 200 – 2,0 мг.

Далее проведен выбор размера твердых желатиновых капсул «Мегосин». Для наполнения капсул смесью для капсулирования выбранного состава, исходили из средней вместимости капсул, используя капсулируемую массу 204 мг, а также показатель насыпной плотности смеси для капсулирования с уплотнением (678,0 кг/м<sup>3</sup>).

Технология капсульных лекарственных форм «Биомайрин», «Рометин» и «Мегосин» была апробирована на технологическом опытном производстве в институте Биоорганической химии АН РУз имени акад. А.С.Садыкова «Экспериментально-опытное производство твердых лекарственных препаратов» и на основе этой технологии составлен опытно-промышленный регламент лекарственных форм (4-рис.).

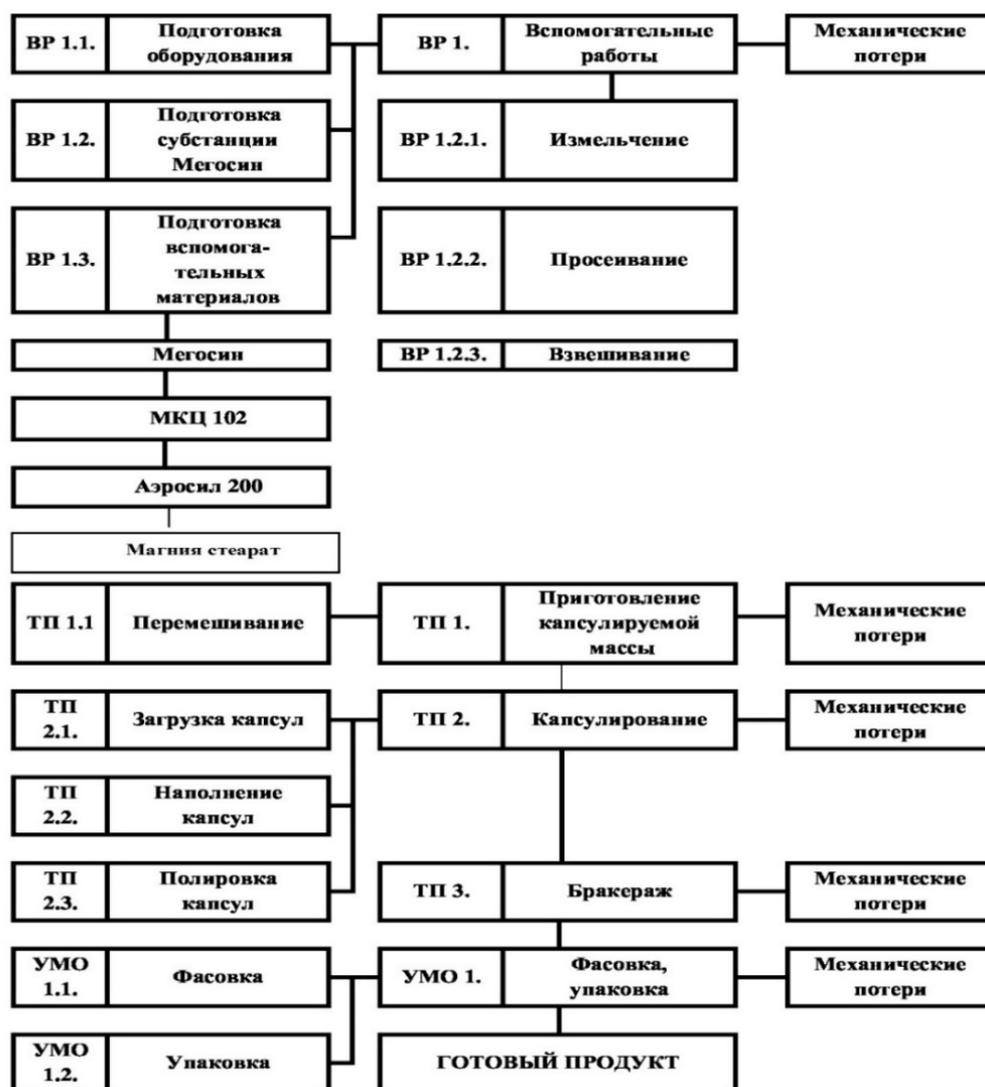
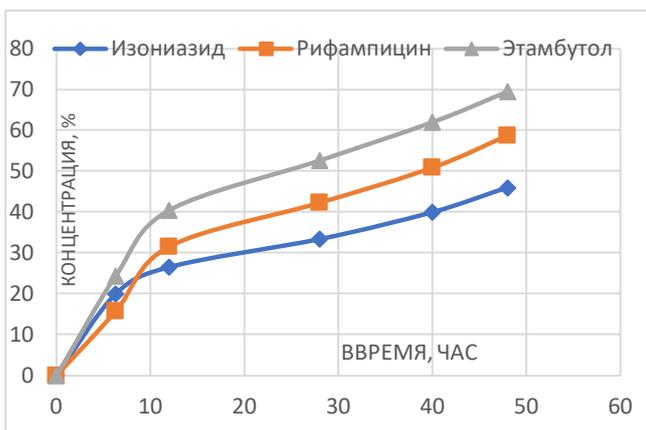


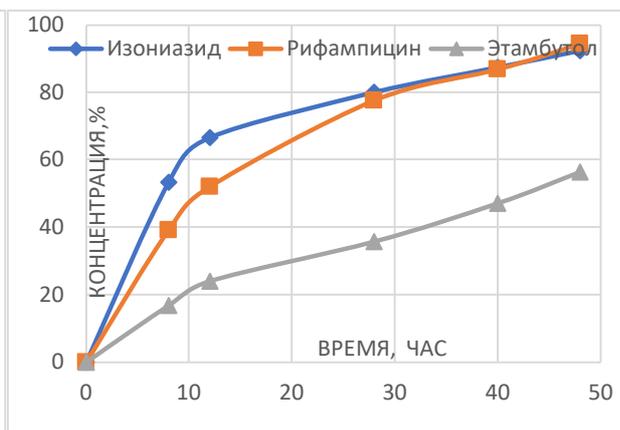
Рисунок 4. Технологическая схема капсулы Мегосин

В четвертой главе диссертации «**Результаты биофармации и оценка качества разработанных лекарственных форм**» представлены результаты биофармации капсульных лекарственных форм «Биомайрин», «Рометин» и «Мегосин», проведена оценка качества готовых лекарственных форм, приведен результат теста «Растворение» и «Высвобождение» действующих веществ методом *in vitro* из капсульной формы Биомайрина с помощью диализной плёнки, результаты теста растворения капсульных лекарственных препаратов «Рометин» и «Мегосин». Проведение теста на «Растворение» и «Высвобождение» комбинированной лекарственной формы «Биомайрин» проводили согласно методике, приведенной в НД с использованием прибора RCZ-6C3 типа «Вращающаяся корзинка» с помощью диализной плёнки.

Исследования показали, что количество действующих веществ (ДВ), перешедших в воду очищенную из капсул «Биомайрин», варьируется в пределах от 58 до 92% и в среднем составляет 87%, в кислую среду от 44% до 86% и в среднем составляет 82,2%, в буферную среду от 62% до 85% и в среднем составляет 81,6% (рис. 5-7).



**Рисунок 5. Высвобождение ДВ из капсулы при  $36,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$  и  $V = 2000$  мл, вода очищенная  $\text{pH}=7,0$  (метод диализа)**

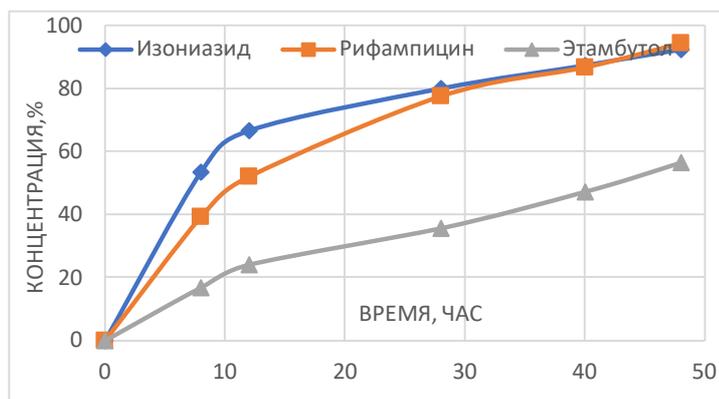


**Рисунок 6. Высвобождение ДВ из капсулы при  $36,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$  и  $V = 2000$  мл, раствор  $0,1$  н  $\text{HCl}$   $\text{pH}=2,0$  (метод диализа)**

Сопоставление полученных данных позволяет сделать заключение о том, что высвобождение действующих веществ в буферном растворе замедляется по сравнению с нейтральной средой (вода очищенная).

Данные по изучению степени высвобождения веществ показывают, что в нейтральной среде после 48 часов количество действующих веществ варьируется от 46% до 69,5%; в кислой среде от 56,4% до 94,4%; в буферной среде от 37,5% до 84,4% (рис.5-7).

При проведении сравнительного изучения степени высвобождения *in vitro* изониазида, рифампицина и этамбутола по тесту «Растворение» после 1 часа составляет не менее 81%, а в методе диализа после 48 ч количество действующих веществ составляет в среднем 67,5%.

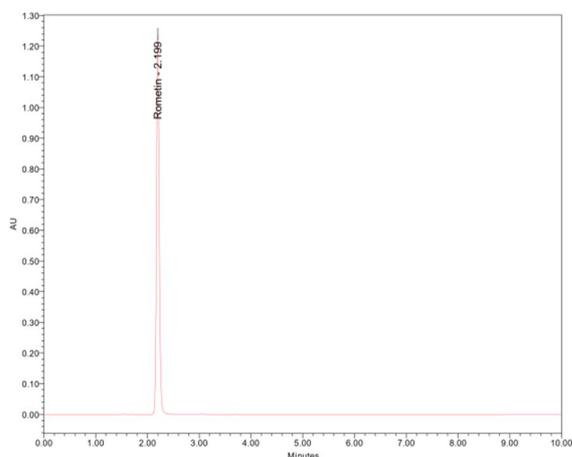


**Рисунок 7. Высвобождение ДВ из капсулы при  $36,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$  и  $V = 2000$  мл, буферный раствор  $\text{pH}=8,0$  (метод диализа)**

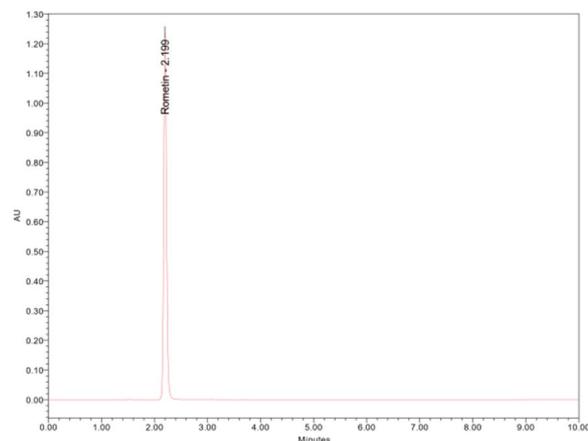
Согласно полученным данным установлено, что макромолекулярная основа обеспечивает более длительное высвобождение действующих веществ.

Исследование по биофармацевтическим параметрам капсул «Рометин» проводилось с помощью теста «Растворение» по методике, приведенной в НД с использованием прибора RCZ-6C3 типа «Вращающаяся корзина» при помощи метода ВЭЖХ. Хроматографический анализ проводили на хроматографе «Agilent 1200», снабженном абсорбционным спектрофотометрическим

детектором на диодной матрице. Использовали колонку размером 150 × 4,6 мм, Prodigy C8, которую термостатировали при 40<sup>0</sup>С. Длина волны детектирования 215 нм. Скорость потока подвижной фазы - 0,8 мл/мин. Специфичность данной аналитической процедуры доказывалась путем сравнения анализируемого вещества и стандартного образца.



**Рис. 8. Хроматограмма стандартного раствора Рометина**



**Рис. 9. Хроматограмма испытуемого раствора Рометина**

**Таблица 10**

**Результаты оценки качества капсул «Биомайрин 600 мг»**

| № | Показатели  | Методы                                      | Нормы  |
|---|---|---|--|
| 1 | Описание  | Визуально                                   | Твердые желатиновые капсулы размером №0, белого/белого цвета. Содержимое капсул: порошок коричневого цвета, со слабым специфическим запахом.   |
| 2 | Подлинность:<br>- Биомайрин<br><br>- Биомайрин                            | СФ<br><br>Химический<br>ВФС 42 Уз-5230-2022 | Имеет максимум поглощения при (219±2) нм, (265±2) нм, (330±2) нм и 473±2) нм. Появляется синее окрашивание.  |
| 3 | Средняя масса содержимого капсул  | ГФ РУз 2.2.25                               | От 545,4 до 666,6 мг. Отклонения от средней массы ±10%   |
| 4 | Распадаемость   | ГФ РУз 2.9.1                                | Капсулы должны распадаться в течение 45 мин.   |
| 5 | Растворение, мин.   | ГФ РУз 2.9.3                                | Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75% биомайрина.   |
| 6 | Микробиологическая чистота  | ГФ РУз<br>2.6.12, 2.6.13, 2.6.31., 5.1.4    | В 1 г препарата: не более 10 <sup>3</sup> КОЕ/г общего числа аэробных бактерий (ТАМС), не более 10 <sup>2</sup> КОЕ/г общего числа грибов (ТУМС). Не допускается наличия бактерий семейства <i>Escherichia coli</i> в 1 г. |
| 7 | Количественное определение:<br>- изониазид<br>- этамбутол<br>- рифампицин | СФ<br>ВФС 42 Уз-5230-2022                   | От 90,0 мг до 150,0 мг<br>От 120,0 мг до 180,0 мг<br>От 60,0 мг до 100,0 мг  |

Для полученных капсул «Биомайрин» были разработаны нормы качества (табл. 10). Таким образом, все приведенные параметры в табл. 10 соответствуют требованиям, отраженным в существующей нормативной документации капсульной лекарственной формы «Биомайрин».

Также, для полученных капсул «Рометин» были разработаны нормы качества и их параметры (табл.11). Приведенные ниже параметры соответствуют требованиям, в проекте существующей нормативной документации капсул «Рометин».

**Таблица 11**

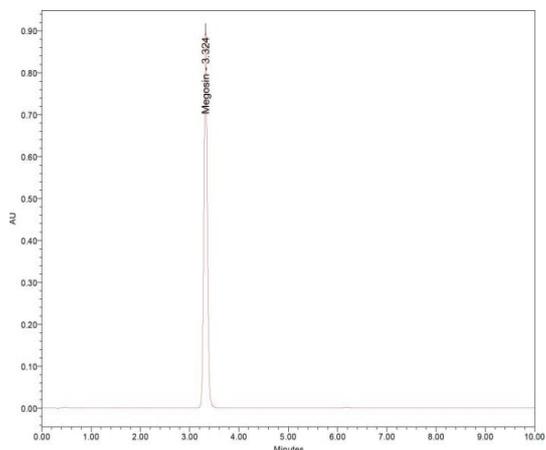
**Результаты оценки качества капсулы «Рометин 100 мг»**

| № | Наименование показателя               | Метод  | Требование по НД  |
|---|---------------------------------------|--|---|
| 1 | 2                                     | 3  | 4   |
| 1 | Описание                              | Визуальный   | Твердые желатиновые капсулы размером №1 с розовой крышечкой и белым корпусом, заполненные порошком светло-коричневого цвета, со специфическим запахом   |
| 2 | Подлинность                           | Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях<br>ГФ РУз 2.2.25 | Видимый спектр поглощения испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения в области от 270 до 470 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны (283±5) нм. При количественном определении время удержания основного пика натрия рометина на хроматограмме, полученной с тестовым раствором, должно совпадать со временем удержания пика для Рометина на хроматограмме, полученной со стандартным раствором Рометина. |
|   | Рометин                               | ВЭЖХ<br>ГФ РУз 2.2.29  |   |
|   | Госсипол                              | Качественные реакции   | К 0,1 г капсул прибавляют 2-3 капли кислоты серной концентрированной, появляется оранжевое окрашивание, переходящее при стоянии в красное.<br>К суспензии 0,1 г порошка капсул в 2 мл смеси ацетон:вода (3:1) прибавляют 2 капли спиртового раствора железа окисного хлорида, появляется коричневое окрашивание.  |
|   | Фенольные соединения                  | ВФС 42 Уз-4550-2021  |   |
| 3 | Средняя масса содержимого капсул      | Определение проводят согласно требованиям<br>ГФ РУз 2.2.25                             | От 193,6 до 224,4 мг, допустимое отклонение 204 мг±10%  |
| 4 | Однородность массы содержимого капсул | Определение проводят согласно требованиям<br>ГФ РУз 2.2.25                             | Отклонение от средней массы: для 90 % (18/20) капсул не более ± 10 %; для 10 % (2/20) капсул не более ± 20 %  |
| 5 | Потеря в массе при высушивании        | ГФ РУз 2.2.32  | Не более 4,0 %  |
| 6 | Распадаемость                         | ГФ РУз 2.9.1   | Не более 25 минут   |

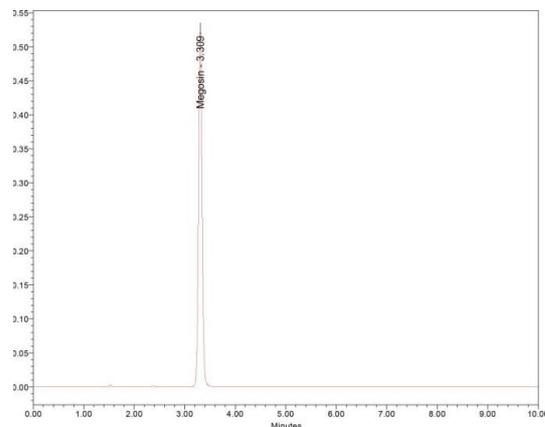
**продолжение таблицы 11**

|    |  |  |  |
|----|--|--|--|
| 7  | Тяжелые металлы  | ГФ РУз 2.4.8                               | Не более 0,01 %  |
| 8  | Посторонние примеси  | ТСХ<br>ГФ РУз 2.2.27                       | На хроматограмме испытуемого раствора А кроме основного пятна Рометина допускается наличие дополнительных пятен, по величине и интенсивности окрашивания не превышающих пятно, соответствующее пятну точки с раствора Б (не более 2%).   |
| 9  | Хлориды  | ГФ РУз 2.4.4                               | не более 0,01 %  |
| 10 | Сульфаты   | ГФ РУз 2.4.13                              | не более 0,02%   |
| 11 | Железо   | ГФ РУз 2.4.8                               | не более 0,03 %  |
| 12 | Сульфатная зола  | ГФ РУз 2.2.14                              | не должна превышать 0,1%   |
| 13 | Растворение:<br>Капсулы<br>кишечнорастворимые<br>Капсулы<br>желудочнорастворимые | ГФ РУз 2.9.3<br>ВЭЖХ<br>ГФ РУз 2.2.29      | В буфере pH 6,8 - не менее 75 % (Q) от заявленного количества Рометина через 2 часа.<br>В 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты - не менее 75 % (Q) от заявленного количества Рометина через 2 часа.   |
| 14 | Микробиологическая чистота   | ГФ РУз<br>2.6.12, 2.6.13, 2.6.31,<br>5.1.4 | В 1 г препарата должно содержаться общего числа аэробных микроорганизмов не более $10^4$ КОЕ, общего числа дрожжей и грибов не более $10^2$ КОЕ, грамотрицательных бактерий, устойчивых к желчи, не более $10^2$ КОЕ, при отсутствии <i>Salmonella</i> , <i>Escherichiacoli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> |

Биофармация капсул «Мегосин» проводилась согласно методике НД с помощью теста «Растворение» по методике, приведенной в НД с использованием прибора RCZ-6C3 типа «Вращающаяся корзинка» при помощи метода ВЭЖХ (10 и 11-рисунки).



**Рис. 10. Хроматограмма стандартного раствора Мегосина**



**Рис. 11. Хроматограмма испытуемого раствора Мегосина**

Для полученных капсул «Мегосин» были разработаны нормы качества. и их параметры (табл.12). Приведенные ниже параметры соответствуют требованиям,

в проекте существующей нормативной документации капсул «Мегосин».

Таблица 12

Результаты анализа капсул «Мегосин 20 мг»

| №  | Показатель  | Метод   | Норма  |
|----|---|---|--|
| 1  | Описание  | Визуально   | Твёрдые желатиновые капсулы с синей крышкой и белым корпусом, содержащие желтый порошок со специфическим запахом   |
| 2  | Подлинность Мегосин<br><br>Госсипол<br><br>Фенольные гидроксилы | ВЭЖХ<br>ГФ РУз 2.2.29<br><br>Качественные реакции<br><br>ФС 42 Уз-0103-2015 | Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика Мегосина на хроматограмме стандартного раствора (см. Количественное определение Мегосина).<br>Должно появляться окрашивание малинового цвета<br>Должно появляться окрашивание коричневого цвета |
| 3  | Средняя масса содержимого капсулы                               | Весовой,<br>ГФ РУз 2.9.5  | 0,265 – 0,315 г  |
| 4  | Однородность массы содержимого капсулы                          | ГФ РУз 2.2.25   | У 18 из 20 капсул не более $\pm 7,5\%$ , у 2 из 20 капсул не более $\pm 15\%$  |
| 5  | Распадаемость   | ГФ РУз 2.9.1  | не более 25 минут  |
| 6  | Хлориды   | ГФ РУз 2.4.4  | не более 0,01%   |
| 7  | Сульфаты  | ГФ РУз 2.4.13   | не более 0,02%   |
| 8  | Железо  | ГФ РУз 2.4.9  | не более 0,03%   |
| 9  | Сульфатная зола   | ГФ РУз 2.4.14   | не более 0,1%  |
| 10 | Тяжелые металлы   | ГФ РУз 2.4.8  | не более 0,001%  |
| 11 | Потеря в массе при высушивании                                  | Весовой<br>2.2.32   | не более 4,0%  |
| 12 | Посторонние примеси   | ГФ РУз 2.2.27   | не более 2,0%  |
| 13 | Растворение<br><br>Кишечнорастворимые<br>Желудочнорастворимые   | ГФ РУз 2.9.3<br><br>ВЭЖХ<br>ГФ РУз 2.2.29                                   | В буфере pH 6,8 - не менее 75% (Q) от заявленного количества Мегосина через 2 часа<br>В 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты - не менее 75 % (Q) от заявленного количества Мегосина через 2 часа  |
| 14 | Микробиологическая чистота                                      | ГФ РУз, 2.6.12,<br>2.6.13, 5.1.4  | Общее количество бактерий – не более 1000 КОЕ/г<br>Количество дрожжевых и плесневых грибов - не более 100 КОЕ/г<br><i>Escherichia coli</i> – отсутствие/г  |
| 15 | Количественное определение:<br>- Мегосин                        | ВЭЖХ<br>ГФ РУз 2.2.29   | 18,0 – 22,0 мг/капс. (90,0 - 110,0% от заявленного количества)   |

Таким образом, изученные качественные и количественные показатели соответствуют требованиям, отраженным в нормативной документации (ВФС) на капсулы «Мегосин» (табл.12).

Пятая глава «Исследования по стабильности капсульных лекарственных форм Биомайрин, Рометин и Мегосин» посвящена изучению стабильности капсульных лекарственных форм «Биомайрин», «Рометин» и «Мегосин».

Срок годности препаратов определяли методом «ускоренного старения» при хранении образцов в PVCА1 блистерных упаковках (по 20 капсул) при температуре 60<sup>0</sup>С в термостате ТВ-80-1 и при 25<sup>0</sup>С в естественных условиях хранения.

Сроки годности капсульных лекарственных форм «Биомайрин», «Рометин» и «Мегосин» по показателям «Распадаемость», «Средняя масса и однородность по массе», «Растворение», «Количественное содержание» и др., проводились в соответствии с требованиями нормативной технической документации. Величину рН контролировали с помощью универсального ионометра ЭВ-74. Математическую обработку результатов проводили по ОФС.1.1.0013.15. «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» проведена с использованием стандартных компьютерных программ MsExcel. Исследования проводились согласно Отраслевому стандарту «Лекарственные средства, порядок установления сроков годности» ОСТ 42-2-72 и Временной инструкции «По проведению работ с целью определения сроков годности лекарств методом «ускоренного старения» при повышенной температуре» И-42-2-82. Температура при условиях естественного хранения была равной 25<sup>0</sup>С.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые были подобраны оптимальные составы и разработаны технологии желудочно- и кишечнорастворимых капсульных лекарственных форм «Рометин» и «Мегосин» в дисковом капсуляторе. Использованный метод математического планирования сократил количество экспериментов, что в результате привело к созданию экономичной разработки состава и технологии капсульной лекарственной формы «Рометин» и «Мегосин».

2. Впервые в результате исследований были разработаны методы оценки их качества и стандартизации. На основе проведенных исследований был разработан проект ВФС и пакет НД на капсулы «Рометин капсулы 100 мг» и «Мегосин капсулы 20 мг» и представлен в государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» Министерства здравоохранения РУз.

3. Впервые проведены комплексные биофармацевтические и структурно-механические исследования модифицированного полисахарида с включением в макромолекулу посредством ионной связи изониазида, этамбутола и рифампицина. Разработаны состав и технология капсульной лекарственной формы противотуберкулёзного препарата «Биомайрин». Для капсульной формы «Биомайрин» проведено сравнительное изучение степени высвобождения *in vitro*, установлено, что капсульная лекарственная форма малотоксична, а также эффект пролонгирования составляет 2 суток.

4. Впервые предложена и проведена валидация методики

количественного определения «Рометин» и «Мегосин» в разработанных лекарственных формах методом ВЭЖХ. На основе результатов составлен Акт внедрения в научном центре «DVSIM о разработанном новом методе ВЭЖХ, который включен в проект ВФС и пакет НД «Рометин капсулы 100 мг » и «Мегосин капсулы 20 мг».

**5.** Утверждена фармакопейная статья ВФС 42 Уз-5231-2022 «Биомайрин» капсулы 600 мг и получено регистрационное удостоверение на производство № DV/M 04312/11/22 от 30 ноября 2022 года.

**6.** Впервые проведена апробация технологии капсульных лекарственных форм «Биомайрин», «Рометин» и «Мегосин» на экспериментально-опытном производстве твердых лекарственных препаратов на базе Института биоорганической химии АН РУз имени акад. А.С.Садыкова, также обоснована оптимальная технологическая схема и разработаны опытно-промышленные регламенты.

**7.** Методом «ускоренного старения» при 60<sup>0</sup>С и методом естественного хранения при 25<sup>0</sup>С установлены сроки годности разработанных лекарственных форм, срок годности для капсульных лекарственных форм был установлен на 2 года.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSC.04/30.09.2022.FAR.134.01 ON CONFERMENT OF  
SCIENTIFIC DEGREES THE TASHKENT SCIENTIFIC RESEARCH  
INSTITUTE OF VACCINES AND SERUM**

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**MAMATMUSAEVA NILUFAR ERKINOVNA**

**DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF  
CAPSULE DOSAGE FORMS OF THE ANTI-TUBERCULOSIS DRUG  
BIOMAIRIN AND ANTIVIRAL DRUGS BASED ON GOSSYPOL**

**15.00.01- Drug technology**

**DISSERTATION ABSTRACT  
OF THE DOCTOR SCIENCES (DSc)**

**Tashkent-2024**

**The abstract of dissertation (DSc) is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2021.1. DSc /Far 27.**

Dissertation is carried out at the Tashkent pharmaceutical Institute.

The abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is placed on web page of the Scientific Council to address ([www.toshvziti.uz](http://www.toshvziti.uz)) and the Information and educational portal “ZiyoNet” at address ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz))

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Scientific consultant:</b> | <b>Sagdullaev Bakhodir Takhirovich</b><br>Doctor of technical Sciences, professor   |
| <b>Official opponents:</b>    | <b>Olimov Nemat Kayumovich</b><br>Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor<br><b>Sotimov Gayrat Bakhtiyarovich</b><br>Doctor of technical Sciences<br><b>Abdijalilova Zilolakhon Khikmatullaevna</b><br>Doctor of Pharmaceutical Sciences |
| <b>Leading organization:</b>  | <b>Uzbek Scientific Research Chemical and<br/>Pharmaceutical Institute by A. Sultanov</b>   |

The defense of the thesis will take place on «\_\_»\_\_\_\_\_ 2024 at \_\_\_ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.09.2022. Far.134.01 at the Tashkent Research Institute of Vaccines and Serums (Address:100084, Tashkent, Yunusabad district, Ch. Aytmatov str 37, Phone/ fax +99871 234-79-53, e-mail: [www.toshvziti.uz](http://www.toshvziti.uz)).

The thesis can be found at the Information Resource Centre of the Tashkent Research Institute of Vaccines and Serums (Address:100084, Tashkent, Yunusabad district, Ch. Aytmatov str 37, Phone/ fax +99871 234-79-53) Abstract of dissertation sent out on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024.

The abstract of the thesis was sent on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 y.  
(register mailing report № \_\_\_\_\_ dated «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 y.)

**Kh.M. Kamilov**  
Chairman of scientific Council on conferment of scientific degrees, D.Pharm. Sc., professor

**A.A. Ashurov**  
Scientific Secretary of the scientific Council on conferment of scientific degrees,, Ph.D. Sciences

**H.R. Tukhtaev**  
Deputy chairman of scientific seminar under scientific council on conferment of scientific degrees, Pharm. Sc., professor

## INTRODUCTION (abstract of the thesis of the Doctor of Sciences (DSc))

**The objective of the research** is the selection of the optimal composition and development of technology for capsule dosage forms based on the highly effective anti-tuberculosis drug Biomairin with a prolonged action, as well as drugs based on gossypol Rometin and Megosin.

**The object of the research** are the combined anti-tuberculosis substance Biomairin, the substances Rometin and Megosin, excipients and gastro-soluble capsules of prolonged action Biomairin, gastro-soluble and enteric capsules of the antiviral drug Rometin, as well as Megosin capsules with anti-ulcer action.

**The scientific novelty of the research is as follows:**

the technological properties of the substance of the drug Biomairin were studied for the first time, the optimal composition was selected and its capsule dosage form was developed;

the composition and technology of the capsule dosage form of the combined anti-tuberculosis drug "Biomairin" has been developed and the prolonging effect was studied and ascertained through the research;

compositions and technologies for gastrointestinal and intestinal soluble capsules "Rometin" and "Megosin" have been developed;

in research, the physico-technological properties of Biomairin, Rometin and Megosin substances have been studied and the negative effect of hygroscopicity and photosensitivity on the quality indicators of drugs has been established;

the specific activity and safety of the preparations of gastrointestinal and enteric soluble capsules "Rometin" and "Megosin" were determined;

qualitative and quantitative indicators, storage conditions were ascertained to ensure the stability and shelf life of the capsules "Biomairin", "Rometin" and "Megosin";

preclinical tests were conducted on the antiulcer effect of Megosin capsules, which are superior in effectiveness compared to drugs such as "Altan" and "Mesalazine", clinical trials were conducted on the antiviral effect of the drug "Rometin" against the influenza virus, which is not inferior in effectiveness compared to drugs such as "Arbidol" and "Ergoferon";

a package of regulatory documents of the capsules "Biomairin", "Rometin" and "Megosin".

**The research results.** Based on the research carried out, the following were developed:

a package of regulatory documents for combined anti-tuberculosis capsules "Biomairin" of prolonged action, capsules "Rometin" for the influenza virus and "Megosin" for ulcerative colitis;

the technology for producing capsules "Biomairin", "Rometin" and "Megosin" was tested on the experimental technological base of the Institute of Bioorganic Chemistry and pilot industrial regulations were developed;

a quantitative analysis of biologically active substances of gastrointestinal and intestinal soluble Rometin capsules was carried out using the method of high-performance liquid chromatography (HPLC).

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an

introduction, five chapters, a conclusion, a list of references, and appendices. The volume of the dissertation is 190 pages of text.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ  
ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ  
LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Маматмусаева Н.Э., Шомуратов Ш.А., Сагдуллаев Б.Т., Тураев А.С. Высвобождение действующих веществ из капсульной формы противотуберкулезного препарата «Биомайрин» // Фармацевтический Вестник Узбекистана. – Ташкент. - 2017-№1. С. 33-36. (15.00.00.,№1)
2. Маматмусаева Н.Э., Шомуратов Ш.А., Сагдуллаев Б.Т., Тураев А.С. Изучение технологических свойств субстанции и базового состава для получения готовой лекарственной формы препарата «Биомайрин» // Фармация и фармакология. Научно-практический журнал.- Пятигорск. -2017. -Том 5 №6., С.532-542. (Scopus, IF 0,3325)
3. Маматмусаева Н.Э., Хакимжонова Ш.О., Зияев Х.Л., Эрматов А.М. Разработка состава и технологии капсул «Рометин» //Фармацевтический Вестник Узбекистана. – Ташкент. - 2020-№1. С. 33-36. (15.00.00.,№1)
4. Mamatmusaeva N.E., Shomuratov Sh.A., Sagdullaev B.T., Turaev A.S. Stability Research of «Biomayrin» Capsules //Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology . - India. - 2020. Volume.14. №4. P. 7771-7778.(Scopus, IF 0,115)
5. Mamatmusaeva N.E., Faizullaeva N.S. Ziyaev H.L., Ermatov A., Sagdullaev B.T. Optimization of the composition and technology of the solid dosage form «Romethine» // Natural Volatiles & Essential Oils. Turkey. 2021; 8(5). P.12096-12108. (Scopus, IF 0,737)
6. Mamatmusaeva N.E., Abdugafurova D.G., Vypova N. L., Ziyaev H.L., Tagayalieva N. A., Abrekova N. N., Sagdullaev B.T. Anti-ulcer effect of megosin in a model of acute experimental colitis in RATS //International Journal of Health Sciences, (2022). 6(S7), 47349–47356. (Scopus, IF 2,0)
7. Mamatmusaeva N.E., Shomuratov Sh.A., Sagdullaev B.T., Turaev A.S. Anti-tuberculosis Conjugates Based on Polysaccharides // Eurasian Journal of Physics, Chemistry and Mathematics. Brussels, Belgium. Volume 13|. December 2022. P. 66-71. (IF 5,6)
8. Mamatmusaeva N.E., Ziyaev H.L., Sagdullaev B.T. Development of the quantitative determination of the medicinal preparation derivative of gossypol // British Journal of Global Ecology and Sustainable Development. Volume №12, Jan., 2023. United Kingdom. P.7-12. (IF 8,3)
9. Mamatmusaeva N.E., Shomuratov Sh.A., Sagdullaev B.T., Turaev A.S. Pre-clinical studies of the antituberculous drug Biomayrin // International Journal of Medical Sciences And Clinical Research. Volume №2. 2023.- ISSUE 12. P.9-20. (IF 5,8)
10. Маматмусаева Н.Э., Зияев Х.Л., Сагдуллаев Б.Т., Разработка метода количественного определения язвезаживляющего лекарственного препарата “Мегосин” // Фармацевтический вестник Узбекистана. - Ташкент-

2023. - №4. С.33-38. (15.00.00.,№1)

11. Маматмусаева Н.Э., Абдугафурова Д.Г., Выпова Н.Л., Зияев Х.Л., Сагдуллаев Б.Т. Поиск и создание наиболее эффективных язвезаживляющих средств на основе лекарственно-растительного сырья // Фармацевтический вестник Узбекистана. - 2023.- №4.С. 62-67. (15.00.00.,№1)

12. Маматмусаева Н.Э., Зияев Х.Л., Сагдуллаев Б.Т.Динамика заболеваемости взрослого населения Республики Узбекистан болезнями верхних дыхательных путей и органов пищеварительного тракта //Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент - 2023. - №2. С.63-68. (15.00.00.,№1)

13. Маматмусаева Н.Э., Зияев Х.Л., Сагдуллаев Б.Т. Ассортиментный анализ в Республике Узбекистан лекарственных средств применяемых при болезнях верхних дыхательных путей // Фармация и фармакология.-Ташкент-2023. - №3. С.94-100. (15.00.00.,№1)

## **II бўлим (II часть; II part)**

1. Маматмусаева Н.Э., Шомуратов Ш.А., Сагдуллаев Б.Т., Тураев А.С. Высвобождение действующих веществ из капсульной формы противотуберкулезного препарата «Биомайрин». ЎЗР ФА О.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институтининг “Лекарственные препараты на основе природных соединений” анжумани материаллари. - Ташкент. - 2018. С..133-134.

2. Маматмусаева Н.Э., Шомуратов Ш.А., Сагдуллаев Б.Т., Тураев А.С. Исследование стабильности противотуберкулезного препарата Биомайрин. Medical drugs for human. Modern issues of pharmacotherapy and prescription of medicine. Украина.14-15 Март. 2019. Том 2. С.172-173.

3. Маматмусаева Н.Э., Полатова А.М. Изучение технологических свойств субстанции Мегосин. ЎЗР ФА Ёш олимлар Кенгашининг “XXI асп-интеллектуал ёшлар аспри” мавзусидаги Республика илмий ва илмий-назарий анжумани. Тошкент. 24 апрель 2020 й. Б.113-114.

4. Маматмусаева Н.Э., Полатова А.М. Development of Megosin’s solid medicine form composition. III International Scientific-Practical Conference “Abu Ali Ibn Sino and innovations in the modern pharmaceuticals”. Ташкент.22 Май. 2020 г. С.97-98.

5. Маматмусаева Н.Э., Шомуратов Ш.А., Сагдуллаев Б.Т., Тураев А.С.Установление срока годности противотуберкулезного препарата капсул “Биомайрин”.ЛОГОΣ. Wissenschaftliche ergebnisse und errungenschaften: 2020. 25 December. 2020. MUNCHEN. Deutschland P. 86-89.

6. Маматмусаева Н.Э., Эрматов А.М., Зияев Х.Л., Сагдуллаев Б.Т. Индукторы интерферона местного происхождения. The process and dynamics of the scientific path. I International Scientific and Theoretical Conference.-Vol.2, 26 February, 2021. Athens, Hellenic Republic, - P. - 141-143.

7. Маматмусаева Н.Э., Эрматов А.М., Зияев Х.Л., Сагдуллаев Б.Т.Разработка состава и технологии капсул «Рометин». Theoretical and Practical

Scientific achievements: research and results of their implementation. I International Scientific and Theoretical Conference.-Vol.2, 12 February, 2021. Pisa, Italian Republic, - P.- 79-81.

8. Mamatmusaeva N.E., Shomuratov Sh.A., Sagdullaev B.T., Turaev A.S. Research on the development of composition of an anti-tuberculosis capsule form. ΛΟΓΟΣ «Scientific practice: modern and classical research methods» Vol.3. February 26, 2021 • Boston, USA. - P.129- 132.

9. Mamatmusaeva N.E., Shomuratov Sh.A., Sagdullaev B.T., Turaev A.S. Technological properties of «Biomairin» substance and selection of glidant substances for developing the composition of capsule form. Education and science of today: intersectoral issues and development of sciences: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ» with Proceedings of the I International Scientific and Practical Conference (Vol. 4), Cambridge, March 19, 2021. Cambridge-Vinnytsia. P. 72-75.

10. Маматмусаева Н.Э., Файзуллаева Н.С., Зияев Х.Л., Сагдуллаев Б.Т. Разработка состава капсулы рометина с помощью математического моделирования. International Conference on Multidimensional Innovative Research and Technological Analyses. Испания. 2022. С.135-142.

11. Mamatmusaeva N.E., Abdugafurova D.G., Vypova N. L., Ziyaev H.L., Sagdullaev B.T. Изучение влияния субстанции мегосина и ее лекарственных форм в виде желудочно-растворимых и кишечнорастворимых капсул на неспецифический язвенный колит (НЯК) крыс. Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives. III International Scientific and Theoretical Conference.-Vol.3, 6 May, 2022. Vilnius, Republic of Lithuania, - P. - 62-65.

12. Маматмусаева Н.Э., Эрматов А.М., Зияев Х.Л., Сагдуллаев Б.Т. Определения общего действия и острой токсичности субстанции мегосин и его лекарственных форм. Материалы III международной научной практической конференции, посвященной 85-летию Ташкентского фармацевтического института “Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы”. Ташкент. 2022. С. 309.

13. Mamatmusaeva N.E., Abdugafurova D.G., Vypova N. L. Medicinal and plant raw materials as the basis for creating the most effective ultra-healing medicines. «Pedagogik islahotlar va ularning yechimlari» Республика илмий-амалий конференцияси. - Тошкент. 2023.-15 май. Б.55-57.

Автореферат «Фармация, иммунитет ва вакцина» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

**Босмахона лицензияси:**



**9338**

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>18</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.  
14 рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи: 4,1. Адади 100 дона. Буюртма №  
Гувоҳнома № 851684.  
«Трограф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.  
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.