

ФАРМАЦЕВТИКА ТАЪЛИМ ВА ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.11.2024.Far.188.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ФАРМАЦЕВТИКА ТАЪЛИМ ВА ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ

РАМАЗОНОВА КАМОЛА РАМАЗОН ҚИЗИ

КОБАЛЪТ-30 НИ ЦИКЛОДЕКСТРИНЛИ КОМПЛЕКСИ АСОСИДА
КАПСУЛА ДОРИ ШАКЛИНИ ОЛИШ ВА СТАНДАРТЛАШ

15.00.01 – дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Рамазонова Камола Рамазон кизи

Кобальт-30 ни циклодекстринли комплекси асосида капсула дори шаклини олиш ва стандартлаш.....3

Рамазонова Камола Рамазон кизи

Получение и стандартизация капсульной лекарственной формы на основе комплекса кобальт-30 с циклодекстрином.....21

Ramazonova Kamola Ramazon kizi

Preparation and standardization of a capsule dosage form based on a cobalt-30 complex with cyclodextrin.....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....43

ФАРМАЦЕВТИКА ТАЪЛИМ ВА ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.11.2024.Far.188.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ФАРМАЦЕВТИКА ТАЪЛИМ ВА ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ

РАМАЗОНОВА КАМОЛА РАМАЗОН ҚИЗИ

КОБАЛЪТ-30 НИ ЦИКЛОДЕКСТРИНЛИ КОМПЛЕКСИ АСОСИДА
КАПСУЛА ДОРИ ШАКЛИНИ ОЛИШ ВА СТАНДАРТЛАШ

15.00.01 – дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертация мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2024.2.PhD/Far133 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Фармацевтика таълим ва тадқиқот институтида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.ftti.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталига (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Ходжаева Ирода Ахматходжаевна фармацевтика фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Хайдаров Восилжон Расулович фармацевтика фанлари номзоди, профессор Абдижалилова Зилола Хикматуллаевна фармацевтика фанлари доктори, доцент
Етакчи ташкилот:	Тошкент кимё-технология институти

Диссертация химояси Фармацевтика таълим ва тадқиқот институти ҳузуридаги DSc.04/30.11.2024.Far.188.01 рақамли илмий кенгашнинг 2025 йил “__” _____ соат __ даги мажлисида бўлиб ўтади (манзил: 100114, Тошкент ш., Юнусобод тумани, 19-мавзе, 46,48 уй. Тел.:(+99871) 202-05-50; e-mail: iper@ftti.uz).

Диссертация билан Фармацевтика таълим ва тадқиқот институти ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (__ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100114, Тошкент ш., Юнусобод тумани, 19-мавзе, 46,48 уй. Тел.:(+99871) 202-05-50.

Диссертация автореферати 2025 йил “__” _____ куни тарқатилди.
(2025 йил “__” _____ даги __ рақамли реестр баённомаси).

А.Н.Юнусходжаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, фарм.ф.д., профессор

Ш.Ф.Искандарова

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

И.Ш.Шарипова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунё миқёсида жигар касалликлари кенг тарқалган бўлиб, улар соғлиқни сақлаш тизими олдида жиддий муаммолардан бири сифатида қаралмоқда. Гепатит, жигар циррози ва турли метаболик бузилишлар оқибатида юзага келадиган касалликлар кўплаб беморларнинг ҳаёт сифатини пасайтириб, юқори ўлим кўрсаткичларига сабаб бўлмоқда. Шу муносабат билан бугунги кунда жигар касалликларини даволашда қўлланиладиган юқори самарадорликка эга, безарар ва сифатли дори препаратларини яратиш, уларни sanoat миқёсида ишлаб чиқиш ҳамда тиббиёт амалиётига жорий этиш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда комплекс бирикмалардан дори препаратларини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Ҳозирги кунда замонавий фармацевтиканинг долзарб масалаларидан бири мавжуд дори воситаларини тиббий-биологик хусусиятларини яхшилаш – эрувчанлиги ва самарадорлигини ошириш ҳисобланиб, бу масалани ечиш мақсадида турли хил ёрдамчи моддалардан фойдаланилмоқда. Бу борада циклодекстрин ва унинг ҳосиласини қўлланилиши орқали субстанциялар турғунлигини ошириш, ножўя таъсирларини камайтириш, таъсир қилувчи моддаларни биологик тўсиқлардан енгил ўтиши ва кичик дозада юқори самара олиш имкониятини яратишга доир илмий изланишларга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда фармацевтика соҳасида кўплаб ислохотлар амалга оширилмоқда. Шу жумладан жигар касалликларида қўлланиладиган дори воситалар ишлаб чиқарилиши бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясининг иккинчи иловаси, 85-бандида “Фармацевтика sanoati маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баробар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80% га етказиш...”¹ каби долзарб вазифалар белгиланган. Бу борада жигар касалликларида қўлланиладиган, иқтисодий рақобатбардош маҳаллий фармацевтик маҳсулотлар ассортиментини кенгайтириш, халқаро талаблар асосида стандартлаш ва фармацевтик корхоналар томонидан ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон «2022-2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони, 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2019 йил 30 декабрдаги ПҚ-4554-сон «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги,

¹ «2022–2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон Фармони

қарорлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъерий-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 технологиялари ривожланишининг VI “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Адабиётларда координацион бирикмалар синтези ва таҳлил усуллари етарлича ёритилган. Республикада комплекс бирикмалар олиш улар асосида дори препаратларини яратиш, мавжудларини технологиясини такомиллаштириш ва тиббиёт амалиётига жорий этиш борасида М.А.Азизов, Х.Х.Ҳакимов, А.А.Шабилотов, А.Н.Юнусходжаев, А.Б.Ақбаров, Н.А.Парпиев, Т.А.Азизов каби ўзбек олимлари томонидан илмий тадқиқотлар олиб борилган.

Дунё миқёсида бир қатор олимлар циклодекстрин ва дори моддаларидан иборат бўлган супрамолекуляр комплекс бирикмалар олиш ва тиббиётда қўллаш борасида Р.А.Кедик, Т. Loftsson, E.M. Martin, A. Ribeiro, P.J. Salústio, P.K. Das, N.P. Sapkal, P. Shimpi, D.G. Zhao, M. Sirri, K.A. Ansari, D.M. Heiker, П.Й. Федорова, Н.А.Никитин, К.Уекама, Ю.А.Пентин, В.А.Берштейн, Ф.Х.Каратаева, П.Ю.Федорова, Л.Р.Ушакова ва бошқа олимлар томонидан олиб борилган тадқиқотлар аҳамиятлидир.

Мазкур диссертация иши кобальт-30 субстанцияси ҳамда гидроксипропил – γ – циклодекстрин билан супрамолекуляр комплексини стандартлаш, ушбу субстанция асосида капсула дори шакли таркиби ва технологиясини илмий асослаш, сифат меъёрларини белгилаш, турғунлигини аниқлаш ва тиббиёт амалиётида қўллашга тавсия этиш юзасидан олиб борилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

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

Тадқиқотнинг мақсади кобальт ва метионин хелат комплекс бирикмасидан иборат Кобальт-30 субстанциясининг циклодекстринли супрамолекуляр бирикмаси асосида капсула дори шакли технологиясини ишлаб чиқиш ва олинган капсулаларни стандартлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

мавзуга оид адабиётлар таҳлилини ўтказиш;

Кобальт-30 субстанцияси ва гидроксипропил-γ-циклодекстрин асосида синтез қилинган супрамолекуляр комплекснинг физик - кимёвий хусусиятларини ўрганиш ҳамда фармацевтик субстанциянинг сифатини баҳолаш;

“Кобальт-30 Нео” субстанциянинг технологик хоссаларини ўрганиш, капсула массалари таркибига кирувчи ёрдамчи моддаларни танлаш, капсула массаларининг технологик хоссаларини ва кўрсаткичларини аниқлаш, таркиб ва технологиясини илмий асослаган ҳолда ишлаб чиқиш;

тавсия этилаётган дори шаклининг таркибидаги фаол моддаларнинг таҳлилини ўтказиш ва капсулаларнинг сифатини баҳолаш;

ишлаб чиқилган дори шаклининг биофармацевтик хусусиятларини “in vitro” усулида ўрганиш;

янги субстанция ва дори шаклининг сақланиш шароити ва яроқлилиқ муддатини белгилаш;

олинган натижалар асосида “Кобальт-30 Нео” субстанция ва капсула шаклидаги дори воситаси учун меъёрий хужжатларни тайёрлаш ва уларни тасдиқлаш мақсадида ЎзР ССВ хузуридаги “Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази” Давлат муассасасига топшириш ҳамда капсулаларни саноат миқёсида ишлаб чиқаришга жорий этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Кобальт-30 (кобальт-метионин) субстанцияси, гидроксипропил-γ-циклодекстрин ва улар асосида синтез қилинган янги комплекс бирикма “Кобальт-30 Нео” субстанцияси ҳамда у асосида олинган капсула дори шакли танланган.

Тадқиқотнинг предмети оригинал “Кобальт-30 Нео” субстанцияси асосида дори воситаси учун илмий асосланган таркиб танлаш, технологик кўрсаткичларини аниқлаш, капсула шаклидаги дори восита учун технологиясини ва тегишли меъёрий-техник хужжатларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот ишини бажаришда олинган субстанция ва капсулаларнинг сифат ва миқдорий таҳлилида замонавий кимёвий ва физик-кимёвий усуллардан, жумладан, спектрофотометрия усуллари қўлланилиб, бунда “R-532” Раман спектрометри, ИК-Фурье Сагу 630 спектрофотометри каби жиҳозлардан, биофармацевтик усуллар ва компьютер дастурларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор Кобальт-30 ва гидроксипропил-γ-циклодекстриндан иборат бўлган супрамолекуляр комплекс бирикма олинган, унинг физик-кимёвий кўрсаткичлари аниқланган ҳамда фармацевтик субстанция сифатида фойдаланиш учун стандартланган;

илк бор “Кобальт-30 Нео” субстанцияси фракцион таркиби, сочилувчанлиги, сочилувчанлик зичлиги, табиий оғиш бурчаги каби технологик кўрсаткичлари бўйича баҳоланган ва структура-механик хоссаларини аниқлаш натижасида капсула шаклидаги дори воситасининг таркиби танланган ва мақбул технологияси ишлаб чиқилган;

“Кобальт-30 Нео” субстанция ва унинг асосидаги дори шаклининг сифат ва миқдор кўрсаткичлари аниқланиб, меъёрий хужжатларда кўрсатилган талабларга мувофиқлиги исботланган.

“Кобальт-30 Нео” капсула дори шаклининг биофармацевтик кўрсаткичлари “in vitro” тажрибаларда аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

“Кобальт-30 Нео” субстанцияси ва унинг асосида ишлаб чиқилган капсула шаклидаги дори воситасининг сақланиш шароитлари аниқланиб, яроқлилик муддатлари белгиланган;

“Кобальт-30 Нео” капсуласи саноат миқёсида ишлаб чиқарилиб, давлат рўйхатидан ўтказилган;

Лейкопозни рағбатлантирувчи ҳамда гепатопротектор таъсирга эга “Кобальт-30 Нео” капсуласини тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат олиш мақсадида тегишли меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиги даражаси замонавий технологик, физик-кимёвий (ИҚ ва Раман спектроскопияси), биофармацевтик ва статистик усулларидан фойдаланилганлиги, шунингдек фармакологик текширувлар асосида ҳамда ишлаб чиқилган технологиялар саноат шароитида синовдан ўтказилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти гидроксипропил-γ-циклодекстрин билан Кобальт-30 субстанциясининг супрамолекуляр комплекси олиниб, унинг хусусиятлари замонавий инструментал усулларла ўрганилганлиги, турли ёрдамчи моддалар билан таркиблар ишлаб чиқилиб, ҳар бир таркибнинг технологик хоссалари аниқланганлиги, ижобий натижалар қайд этилган таркиб танланиб у асосида лейкопозни рағбатлантирувчи ва гепатопротектор таъсирга эга бўлган капсула шаклидаги дори воситаси технологияси ишлаб чиқилганлиги ҳамда уларнинг сифат меъёрлари белгиланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти “Кобальт-30 Нео” субстанцияси асосидаги янги капсула дори шакли учун корхона фармакопоя мақоласи «Remedy group» ҚК билан ҳамкорликда ишлаб чиқилганлиги ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш мақсадида ЎзР ССВ ҳузуридаги “Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази” Давлат муассасига тақдим этилганлиги, шунингдек капсула шаклидаги дори воситаси учун тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома ишлаб чиқилганлиги ҳамда тасдиқланганлиги ва булар ўз навбатида импорт ўрнини босиш имкониятини кенгайтириши ҳамда Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги ҳузуридаги “Интеллектуал мулк маркази” Давлат муассасасидан “Кобальтнинг метионин ва гидроксипропил гамма циклодекстрин сақлаган гепатопротектор фаолликка эга комплекс бирикмаси”га ихтиро учун патент (№ IAP 7676, 23.04.2024) олинганлиги билан изоҳланади. Бу эса лейкопозни рағбатлантирувчи ҳамда гепатопротектор таъсирга эга импорт ўрнини босувчи дори шаклларининг ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Кобальт-30 субстанциясининг циклодекстринли комплекси асосида капсула дори шаклини олиш ва стандартлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Кобальт-30 субстанцияга фармакопея мақоласи Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги “Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази” Давлат муассаси томонидан тасдиқланган (ФСП 42 Уз- 22175941-5168-2022). Ушбу меъёрий ҳужжатнинг тасдиқланиши самарали лейкопозни рағбатлантирувчи ҳамда гепатопротектор таъсирга эга бўлган дори воситасини ишлаб чиқариш имконини берган;

Олинган капсула дори тури яъни “Кобальт-30 Нео” капсула учун фармакопея мақоласи Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги “Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази” Давлат муассаси томонидан тасдиқланган (ФСП 42 Уз- 22175941-5167-2022). Натижада “Remedy Group” ҚҚда капсула шаклидаги дори воситасини ишлаб чиқариш имконини берган;

“Кобальт-30 Нео” субстанцияси ва капсулалари ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан рўйхатдан ўтказилган (DV/М 04311/11/22) ва (DV/М 04310/11/22). Натижада, лейкопозни рағбатлантирувчи ҳамда гепатопротектор таъсирга эга маҳаллий дори воситалари ассортиментини кенгайтириш имконини берган;

“Кобальт-30 Нео” капсула дори шаклининг тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги “Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази” Давлат муассаси ДУК томонидан тасдиқланган (14.11.2022й.). Натижада, лейкопозни рағбатлантирувчи ҳамда гепатопротектор таъсирга эга бўлган капсула шаклидаги дори воситасини тўғри қабул қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация иши бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун илмий натижаларни чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан 1 та хорижий ва 3 таси республика журналларида нашр қилинган.

Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги ҳузуридаги “Интеллектуал мулк маркази” Давлат муассасасидан “Кобальтнинг метионин ва гидроксипропил гамма циклодекстрин сақлаган гепатопротектор фаолликка эга комплекс бирикмаси”га ихтиро учун патент олинган (№І АР 7676 , 23.04.2024).

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 101 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг **“Комплекс дори воситаларининг ва циклодекстрин ҳосилаларининг хусусиятлари ҳамда улар асосида супрамолекуляр бирикмалар олиш ва таҳлил қилиш усуллари”** номли биринчи бобида Кобальт-30 субстанцияси ва у асосида ишлаб чиқилган дори препаратлар ҳамда метиониннинг 3d металллар билан ҳосил қилган комплекс бирикмалари ва уларнинг хусусиятлари ҳақида маълумотлар келтирилган. Шунингдек, циклодекстринларнинг турлари, физик-кимёвий хусусиятлари, улар асосида супрамолекуляр бирикмаларининг олиниши ва таҳлил усуллари, дори препаратлари хоссаларининг яхшилаш имкониятлари ҳақидаги ўрганилган адабиётлар таҳлили натижалари келтирилган.

Диссертациянинг иккинчи боби **“Тадқиқот объектлари ва усуллари”** деб номланиб, қўлланилган асосий ва ёрдамчи моддалар, ишлатилган асбоблар, ускуналар, физик-кимёвий тадқиқот усуллари келтирилган. Шунингдек, ушбу бобда Кобальт-30 Нео субстанциясининг сифат ва миқдор кўрсаткичларини аниқлашга доир тадқиқотлар келтирилган бўлиб, олинган натижалар МҲ талабларига мос эканлиги асосида “Кобальт-30 Нео” субстанцияси учун вақтинчалик фармакопоя мақоласини тузиш ишлари амалга оширилди. Бунинг учун бир қатор тадқиқотлар олиб борилди. Хусусан, субстанциянинг ташқи кўриниши, эрувчанлиги, чинлиги, механик аралашмалар, қуритилганда масса йўқотилиши, микробиологик тозаллиги ва миқдорий таҳлили кабилар. Таҳлил ишлари Ўзбекистон Республикаси Давлат фармакопоеясида келтирилган усуллар бўйича амалга оширилиб, олинган натижалар 1-жадвалда келтирилди.

1-жадвал

«Кобальт-30 Нео» субстанциясининг сифат кўрсаткичлари таҳлил натижалари

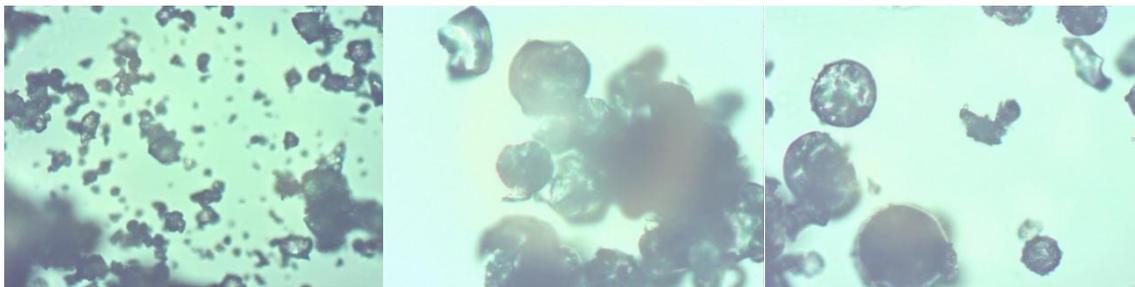
Кўрсаткичлар	Меъёрий хужжат бўйича талаблар	Таҳлил натижалари
Ташқи кўриниши	Оч пушти рангли, ўзига хос ҳидли, таъмсиз кристалл кукун	Оч пушти рангли, ўзига хос ҳидли, таъмсиз кристалл кукун
Эрувчанлиги	Сувда кам эрийди	1,0 г субстанцияси 1000 мл сувда тўлиқ эриди

Чинлиги -Кобальт -Метионин -ИҚ-спектри	Органик қатлам кўкаради Меркаптан ҳиди келади Ишчи намуна спектрига мос келиши керак	Органик қатлам кўкарди Меркаптан хиди келди Нур ютилиш йўллари ишчи намуна спектрига мос
Ёт аралашмалар -Кобальт тузлари -Метионин -Хлоридлар	Рангсиз эритма Рангсиз эритма Эталон эритмадан кам опалесценцияланади	Рангсиз эритма Рангсиз эритма Эталон эритмадан кам опалесценцияландади
Қуритиш пайтида масса йўқотилиши	4,5% дан ошмаслиги керак	4,198%
Суюқланиш харорати	238-240°C	239°C
Микробиологик тозалиги Аэроб бактериялар умумий сони Ачитқи ва моғор замбуруғларининг умумий сони Enterobacteriaceae Pseudomonas aeruginosa Staphylococcus aureus	10 ³ дан кам 10 ² дан кам Бўлмаслиги керак Бўлмаслиги керак Бўлмаслиги керак	10 ³ дан кам 10 ² дан кам Йўқ Йўқ Йўқ
Миқдори	98-102%	101,2%

Ўтказилган тадқиқотлар натижаларига кўра “Кобальт-30 Нео” субстанциясининг сифат кўрсаткичлари меъёрий хужжатларда келтирилган талабларга мувофиқлиги маълум бўлди.

Диссертациянинг «Кобальт-30 Нео» капсуласининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда сифатини баҳолаш деб номланган учинчи боби капсула шаклидаги дори воситаси таркибини илмий асослаш ва технологиясини ишлаб чиқишга, шунингдек, “Кобальт-30 Нео” капсуласининг сифат кўрсаткичларини амалдаги меъёрий хужжатлар талабларига мувофиқлигини белгилашга бағишланган.

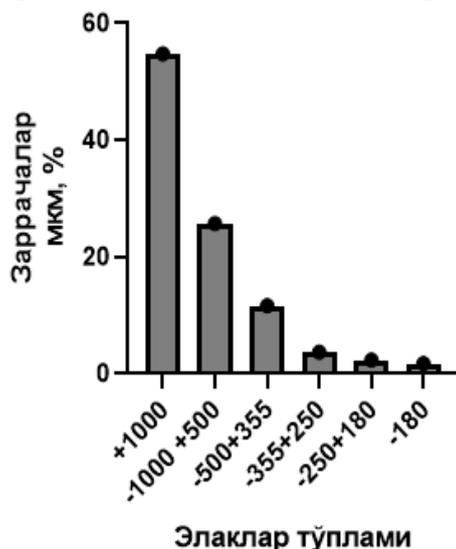
Субстанциянинг структура-механик кўрсаткичларини ўрганиш натижасида асосан шарсимон шаклдаги, узунлиги ва эни ўзаро ўхшаш бўлган изодиаметрик заррачалардан таркиб топганлиги маълум бўлди (1-расм).



1-расм. «Кобальт-30 Нео» субстанциясининг оптик микроскопда катталаштирилган суръатлари

“Кобальт-30 Нео” субстанциясининг технологик кўрсаткичларини аниқлаш ЎЗР ДФ I нашрида белгиланган усуллар бўйича амалга оширилди.

Фракцион таркибни ўрганиш давомида субстанциянинг асосий қисми, яъни 54,75% +1000 мкмли заррачалардан иборатлиги аниқланди. -1000 +500 мкм катталиқдаги заррачалар 25,7%, -500+355 мкмли фракцияда 11,7%, -355+250 мкмда 3,71%, -250 +180 мкмли зарралар 2,35%, 180 мкмдан кичик зарралар эса 1,79% эканлиги тажрибалар натижасида намоён бўлди (2-расм).



2-расм. «Кобальт-30 Нео» субстанциясининг фракцион таркибини аниқлаш натижалари

Шунингдек, «Кобальт-30 Нео» субстанциясининг технологик хоссалари ҳам аниқланиб, сочилувчанлиги 3,4 г/с, сочилувчан зичлиги 450 кг/м³, табиий оғиш бурчаги 43° ва қолдиқ намлиги 4,45% ни ташкил қилди. Субстанциянинг технологик хоссаларини ўрганиш мобайнида олинган айрим натижалари салбий бўлиб, капсула шаклидаги дори воситасини яратиш ва бунинг учун бир қанча ёрдамчи моддаларни қўшиш зарур деб белгиланди. Субстанция намлигини ҳисобга олиб, дастлаб уни 60°C да 1 соат давомида қуритилди, сўнгра тегирмонда майдаланди. Майдалаб олинган субстанция ва ёрдамчи моддалар асосида бир қанча таркиблар ўрганилди. Бу таркиблардан бир бирига яқин бўлганлари танлаб олинди ва технологик кўрсаткичлари аниқланди. Олинган таҳлил натижалари 2-жадвалда келтирилди. Ўрганилган таркибларнинг технологик хоссаларини аниқлаш натижалари асосида 3-таркибдаги ёрдамчи моддалар миқдори энг муқобил кўрсаткичларни (сочилувчанлиги, табиий оғиш бурчаги, фракцион таркиби ҳамда қолдиқ намлиги) намоён этди.

«Кобальт-30 Нео» капсуласи таркибидаги массанинг технологик кўрсаткичларини аниқлаш натижалари						
№	Таркиблар	Сочилувчанлик, г/с	Сочилувчан зичлик, кг/м ³	Табиий оғиш бурчаги, градус	Ўлчами 0,35-0,5 мм фракцияларнинг улуши, %	Қолдиқ намлик, %
1	«Кобальт-30 Нео» 81,7 мг Магний стеарат 2,5 мг Натрий кроскармелоза 7,5 мг Жухори крахмали 158,3 мг	3,85	502	43	64,09	4,14
2	«Кобальт-30 Нео» 81,7 мг Кальций стеарат 2,5 мг Натрий кроскармелоза 7,5 мг Жухори крахмали 158,3 мг	3,91	512	45	65,22	4,16
3	«Кобальт-30 Нео» 81,7 мг Магний стеарат 2,5 мг Натрий крахмал гликолят 7,5 мг Микрокристаллик целлюлоза 158,3 мг	4,5	569	35	67,73	4,07
4	«Кобальт-30 Нео» 81,7 мг Кальций стеарат 2,5 мг Натрий кроскармелоза 7,5 мг Микрокристаллик целлюлоза 158,3 мг	4,28	525	42	65,11	4,11
5	«Кобальт-30 Нео» 81,7 мг Магний стеарат 2,5 мг Натрий крахмал гликолят 7,5 мг Жухори крахмали 158,3 мг	3,95	528	40	63,48	4,15
6	«Кобальт-30 Нео» 81,7 мг Кальций стеарат 2,5 мг Натрий крахмал гликолят 7,5 мг Микрокристаллик целлюлоза 158,3 мг	4,19	523	37	64,08	4,1

«Кобальт-30 Нео» капсуласи учун танланган таркиб илмий асосланганлигини исботлаш учун ҳамда капсулаларнинг сифатини МХ талабларига мослигини олдиндан билиш мақсадида «Кобальт-30 Нео» субстанцияси ҳамда танланган таркибнинг технологик хоссалари қиёсий ўрганилди ва натижалар 3-жадвалда қайд этилди.

3-жадвал

«Кобальт-30 Нео» субстанцияси ва танланган таркибнинг технологик хоссалари

Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар	
		«Кобальт-30 Нео» субстанцияси	Танланган таркиб (№3)
Фракцион таркиби:	мкм, %		
+1000		54,75	2,1
-1000 +500		25,7	9,8
-500 +355		11,7	67,73
-355 +250		3,71	15,8
-250 +180		2,35	3,4
-180		1,79	1,17
Сочилувчанлик	г/с	3,4	4,5
Сочилувчан зичлик	кг/м ³	450	569
Табиий оғиш бурчаги	градус, °	43	35
Қолдиқ намлик	%	4,45	4,07

«Кобальт-30 Нео» субстанцияси ва капсулага тайёрланадиган масса техник кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили натижаларига кўра, капсулага тайёрланадиган массанинг ўртача заррача ўлчами субстанцияникига нисбатан камайгани аниқланди. «Кобальт-30 Нео» субстанцияси механик-ишқалаш усули орқали олинганда, диспергирлаш учун ишлатилган сув ҳисобига зарраларнинг йириклашиши кузатилган. Субстанция қуритилиб, тегирмонда майдаланиб, сўнгра ёрдамчи моддалар билан аралаштирилганда 355-500 мкм ли зарралар миқдори ошганлиги маълум бўлди. Капсуланадиган массанинг сочилувчанлиги ҳам ижобий томонга ўзгарди. Ушбу кўрсаткич 3,4 г/с дан 4,5 г/с гача ошди. Худди шундай сочилувчан зичлик ҳам 450 кг/м³ дан 569 кг/м³ гача ортди. «Кобальт-30 Нео» субстанциянинг табиий оғиш бурчаги 43 градус бўлса, капсулаланадиган массанинг табиий оғиш бурчаги 35 градус эканлиги аниқланди (3-жадвал). Шу билан бирга субстанциянинг қуритилгандан кейинги намлиги 4,45 % ташкил қилган бўлса, капсуланадиган массанинг ушбу кўрсаткичи 4,07 % гача ўзгарганлиги аниқланди.

Юқорида баён этилган таркибдан корхона шароитида капсула ишлаб чиқаришда УХФ-300 русумли механик капсулалаш ускунасидан фойдаланилди. Танланган 3-таркиб массаси №2 рақамли қаттиқ, тўқ сариқ рангли желатин капсулаларига масса тўғридан-тўғри капсулалаш усули орқали тўлдирилди. Маълумки, капсулага солинадиган массани грануляцияламасдан тўғридан-тўғри капсулалаш усули амалда иқтисодий жиҳатдан тежамкор ҳисобланиб, қўшимча ускуналар талаб этмайди (гранулятор, қорғич ва б), энергия сарфини камайтиради ва иш самарадорлигини оширади. Изланишлар давомида «Кобальт-30 Нео» асосида

таклиф қилинаётган капсула таркиби оптимал технологик хоссаларни намоён этиши аниқланиб, капсулани тўғридан-тўғри тўлдириш имконини берди. Олинган капсулалар технологик жараёни 3-расмда келтирилди.



3-расм. «Кобальт-30 Нео» капсуласини олиш технологик чизмаси

Ишлаб чиқилган капсулалар Ўзбекистон Республикаси Давлат Фармакопеяси бўйича таҳлил қилинди. Бунда ташқи кўриниши, чинлик, дозаланган дори препаратлари массасининг бир хиллиги, парчаланувчанлик, эрувчанлик, дозаланган дори препаратлар таркибидаги дори моддаси миқдорининг бир хиллиги, микробиологик тозалик ва миқдорий таҳлил кўрсаткичлари бўйича сифати баҳоланди ва натижалар 4-жадвалда қайд этилди.

4-жадвал

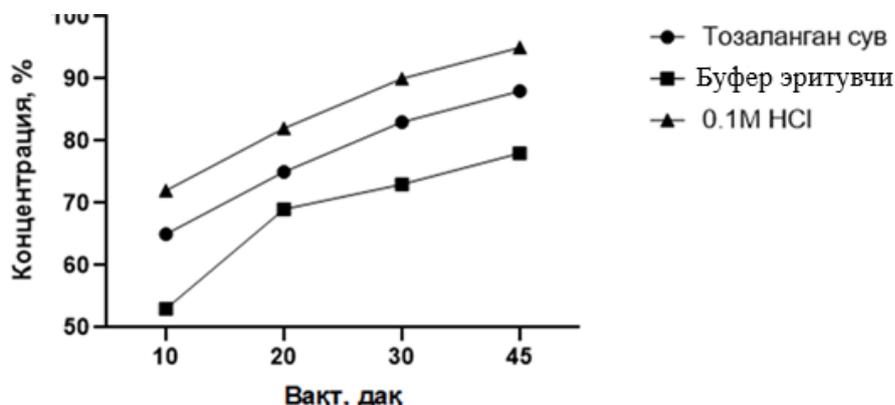
«Кобальт-30 Нео» капсуласининг сифат ва миқдор кўрсаткичлари

Ўрганилган сифат кўрсаткичлар		Аниқлаш усуллари	МҲ бўйича меъёр	Натижалар
Ташқи кўриниши		визуал	Субстанция ўзига хос ҳидли, пушти рангли кукун бўлиб, №2 рақамли тўқ сариқ рангли қаттиқ желатин капсулалар	
Чинлиги:	Кобальт	аммоний роданиднинг изоамил этил спиртидаги эритмаси	Органик қатлам кўкариши керак	Органик қатлам кўкарди
	Метионин	қиздирилади	Мэркаптан ҳиди келади	Мэркаптан ҳиди келди
Капсула массасининг бир хиллиги, г ± %		ЎЗР ДФ, 2.9.5	10% дан ошмаслиги керак 225 мг-275 мг	241 мг -9,7 +7,35
Капсула таркибидаги дори моддаси миқдорининг бир хиллиги		ЎЗР ДФ 2.5.11	85-115%	94,7%
Эрувчанлиги		ЎЗР ДФ, 2.9.3	45 дақиқада 75%дан кам бўлмаган	95%
Парчаланиши, дақ.		ЎЗР ДФ, 2.9.1	20 дақиқадан ошмаслиги керак	9-11
Микробиологик тозалик		ЎЗР ДФ, 2.6.12., 2.6.13., 5.1.4	1 г препаратда умумий аэроб бактери яларининг сони 1000 БҲМ дан кўп эмас -60; 1 г препаратда умумий замбуруғлар 100 БҲМ ошмаслиги-10; 1г препаратда <i>Escherichia coli</i> бўлмаслиги лозим – мавжуд эмас	
Миқдори, мг		Комплексонометрик титрлаш ЎЗР ДФ 2.5.11	13,5-16,5 мг	15,3

“Кобальт-30 Нео” капсулалари 9-11 дақиқада парчalandи, демак меъёрий хужжатларда белгиланган чегара – 20 дақиқадан ошмади. Капсуланинг ўртача оғирлиги 250 мг, ундан четланиш эса $\pm 9,86$ %ни ташкил қилди, яъни массадан четланиш кўрсаткичлари 10 % дан ошмади. Микдорий таҳлили комплексонометрик усулда 5 серияда олиб борилди ва ўртача 15,31 мг эканлиги аниқланди. Олиб борилган изланишлар натижасида “Кобальт-30 Нео” капсулалари сифат кўрсаткичлари бўйича ЎзР ДФ I наشري талабларига жавоб берди ва шу асосда фармакопея мақоласи тузилди.

Диссертациянинг «Кобальт-30 Нео» капсуласининг биосамарадорлигини аниқлаш ва турғунлигини баҳолаш деб номланган тўртинчи бобида «Кобальт-30 Нео» капсуласининг биофармацевтик кўрсаткичлари ва турғунлигини аниқлаш бўйича тадқиқотлар келтирилган.

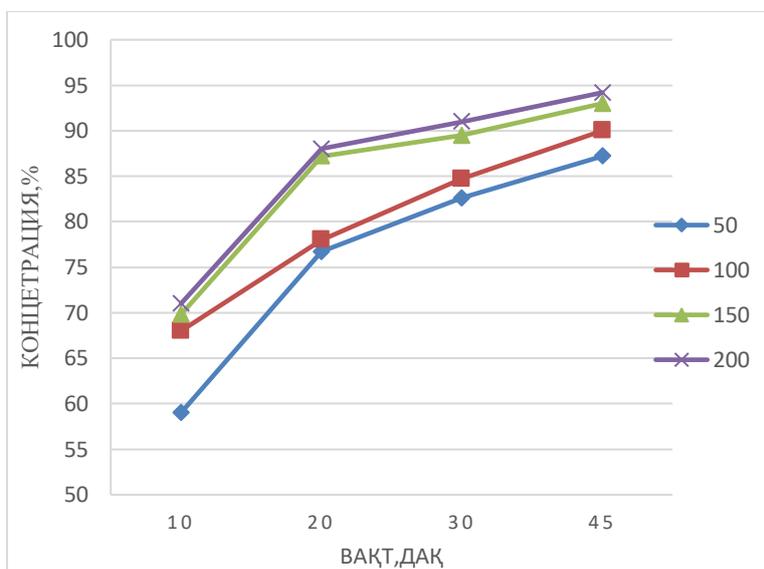
«Кобальт-30 Нео» капсуласининг биофармацевтик кўрсаткичларини аниқлаш учун Ўзбекистон Республикаси Давлат фармакопеясида келтирилган «Эрувчанлик» синови усулидан фойдаланилди. Капсуланинг биосамарадорлигига эритма рН муҳити ва айланувчан кажаванинг тезлиги каби омиллар таъсир қилиши ўрганилди. “Кобальт-30 Нео” капсуласининг турли эритувчиларда биосамарадорлиги аниқланиб, бунда эритувчининг ҳарорати 37°C , кажаванинг тезлиги 100 айл/дақиқада, тозаланган сув, 0,1М HCl ва фосфатли буфер эритмали муҳитлар танлаб олинди ва тажриба натижалари 4-расмда келтирилди.



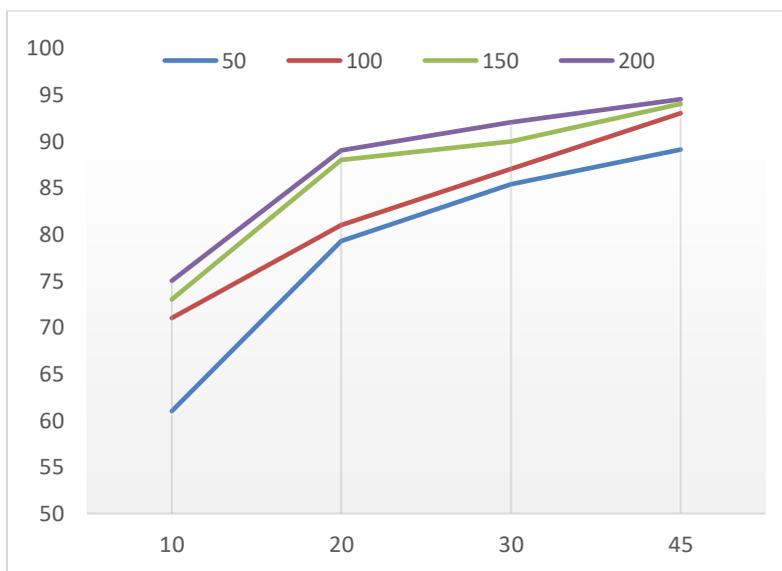
4-расм. Таъсир этувчи модданинг турли муҳитларда ажралиб чиқиши

Тажрибалар давомида 0,1М HCl эритмали ва тозаланган сув муҳитда таъсир этувчи дори модданинг энг юқори концентрацияда ажралиб чиқишлари аниқланди. Кейинги тажрибаларда ушбу эритувчиларда «Кобальт-30 Нео» капсуласининг биосамарадорлигини аниқлаш учун капсуладан ажралиб чиқадиган таъсир этувчи модданинг микдори «айланувчан кажаванинг тезлигига боғлиқлиги ўрганилди. Бунинг учун «Erweka DT 950» ускунаси ёрдамида дақиқасига 50, 100, 150, 200 айл/дақ тезликларда дори моддасининг ажралиб чиқиши % ларда ҳисобланди. «Кобальт-30 Нео» капсуласи таркибидаги таъсир этувчи модда микдори тозаланган сув ва кислотали муҳитда юқори концентрацияда ажралиб чиқиши аниқланганлиги учун эритувчи сифатида тозаланган сув ва 0,1М HCl олинди.

«Кобальт-30 Нео» субстанциясининг миқдорий таҳлил усулига асосланиб эритувчи 500 мл хажмда олиниб, кажаванинг айланиши 4 хил 50 айл/дақ, 100 айл/дақ, 150 айл/дақ, 200 айл/дақ тезликларда олиб борилди ва натижалар 5-расм (а,б) расмда келтирилди.



а) тозаланган сув



б) 0,1 М НСl

5-расм. Айланувчан кажаванинг турли муҳитларда 50, 100, 150, 200 айл/дақ тезликларида «Кобальт-30 Нео» капсуласидан таъсир этувчи модданинг ажралиб чиқиши

Юқоридаги 5- расмда келтирилган 50, 100, 150, 200 айл/дақ тезликларида олинган натижалардан маълумки, 100 айл/дақ тезликда биринчи тартибли координатасида тўғри чизиқ ҳосил килиниши капсула таркибидан асосий таъсир этувчи моддаларни ажралиб чиқиш тезлигини мўътадил ва вақтга тўғри мутаносиблигини аниқлатади. Қолган айланиш тезликларда эса биринчи тартибли тенглама координата чизиғида синиқ чизиқнинг ҳосил бўлиши таъсир этувчи модданинг ажралиб чиқиш тезлиги талабга жавоб

бермаганлигини маълум қилди. Шу сабабли биофармацевтик кўрсаткичларини аниқлаш тадқиқотлари кажаванинг 100 айл/дақ тезлигида олиб борилиши мақсадга мувофиқ ҳисобланди. Тажрибалар якунида олинган натижаларга кўра биологик фаол моддани мўътадил ажралишини таъминловчи эритувчи мухит сифатида 0,1 моль/л HCL эритмаси ҳамда тозаланган сув ва 100 айл/дақ кажаванинг тезлиги танлаб олинди.

Шунингдек ушбу бобда «Кобальт-30 Нео» субстанция ва капсуласининг турғунлигини аниқлаш бўйича тадқиқотлар келтирилган. Яроқлилик муддати ва сақлаш шароитини аниқлаш 2 хил - “табиий” ва ҳарорат 60°C бўлганда “тезлаштирилган” усулда, турли қадоқлаш материалларидан (субстанция учун - 2 қаватли полиэтилен халта ва бурама қопқоқли банкалар, капсулалар учун - пластмасса қопқоқли, кўнғир рангли шиша идиш ва поливинилхлорид плёнкали қадоқлаш идиши) фойдаланган ҳолда олиб борилди. Тажрибалар давомида барча турдаги қадоқлаш материалларида сақланган «Кобальт-30 Нео» субстанцияси ҳамда капсулаларининг сифат ва микдор кўрсаткичлари 2 йил давомида таҳлил қилинганда ижобий натижалар олинди.

ХУЛОСА

1. Кобальт-30 маҳаллий оригинал субстанциясининг таркиби кобальт микроэлементи ва метиониндан иборат бўлган самарали дори воситаси эканлиги боис уни физик-кимёвий ва фармакологик хусусиятларини оптималлаштирилиб, технологиясини қайта тиклаш орқали тиббиётда қўллаш мумкин. Шунинг учун кобальт-30 нинг гидроксипропил-γ-циклодекстрин билан супрамолекуляр комплекс бирикмаси синтез қилиниб, физик-кимёвий хоссалари таҳлил қилинди. Кобальт-30 нинг эрувчанлиги энг юқори бўлган комплекс бирикмаси яъни Кобальт-30-HP-γ-CD 1:1 нисбатдаги бирикмаси иқтисодий самарадорлиги учун, ишлаб чиқарувчи корхона томонидан оптимал таркиб деб танланганлиги сабабли, кейинги тажрибалар ушбу комплекс билан давом эттирилди.

2. Олинган комплекс бирикманинг физик-кимёвий кўрсаткичлари ва тузилиш хусусиятлари ИҚ ва Раман спектроскопия усуллари ёрдамида таҳлил қилинди. ИҚ ва Раман спектроскопия усулларида ушбу комплекс бирикмани чинлигини аниқлашда фармакопёвий усул сифатида фойдаланиш мумкинлиги асосланди. Субстанциянинг сифат кўрсаткичлари Ўзбекистон Республикаси Давлат Фармакопёяси бўйича таҳлил қилинди ва сифати баҳоланди ҳамда “Кобальт-30 Нео” субстанцияси учун корхона фармакопёя мақоласи ЎЗР ССВ ҳузуридаги “Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази” Давлат муассасаси томонидан тасдиқланди (ФСП 42 Уз- 22175941-5168-2022).

3. «Кобальт-30 Нео» капсуласини тайёрлаш учун субстанция ва ёрдамчи моддаларнинг технологик хоссалари: фракцион таркиб, сочилувчанлиги, сочилувчан зичлиги, табиий оғиш бурчаги ва қолдиқ намлиги ижобий томонга ўзгарганлиги аниқланди ва мўътадил таркиби танланиб, капсула технологияси

ишлаб чиқилди. «Кобальт-30 Нео» капсуласининг ташқи кўриниш, чинлик, ўртача оғирлик, парчаланувчанлик, эриши, дозаларнинг бир хилда тарқалганлиги, микробиологик тозалик ва микдорий таҳлиллари ЎзР ДФ бўйича сифати баҳоланди ва “Кобальт-30 Нео” капсуласи учун корхона фармакопея мақоласи ЎзР ССВ ҳузуридаги “Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази” Давлат муассасаси томонидан тасдиқланди (ФСП 42 Уз- 22175941-5167-2022).

4. «Кобальт-30 Нео» капсуласи таркибидаги таъсир этувчи модданинг айланадиган кажава ва турли муҳитларда ажралиб чиқиши ўрганилиб, капсуланинг биосамарадорлиги аниқланди. «Кобальт-30 Нео» субстанцияси ва капсулаларининг сақлаш шароитдаги турғунлиги табиий ва “тезлаштирилган” усулларда аниқланиб, субстанция яроқлилик муддати 2 йил, капсулаларники 3 йил қилиб белгиланди.

5. “Кобальт-30 Нео” субстанция ҳамда капсулалари ўтказилган клиник текширувлар асосида Ўзбекистон Республикаси Давлат рўйхатидан ўтганлиги тўғрисида гувоҳномалар олинди (DV/М 04311/11/22) ва (DV/М 04310/11/22). “Кобальт-30 Нео” капсулалар корхона шароитида ишлаб чиқарилиб, ушбу капсулалар ЎзР ССВ томонидан тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат этилди.

6. Олинган натижалар асосида Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги ҳузуридаги “Интеллектуал мулк маркази” Давлат муассасаси томонидан “Кобальтнинг метионин ва гидроксипропил гамма циклодекстрин сақлаган гепатопротектор фаолликка эга комплекс бирикмаси”га ихтиро учун патент (№ IAP 7676, 23.04.2024) олинди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.11.2024. Far.188.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ ОБРАЗОВАНИЯ
И ИССЛЕДОВАНИЙ**

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ОБРАЗОВАНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЙ

РАМАЗОНОВА КАМОЛА РАМАЗОН КИЗИ

**ПОЛУЧЕНИЕ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ КАПСУЛЬНОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА
КОБАЛЬТ-30 С ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ**

15.00.01 – технология лекарств

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

Ташкент-2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2024.2.PhD/Far133.

Диссертация выполнена в Фармацевтическом институте образования и исследований.

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

Научный руководитель:	Ходжаева Ирода Ахматходжаевна доктор фармацевтических наук
Официальные оппоненты	Хайдаров Восилжон Расулович кандидат фармацевтических наук, профессор Абдижалилова Зилола Хикматуллаевна доктор фармацевтических наук, доцент
Ведущая организация:	Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 года в __ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.11.2024.Far.188.01 при Фармацевтическом институте образования и исследований (адрес: 100114, г. Ташкент, Юнусабадский район, квартал 19, дом 46,48. Тел.: (+99871) 202-05-50; e-mail: iper@ftti.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Фармацевтического института образования и исследований (регистрационный номер _____) по адресу: 100114, г. Ташкент, Юнусабадский район, квартал 19, дом 46,48. Тел.: (+99897) 139-00-50)

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2025 года.
(Реестр протокола рассылки № __ от «__» _____ 2025 года)

А.Н. Юнусходжаев
Председатель научного совета по
присуждению ученых степеней, д.фарм. н.,
профессор

Ш.Ф. Искандарова
Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней, д.фарм.н.,
профессор

И.Ш. Шарипова
Председатель научного семинара при
научном совете по присуждению ученых
степеней, д.фарм.н., доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всём мире заболевания печени широко распространены и рассматриваются как одна из серьёзных проблем, стоящих перед системой здравоохранения. Гепатит, цирроз печени и заболевания, возникающие вследствие различных метаболических нарушений, существенно ухудшают качество жизни большого числа пациентов и приводят к высоким показателям смертности. В связи с этим в настоящее время особое значение приобретают создание высокоэффективных, безопасных и качественных лекарственных препаратов для лечения заболеваний печени, также их промышленное производство и внедрение в медицинскую практику.

Во всем мире ведутся научные исследования, направленные на разработку лекарственных препаратов на основе комплексных соединений. В настоящее время одной из актуальных задач современной фармацевтики является улучшение медико-биологических свойств существующих лекарственных средств — повышение их растворимости и эффективности, для решения данной задачи используются различные вспомогательные вещества. В этом направлении особое внимание уделяется научным исследованиям, посвящённым применению циклодекстрина и его производных, что позволяет повышать стабильность субстанций, снижать побочные эффекты, обеспечивать более лёгкое прохождение действующих веществ через биологические барьеры и достигать высокой эффективности при малых дозировках.

В нашей республике проводятся множество реформ в сфере фармацевтики, в том числе достигаются определённые результаты по производству лекарственных средств, применяемых при заболеваниях печени. В пункте 85 второго приложения к Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы обозначены такие актуальные задачи, как «Увеличение объема производства продукции фармацевтической промышленности в три раза и доведение уровня обеспечения местного рынка до 80 процентов...»². В связи с этим важное значение имеют расширение ассортимента экономически конкурентоспособных отечественных фармацевтических продуктов, применяемых при заболеваниях печени, стандартизация на основе международных требований и организация их производства на фармацевтических предприятиях.

Данное диссертационное исследование служит в определенной степени реализации задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 21 января 2022 года №УП-55 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022–2026 годах», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 6 мая 2019 года №ПП-4310 «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы»

фармацевтического образования и науки», от 30 декабря 2019 года № ПП-4554 «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан» и других нормативно-правовых документах, относящихся к данной сфере деятельности.

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

Степень изученности проблемы. Методы синтеза и анализа координационных соединений в достаточной мере освещены в литературе. В нашей республике научные исследования в области синтеза комплексных соединений, создания на их основе лекарственных средств, совершенствования технологии уже существующих лекарственных средств и внедрения их в медицинскую практику проведены такими узбекскими учеными, как М.А. Азизов, Х.Х. Хакимов, А.А.Шабилолов, А.Н.Юнусходжаев, А.Б.Акбаров, Н.А.Парпиев и Т.А.Азизов.

В мировом масштабе из трудов в области получения и медицинского применения супрамолекулярных комплексных соединений, состоящих из циклодекстрина и лекарственных веществ, примечательны исследования таких ученых, как П.А. Кедик, Т. Loftsson, E.M. Martin, A. Ribeiro, P.J. Salústio, P.K. Das, N.P. Sapkal, P. Shimpi, D.G. Zhao, M. Sirri, K.A. Ansari, D.M. Heiker, П.И. Федорова, Н.А. Никитин, К. Уекама, Ю.А. Пентин, В.А. Берштейн, Ф.Х. Каратаева, П.Ю. Федорова, Л.Р. Ушакова.

Настоящая диссертационная работа является первым научным исследованием, посвящённым стандартизации супрамолекулярного комплекса кобальт-30 с гидроксипропил-γ-циклодекстрином, научному обоснованию состава и технологии капсулированной лекарственной формы на основе этой субстанции, установлению её стандартов качества, определению стабильности и рекомендациям по применению её в медицинской практике.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Фармацевтического института образования и исследований на тему «Разработка оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений и внедрение их в медицинскую практику».

Целью исследования является разработка технологии капсулированной лекарственной формы на основе супрамолекулярного соединения субстанции «Кобальт-30», представляющей собой хелатное комплексное соединение кобальта и метионина, с циклодекстрином и стандартизация полученных капсул.

Задачи исследования:

проведение анализа литературы по теме;

изучение физико-химических свойств супрамолекулярного комплекса, синтезированного на основе субстанции Кобальта-30 и гидроксипропил- γ -циклодекстрина, оценка качества фармацевтической субстанции;

изучение технологических свойств субстанции «Кобальт-30 Нео», подбор вспомогательных веществ, входящих в состав капсулируемой массы, определение технологических свойств капсулируемой массы, разработка научно обоснованного состава и технологии капсул;

проведение анализа содержания активных веществ в составе рекомендуемой лекарственной формы и оценка качества готовых капсул;

изучение биофармацевтических свойств разработанной лекарственной формы методом *in vitro*;

определение условий хранения и сроков годности новой субстанции и лекарственной формы;

на основании полученных результатов подготовка и представление нормативных документов на субстанцию «Кобальт-30 Нео» и лекарственную форму в виде капсул, в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан с целью их утверждения, а также внедрение капсул в промышленное производство.

Объектами исследования являются субстанция Кобальт-30 (кобальт-метионин), гидроксипропил- γ -циклодекстрин, новый комплекс, синтезированный на их основе — субстанция «Кобальт-30 Нео», а также капсульная лекарственная форма, полученная на её основе.

Предметом исследования является научно обоснованный выбор состава лекарственного средства на основе оригинальной субстанции «Кобальт-30 Нео», определение его технологических показателей, разработка технологии лекарственного препарата в капсульной форме, а также соответствующей нормативно-технической документации.

Методы исследования. Для качественного и количественного анализа субстанций и капсул, были использованы современные химические и физико-химические методы включая методы спектрофотометрии. При этом было использовано современное оборудование: Раман-спектрометр R-532 и ИК-Фурье-спектрофотометр Cary 630, также были использованы биофармацевтические методы и специализированные компьютерные программы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые получено супрамолекулярное комплексное соединение, состоящее из Кобальта-30 и гидроксипропил- γ -циклодекстрина, определены его физико-химические показатели и стандартизовано для применения в качестве фармацевтической субстанции;

впервые изучены технологические показатели субстанции «Кобальт-30 Нео», такие как фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, угол естественного откоса, и в результате определения ее структурно-механических и технологических свойств выбран состав и разработана

оптимальная технология капсулированного лекарственного средства на ее основе;

определены качественные и количественные показатели субстанции «Кобальт-30 Нео» и лекарственной формы на ее основе, доказано их соответствие требованиям нормативных документов.

проведены биофармацевтические исследования капсульной лекарственной формы «Кобальт-30 Нео» в опытах *in vitro*.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены условия хранения и установлены сроки годности для субстанции «Кобальт-30 Нео» и разработанного на ее основе лекарственного средства в форме капсул;

капсулы «Кобальт-30 Нео» прошли государственную регистрацию и производятся в промышленном масштабе;

разработаны и утверждены соответствующие нормативные документы для получения разрешения на применение в медицинской практике капсул «Кобальт-30 Нео», обладающих лейкопоз-стимулирующим и гепатопротекторным действием.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованием современных технологических, физико-химических (ИК- и Раман-спектроскопия), биофармацевтических и статистических методов анализа. Разработанная технология была испытана в условиях опытно-промышленного производства.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что получен супрамолекулярный комплекс субстанции Кобальт-30 с гидроксипропил- γ -циклодекстрином, изучены его свойства с использованием современных инструментальных методов, разработаны композиции с различными вспомогательными веществами, определены технологические свойства каждой композиции, выбрана композиция, показавшая положительные результаты, и на её основе разработана технология капсулированного лекарственного средства с лейкопозстимулирующим и гепатопротекторным действием, установлены нормы их качества.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что на основе полученных результатов совместно с СП «Remedy group» разработана фармакопейная статья предприятия на новую капсулированную лекарственную форму на основе субстанции «Кобальт-30 Нео» и представлена в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан для внедрения в медицинскую практику, а также разработана и утверждена инструкция по применению в медицинской практике на капсулированную лекарственную форму, что, в свою очередь, расширяет возможности импортозамещения, а в Государственном учреждении «Центр интеллектуальной собственности» при Министерстве юстиции Республики Узбекистан получен патент на изобретение (№ IAP 7676 от 23.04.2024 г.) на

«Комплексное соединение кобальта, содержащее метионин и гидроксипропил гамма циклодекстрин, обладающее гепатопротекторной активностью». Это послужит расширению ассортимента импортозамещающих лекарственных средств с лейкопозстимулирующим и гепатопротекторным действием.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по получению и стандартизации капсульной лекарственной формы на основе комплекса Кобальта-30 с циклодекстрином:

Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан утверждена фармакопейная статья предприятия на субстанцию «Кобальта-30 Нео» (ФСП 42 Уз-22175941-5168-2022). Утверждение данного нормативного документа позволило запустить производство эффективного лекарственного препарата с лейкопоз-стимулирующим и гепатопротекторным действием;

Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан утверждена фармакопейная статья предприятия на полученную капсульную лекарственную форму «Кобальт-30 Нео» (ФСП 42 Уз-22175941-5167-2022). В результате стало возможным производство лекарственного средства в форме капсул на СП «Remedy Group»;

Субстанция и капсулы «Кобальт-30 Нео» зарегистрированы Государственным унитарным предприятием при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» (DV/M 04311/11/22 и DV/M 04310/11/22). В результате это позволило расширить ассортимент отечественных лекарственных средств с лейкопоз-стимулирующим и гепатопротекторным действием.

Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан утверждена инструкция по применению капсулированной лекарственной формы препарата «Кобальт-30 Нео» в медицинской практике (14.11.2022 г.). Это позволило корректно применять капсулированное лекарственное средство, обладающее лейкопоз-стимулирующим и гепатопротекторным действием.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования апробированы и обсуждены на 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 статьи - в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам, в том числе 1 статья в зарубежном и 3 - в республиканских научных журналах.

На основании проведенных исследований получен патент на изобретение «Комплексное соединение кобальта, содержащее метионин и гидроксипропил гамма циклодекстрин и обладающее гепатопротекторной активностью», выданный Государственным учреждением «Центр интеллектуальной собственности» при Министерстве юстиции Республики Узбекистан (№ IAP 7676 от 23.04.2024 г.).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 101 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы, определены цели и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена степень изученности проблемы, научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследований в практику, опубликованных работах, а также структуре диссертации.

В первой главе диссертации, названной **«Свойства комплексных лекарственных средств и производных циклодекстрина, а также методы получения и анализа супрамолекулярных соединений на их основе»** приведены сведения о субстанции Кобальт-30, лекарственных препаратах, разработанных на её основе, а также о комплексных соединениях метионина с 3d-металлами и их свойствах. Кроме того, представлены результаты анализа литературных источников, посвящённых видам циклодекстринов, их физико-химическим свойствам, методам получения и анализа супрамолекулярных соединений на их основе, а также возможностям улучшения свойств лекарственных препаратов.

Во второй главе диссертации под названием **«Объекты и методы исследования»**, приведены сведения об использованных основных и вспомогательных веществах, применённых приборах, оборудовании и физико-химических методах анализа. В данной главе также представлены исследования, посвящённые определению качественных и количественных показателей субстанции Кобальт-30 Нео. На основании полученных результатов, соответствующих требованиям Государственной фармакопеи, был разработан проект временной фармакопейной статьи на субстанцию «Кобальта-30 Нео». В частности, проведены исследования внешнего вида субстанции, её растворимости, подлинности, наличия механических примесей, потери в массе при высушивании, микробиологической чистоты и количественного анализа. Аналитические работы были выполнены в соответствии с методиками, приведёнными в Государственной фармакопее Республики Узбекистан, полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты анализа показателей качества субстанции «Кобальт-30 Нео»

Показатели	Требования по нормативному документу	Результаты анализа
Внешний вид	Светло-розовый кристаллический порошок, без вкуса, с характерным запахом	Светло-розовый кристаллический порошок, без вкуса, с характерным запахом
Растворимость	Мало растворим в воде	1,0 г субстанции полностью растворяется в 1000 мл воды
Подлинность – Кобальт – Метионин – ИК-спектр	Должно наблюдаться посинение органического слоя. Должно появиться запах меркаптана. Спектр должен соответствовать спектру рабочего образца	Наблюдался посинение органического слоя. Появился запах меркаптана. Спектр поглощения соответствовал спектру рабочего образца.
Посторонние примеси - Соли кобальта - Метионин - Хлоридлар	Бесцветный раствор Бесцветный раствор Опалесценция слабее, чем в эталонном растворе	Бесцветный раствор Бесцветный раствор Опалесценция слабее, чем в эталонном растворе
Потеря в массе при высушивании	Не более 4,5%	4,198%
Температура плавления	238-240°C	239°C
Микробиологическая чистота Общее количество аэробных бактерий Общее количество дрожжевых и плесневых грибов <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Менее 10 ³ Менее 10 ² Отсутствуют Отсутствуют Отсутствуют	Менее 10 ³ Менее 10 ² Отсутствуют Отсутствуют Отсутствуют
Количественное содержание	98-102%	101,2%

На основании результатов анализа установлено, что качественные показатели субстанции «Кобальт-30 Нео» соответствуют требованиям нормативной документации.

Третья глава диссертации, названная «**Разработка состава и технологии капсул «Кобальт-30 Нео» и оценка их качества**» посвящена научному обоснованию состава и разработке технологии лекарственного средства в виде капсул, а также определению соответствия показателей качества капсул «Кобальт-30 Нео» требованиям действующих нормативных документов.

В результате изучения структурно-механических показателей субстанции установлено, что она состоит преимущественно из изодиаметрических частиц шаровидной формы, длина и ширина которых сопоставимы между собой (рис. 1).

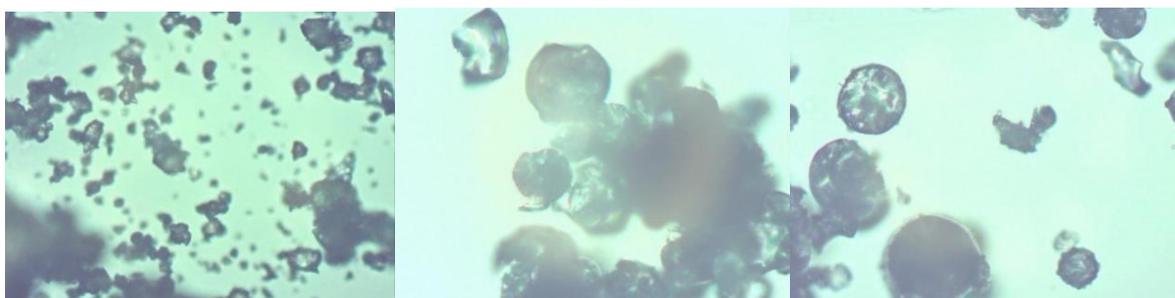


Рис. 1. Увеличенные изображения субстанции «Кобальт-30 Нео», полученные с помощью оптического микроскопа.

Определение технологических показателей субстанции «Кобальт-30 Нео» проводили по методикам, описанным в ГФ РУз I издания.

В процессе изучения фракционного состава было установлено, что основная часть данной субстанции, а именно 54,75%, состоит из частиц размером более +1000 мкм. Доля частиц размером -1000 +500 мкм, -500+355 мкм, -355 +250 мкм, -250 +180 мкм, - 180 мкм составляет 25,7%, 11,7%, 3,71%, 2,35% и 1,79% соответственно, что подтверждается результатами проведённых экспериментов (рис. 2).

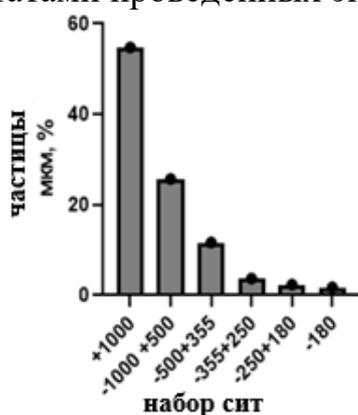


Рис. 2. Результаты определения фракционного состава субстанции «Кобальт-30 Нео»

Кроме того, при изучении технологических свойств субстанции «Кобальт-30 Нео» были получены следующие результаты: сыпучесть - 3,4 г/с, насыпная плотность - 450 кг/м³, угол естественного откоса - 43°, остаточная влажность - 4,45%. Из результатов изучения технологических характеристик субстанции видно, что некоторые из них оказались неудовлетворительными, в связи с чем для разработки лекарственной формы в виде капсул потребовалось добавление ряда вспомогательных веществ. С учётом влажности субстанции её предварительно высушивали при температуре 60 °С в течение 1 часа, после чего измельчали в мельнице. На основе измельчённой субстанции и вспомогательных веществ были приготовлены и изучены несколько композиций. Из них были отобраны наиболее близкие по характеристикам, и изучены их технологические показатели. Полученные результаты анализа приведены в таблице 2. На основании результатов определения технологических свойств исследуемых составов было установлено, что вспомогательные вещества в составе №3 обеспечивают наиболее оптимальные показатели (сыпучесть, угол естественного откоса, фракционный состав и остаточная влажность) капсулируемой массе.

Таблица 2

Результаты исследования технологических показателей капсулируемой массы «Кобальт-30 Нео»

№	Составы	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, кг/м ³	Угол естественного откоса, °	Доля фракции частиц с размером 0,35–0,5 мм, %	Остаточная влажность, %
1	«Кобальт-30 Нео» 81,7 мг Магния стеарат 2,5 мг Натрия кроскармеллоза 7,5 мг Кукурузный крахмал 158,3 мг	3,85	502	43	64,09	4,14
2	«Кобальт-30 Нео» 81,7 мг Кальция стеарат 2,5 мг Натрия кроскармеллоза 7,5 мг Кукурузный крахмал 158,3 мг	3,91	512	45	65,22	4,16
3	«Кобальт-30 Нео» 81,7 мг Магния стеарат 2,5 мг Натрия крахмал гликолят 7,5 мг Микрокристаллическая целлюлоза 158,3 мг	4,5	569	35	67,73	4,07
4	«Кобальт-30 Нео» 81,7 мг Кальция стеарат 2,5 мг Натрия кроскармеллоза 7,5 мг Микрокристаллическая целлюлоза 158,3 мг	4,28	525	42	65,11	4,11
5	«Кобальт-30 Нео» 81,7 мг Магния стеарат 2,5 мг Натрия крахмал гликолят 7,5 мг Кукурузный крахмал 158,3 мг	3,95	528	40	63,48	4,15
6	«Кобальт-30 Нео» 81,7 мг Кальция стеарат 2,5 мг Натрия крахмал гликолят 7,5 мг Микрокристаллическая целлюлоза 158,3 мг	4,19	523	37	64,08	4,1

С целью подтверждения научной обоснованности выбранного состава для капсул «Кобальт-30 Нео», а также для прогнозирования соответствия качества капсул требованиям ГФ, были проведены сравнительные исследования технологических свойств субстанции «Кобальт-30 Нео» и капсулируемой массы по выбранному составу. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3

Технологические характеристики субстанции «Кобальт-30 Нео» и капсулируемой массы по выбранному составу

Исследуемые показатели	Единица измерения	Полученные результаты	
		Субстанция «Кобальт-30 Нео»	Выбранный состав (№3)
Фракционный состав:	мкм, %		
+1000		54,75	2,1
-1000 +500		25,7	9,8
-500 +355		11,7	67,73
-355 +250		3,71	15,8
-250 +180		2,35	3,4
-180		1,79	1,17
Сыпучесть	г/с	3,4	4,5
Насыпная плотность	кг/м ³	450	569
Угол естественного откоса	градус, °	43	35
Остаточная влажность	%	4,45	4,07

На основании результатов сравнительного изучения технологических показателей субстанции «Кобальт-30 Нео» и капсулируемой массы было установлено, что средний размер частиц капсулируемой массы по сравнению с таковым субстанции уменьшился. При получении субстанции «Кобальт-30 Нео» методом механического истирания за счёт воды, использованной для диспергирования, наблюдалось укрупнение частиц. После сушки субстанции, её измельчения в мельнице и последующего смешивания со вспомогательными веществами было выявлено увеличение количества частиц размером 355–500 мкм. Сыпучесть капсулируемой массы также улучшилась. Этот показатель увеличился с 3,4 г/с до 4,5 г/с. Аналогично, увеличилась и насыпная плотность с 450 кг/м³ до 569 кг/м³. Если угол естественного откоса субстанции «Кобальт-30 Нео» составлял 43°, то данный показатель капсулируемой массы составлял 35° (таблица 3). При этом, остаточная влажность субстанции после сушки составляла 4,45 %, этот же показатель капсулируемой массы снизился до 4,07 %.

Для производства капсул в условиях предприятия по вышеуказанному составу была использована механическая капсулонаполнительная машина марки УХФ-300. Твердые желатиновые капсулы №2 тёмно-жёлтого цвета были наполнены массой, приготовленной по составу №3, без предварительного гранулирования. Как известно, метод капсулирования без предварительной грануляции массы является экономически выгодным, так как не требует дополнительного оборудования (гранулятора, смесителя и др.),

снижает энергозатраты и повышает эффективность процесса. В ходе исследований было установлено, что предлагаемый состав капсул «Кобальт-30 Нео» обеспечивает получение капсулируемой массы с оптимальными технологическими свойствами, что позволяет наполнять капсулы массой без предварительного гранулирования. Технологический процесс получения капсул представлен на рис. 3.

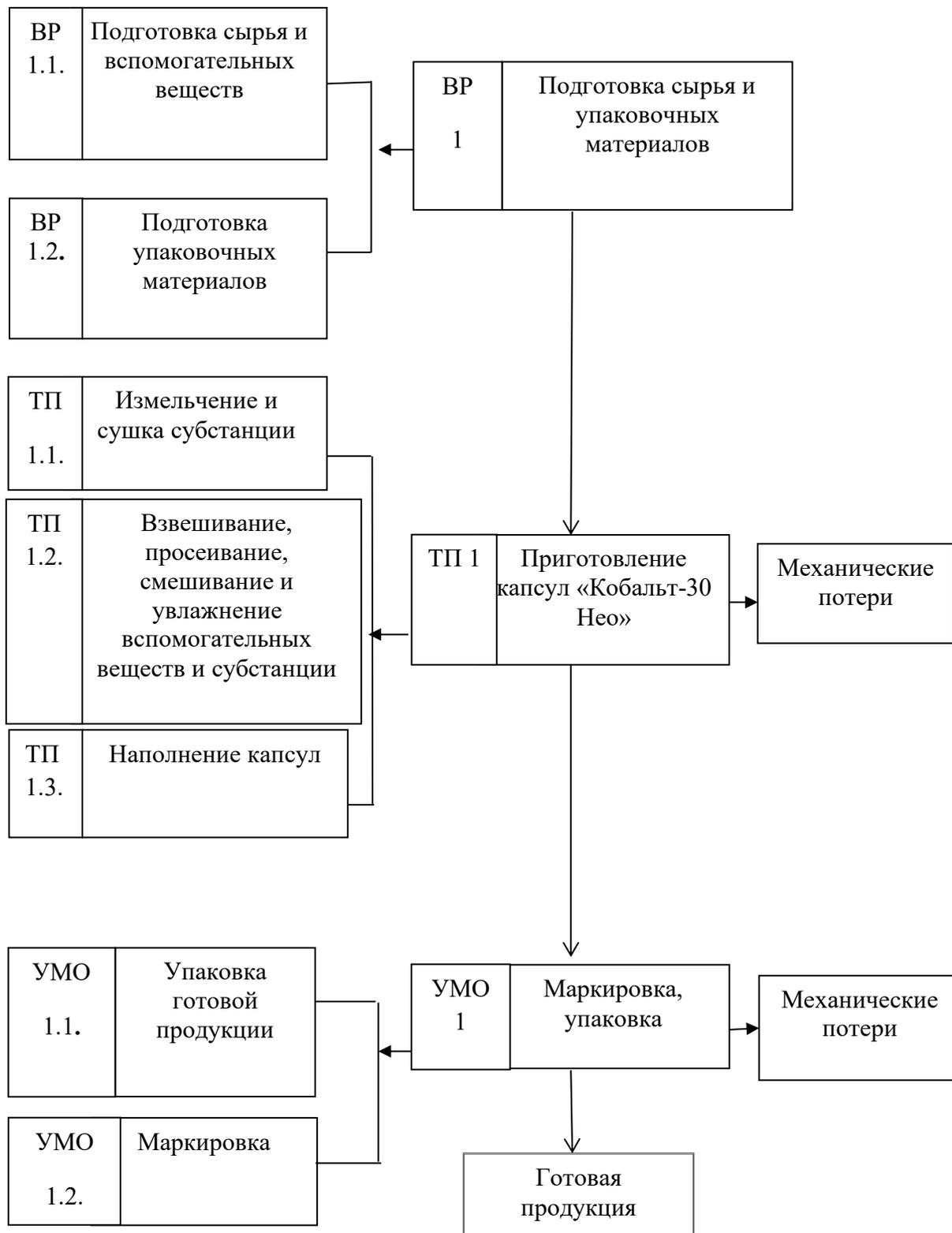


Рис. 3. Технологическая схема получения капсул «Кобальт-30 Нео»

Полученные капсулы были проанализированы в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Узбекистан. При этом оценка качества капсул была проведена по следующим показателям: внешний вид, подлинность, средняя масса, распадаемость, растворение, однородность дозирования, микробиологическая чистота и количественное определение. Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4

Качественные и количественные показатели капсул «Кобальт-30 Нео»

Исследуемые показатели качества		Методы определения	Норма по НД	Результаты
Внешний вид		визуально	Субстанция — порошок розового цвета с характерным запахом, капсулы — твёрдые желатиновые капсулы № 2 тёмно-жёлтого цвета	
Подлинность:	Кобальт	раствор аммоний роданида в изоамиловом спирте	Органический слой должен окрашиваться в синий цвет	Органический слой окрасился в синий цвет
	Метионин	нагревание	Должен появиться запах <u>меркаптана</u>	Появился запах <u>меркаптана</u>
Средняя масса капсул, мг и отклонение от неё, %		ГФ РУз, 2.9.5	Допустимое отклонение не более $\pm 10\%$ (225–275 мг)	241 мг -9,7 +7,35
Однородность дозирования		ГФ РУз, 2.5.11	85-115%	94,7%
Растворение		ГФ РУз, 2.9.3	не менее 75% за 45 минут	95%
Распадаемость, мин		ГФ РУз, 2.9.1	Не более 20 минут	9-11 минут
Микробиологическая чистота		ГФ РУз, 2.6.12., 2.6.13., 5.1.4	В 1 г препарата: общее количество аэробных бактерий должно быть не более 1000 КОЕ (обнаружено 60); общее количество дрожжевых и плесневых грибов — не более 100 КОЕ (обнаружено 10); <i>Escherichia coli</i> — не допускается (не обнаружено).	
Количественное содержание, мг		Комплексометрическое титрование ГФ РУз, 2.5.11	13,5-16,5 мг	15,3

Капсулы «Кобальт-30 Нео» распались в течение 9-11 минут, что не превышает предел в 20 минут, установленный нормативными документами. Средняя масса капсулы составила 250 мг, а отклонение $\pm 9,86\%$, т.е. полученные значения отклонения от средней массы не превышали 10% - нормы, указанной в ГФ РУз I изд. Количественный анализ был проведен комплексометрическим методом в 5 сериях, при этом среднее значение

количественного содержания составило 15,31 мг. По результатам проведённых исследований установлено, что капсулы «Кобальт-30 Нео» по показателям качества полностью соответствуют требованиям ГФ РУз I изд., на основании чего была составлена фармакопейная статья.

В четвертой главе диссертации, названной «**Определение биодоступности и оценка стабильности капсул «Кобальт-30 Нео»**», представлены исследования по определению биофармацевтических показателей и стабильности капсул «Кобальт-30 Нео».

Для определения биофармацевтических показателей капсул «Кобальт-30 Нео» использован метод испытания «Растворение», приведённый в Государственной фармакопее Республики Узбекистан. Изучено влияние таких факторов, как рН среды растворения и скорость вращения лопастного аппарата, на биодоступность капсул. Биодоступность капсул «Кобальт-30 Нео» в различных средах растворения определялась при температуре среды 37°C и скорости вращения лопастей 100 об/мин; в качестве сред были выбраны очищенная вода, 0,1 М HCl и фосфатный буферный раствор. Результаты эксперимента приведены на рисунке 4.

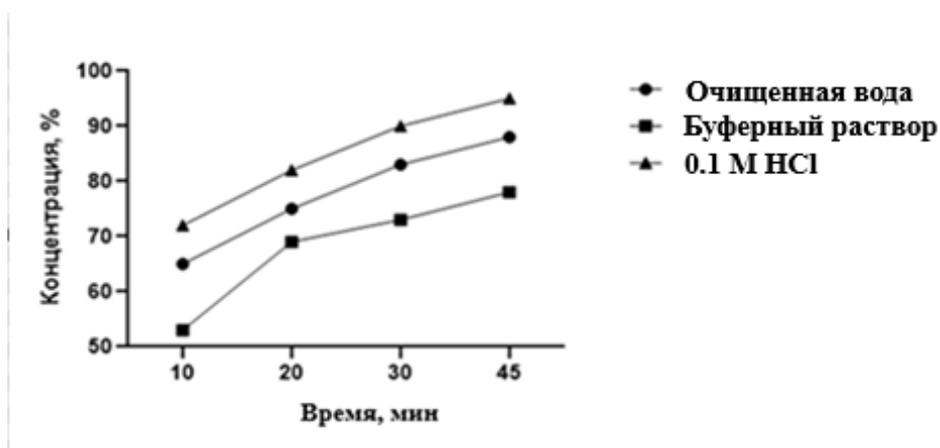
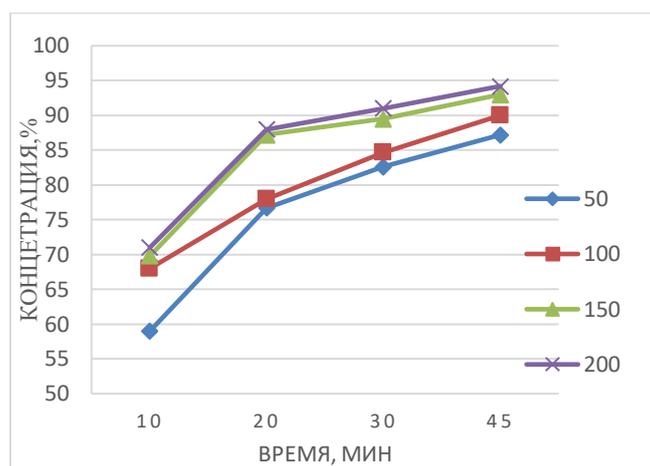


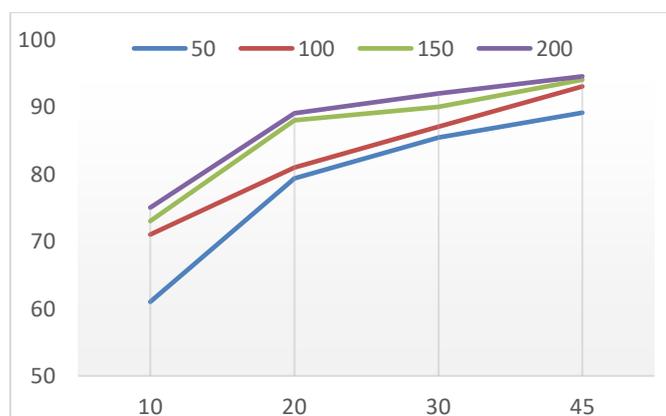
Рис. 4. Высвобождение действующего вещества в различных средах

В ходе экспериментов было установлено, что в средах 0,1 М HCl и очищенной воды действующее вещество выделяется в наибольшей концентрации. В последующих исследованиях для определения биодоступности капсул «Кобальт-30 Нео» изучена зависимость количества действующего вещества, высвобождающегося из капсулы, от скорости вращения «лопастного аппарата». Для этого с использованием аппарата «Erweka DT 950» при скоростях 50, 100, 150 и 200 об/мин было рассчитано процентное высвобождение действующего вещества. С учётом того, что действующее вещество из капсул «Кобальт-30 Нео» высвобождается в более высокой концентрации в среде очищенной воды и в кислой среде, в качестве растворителей были выбраны очищенная вода и 0,1 М HCl.

На основе методики количественного анализа субстанции «Кобальт-30 Нео» растворитель брали в объёме 500 мл, а вращение лопастей проводили при четырёх различных скоростях — 50, 100, 150 и 200 об/мин; полученные результаты представлены на рисунке 5 (а, б).



а) очищенная вода



б) 0,1 М HCl

Рис. 5. Высвобождение действующего вещества из капсул «Кобальт-30 Нео» в разных средах при скоростях вращения корзинки 50, 100, 150 и 200 об/мин

Из результатов исследования, проведенного при скоростях вращения корзинки 50, 100, 150 и 200 об/мин и представленных на рис. 5, видно, что лишь при скорости вращения корзинки 100 об/мин высвобождение действующего вещества из капсул «Кобальт-30 Нео» в разных средах протекает в соответствии с уравнением первого порядка, о чем свидетельствует образование (формирование) прямой (линии) на графике. При других скоростях вращения корзинки высвобождение действующего вещества из исследуемых капсул протекало не в соответствии с уравнением первого порядка, о чем свидетельствует образование (формирование) ломаной (линии) на графике. Следовательно, для проведения дальнейших исследований по определению биофармацевтических показателей целесообразной была выбрана скорость вращения корзинки, равная 100 об/мин. По результатам исследований состав капсул № 3 был признан оптимальным. В качестве среды растворения, обеспечивающей оптимальные условия для изучения высвобождения биологически активного вещества, были выбраны 0,1 М HCl и очищенная вода.

В данном разделе также приведены исследования, посвящённые определению стабильности субстанции и капсул «Кобальт-30 Нео». Определение срока годности и условий хранения было проведено двумя методами: методом естественного хранения и методом «ускоренного старения» при температуре 60°C, в различных видах упаковочных материалов: для субстанции - двухслойные полиэтиленовые пакеты (мешки) и банки с завинчивающейся крышкой, для капсул - стеклянные флаконы коричневого цвета с пластмассовой крышкой и упаковка из поливинилхлоридной плёнки. В ходе экспериментов, при анализе качественные и количественные показатели субстанции и капсул «Кобальт-30 Нео», хранившихся во всех изученных видах упаковки, оставались стабильными в течение 2 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Кобальт-30 является эффективной лекарственной субстанцией отечественного производства, состоящей из микроэлемента кобальта и метионина, его можно применять в медицине путем оптимизации физико-химических и фармакологических свойств и восстановления технологии. В связи с этим был синтезирован супрамолекулярный комплекс Кобальт-30 с гидроксипропил-γ-циклодекстрином и проанализированы его физико-химические свойства. Поскольку комплекс Кобальт-30-HP-γ-CD в соотношении 1:1, обладающий наивысшей растворимостью, был признан производственным предприятием оптимальным вариантом с точки зрения экономической эффективности, дальнейшие исследования проводились именно с этим комплексом.

2. Физико-химические показатели и структурные особенности полученного комплексного соединения были исследованы с использованием методов ИК- и Раман-спектроскопии. Обоснована возможность применения данных методов в качестве фармакопейных для подтверждения подлинности комплексного соединения. Показатели качества субстанции изучены в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Узбекистан, проведена оценка качества, и разработанная фармакопейная статья предприятия на субстанцию «Кобальт-30 Нео» была утверждена Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз (ФСП 42 Уз-22175941-5168-2022).

3. Для приготовления капсул «Кобальт-30 Нео» были исследованы технологические свойства субстанции и вспомогательных веществ: фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, угол естественного откоса и остаточная влажность. Установлено их улучшение, выбран оптимальный состав и разработана технология получения капсул. Качество капсул «Кобальт-30 Нео» оценивалось по требованиям ГФ РУз: внешний вид, подлинность, средняя масса, распадаемость, растворение, однородность дозирования, микробиологическая чистота и количественный анализ. Фармакопейная статья предприятия на капсулы «Кобальт-30 Нео» утверждена

Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз (ФСП 42 Уз-22175941-5167-2022).

4. Изучены растворение и высвобождение действующего вещества капсул «Кобальт-30 Нео» в различных средах, что позволило определить биодоступность препарата. Стабильность субстанции и капсул при хранении исследована в условиях естественного и «ускоренного» старения, в результате чего срок годности субстанции установлен 2 года, капсул — 3 года.

5. На основании проведённых клинических исследований субстанция и капсулы «Кобальт-30 Нео» получили свидетельства о государственной регистрации в Республике Узбекистан под номерами (DV/M 04311/11/22) и (DV/M 04310/11/22). Капсулы «Кобальт-30 Нео» произведены в промышленном масштабе и разрешены Министерством здравоохранения Республики Узбекистан к применению в медицинской практике.

6. На основании полученных результатов Государственным учреждением «Центр интеллектуальной собственности» при Министерстве юстиции Республики Узбекистан был выдан патент на изобретение «Комплексное соединение кобальта, содержащего метионин и гидроксипропил-гамма-циклодекстрин, обладающее гепатопротекторной активностью» (№ IAP 7676, 23.04.2024).

**SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF
SCIENCE DSc.04/30.11.2024.Far.188.01 AT THE INSTITUTE OF
PHARMACEUTICAL EDUCATION AND RESEARCH**

INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL EDUCATION AND RESEARCH

RAMAZONOVA KAMOLA RAMAZON KIZI

**PREPARATION AND STANDARDIZATION OF A CAPSULE DOSAGE
FORM BASED ON A COBALT-30 COMPLEX WITH CYCLODEXTRIN**

15.00.01- technology of medicines

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF
PHILOSOPHY (PHD) ON PHARMACEUTICAL
SCIENCES**

Tashkent - 2025

The title theme of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been registered by the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2024.2.PhD/Far133.

The dissertation has been prepared at the Institute of of Pharmaceutical Education and Research.

The fbstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, and English (resume)) on the web page of the Scientific Council (www.ftti.uz) and on the website of Ziyonet information and education portal (www.ziyonet.uz).

Scientific Supervisor:

Khodjaeva Iroda Akhmatkhodjaevna
Doctor of Pharmaceutical Sciences

Official Opponents:

Khaydarov Vasiljan Rasulovich
Candidate of Pharmaceutical Sciences, Professor

Abdijalilova Zilola Khikmatullayevna
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

Leading Organization:

Tashkent chemical-technological institute

Defense will take place on “__” _____ 2025 at ___ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.11.2024.Far.188.01 at the Institute of Pharmaceutical Education and Research (address: 100114, Tashkent, Yunusabad district, array 19, 46,48. Phone: (+99871) 202-05-50; E-mail: iper@ftti.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Center of Institute of Pharmaceutical Education and Research (No. __). Address: 100114, Tashkent, Yunusabad district, array 19, 46,48. Phone: (+99871) 202-05-50/

Abstract of dissertation is distributed on “__” _____ 2025.
(Protocol at the register No. __ on “__” _____ 2025).

A.N. Yunuskhodjaev

Chairman of Scientific Council on conferment of scientific degrees, D.Pharm.Sc., Professor

Sh.F. Iskandarova

Scientific Secretary of Scientific Council on conferment of scientific degrees, D.Pharm.Sc., Professor

I.Sh. Sharipova

Chairman of Scientific Seminar under scientific council on conferment of scientific degrees, D.Pharm.Sc., associate professor

INTRODUCTION (dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD))

The objective of the research is to develop the capsule dosage form technology based on the cyclodextrin supramolecular complex of Cobalt-30, a substance consisting of a chelated complex compound of cobalt and methionine, and to standardize the obtained capsules.

The object of the research the Cobalt-30 (cobalt–methionine) substance, hydroxypropyl- γ -cyclodextrin, and the newly synthesized complex compound “Cobalt-30 Neo” based on them, as well as the capsule dosage form obtained on its basis, were selected.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, a supramolecular complex compound consisting of Cobalt-30 and hydroxypropyl- γ -cyclodextrin was obtained, its physicochemical parameters were determined, and it was standardized for use as a pharmaceutical substance;

for the first time, the technological parameters of the “Cobalt-30 Neo” substance including particle size distribution, flowability, bulk density, and angle of repose were evaluated, and based on the results of determining its structural and mechanical properties, the composition of the capsule dosage form was selected and its optimal technology was developed;

the qualitative and quantitative indicators of the “Cobalt-30 Neo” substance and its corresponding dosage form were determined, and their compliance with the requirements specified in regulatory documents was confirmed;

the biopharmaceutical parameters of the “Cobalt-30 Neo” capsule dosage form were determined through in vitro studies.

Implementation of the research findings. Based on the scientific results obtained on the development and standardization of the capsule dosage form derived from the cyclodextrin complex of the Cobalt-30 substance:

A pharmacopoeial monograph for the Cobalt-30 substance was approved by the State Institution "Center for Safety of Pharmaceutical Products" under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (FSP 42 Uz-22175941-5168-2022). The approval of this regulatory document enabled the production of a medicinal product with effective leukopoiesis-stimulating and hepatoprotective activity;

The pharmacopoeial monograph for the obtained capsule dosage form, namely “Cobalt-30 Neo” capsules, was approved by the State Institution "Center for Safety of Pharmaceutical Products" under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (FSP 42 Uz-22175941-5167-2022). As a result, it allowed the production of the capsule dosage form at the “Remedy Group” JV;

The “Cobalt-30 Neo” substance and its capsules were registered by the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (DV/M 04311/11/22) and (DV/M 04310/11/22). Consequently, this expanded the range of domestic medicinal products with leukopoiesis-stimulating and hepatoprotective activity;

The instruction for medical use of the “Cobalt-30 Neo” capsule dosage form was approved by the State Institution “Center for Safety of Pharmaceutical Products” under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (14.11.2022). As a result, it ensured proper administration of the capsule dosage form with leukopoiesis-stimulating and hepatoprotective activity.

Structure and scope of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction introduction, four chapters, conclusions, a list of used literature and appendices. The volume of the dissertation is 101 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Ходжаева И.А., Юнусходжаев А.Н., Рамазонова К.Р. “Кобальтнинг метионин ва гидроксипропил гамма циклодекстрин сақлаган гепатопротектор фаолликка эга комплекс бирикмаси”, Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги ҳузуридаги “Интеллектуал мулк маркази” томонидан № IAP 7676. Ихтиро патенти. 23.04.2024.

2. Рамазонова К.Р., Ходжаева И.А. “Кобальт-30 нео” капсуласини сифатини баҳолаш ва стандартлаш // Ўзбекистон Фармацевтик хабарномаси.-Тошкент. 2022 №2.-Б.38-43. (15.00.00., №4)

3. Рамазонова К.Р., Ходжаева И.А. “Кобальт-30 нео” комплексининг комбинацион сочилиш спектрлари // Фармация ва фармакология.-Тошкент. 2022 №1.-Б.22-24. (15.00.00. 7.03.2023. 334/2)

4. Рамазонова К.Р., Ходжаева И.А. Кобальт-30 нинг гидроксипропил-γ-циклодекстрин билан супрамолекуляр комплексини фармацевтик субстанция сифатида фойдаланиш учун стандартлаш // Фармация ва фармакология.-Тошкент. 2024. №3.-Б.36-42. (15.00.00. 7.03.2023. 334/2)

5. Ramazonova K.R., Khojaeva I.A. Development of composition and technology of encapsulated medicinal form from substances “Cobalt-30 Neo” // American journal of biomedical science & pharmaceutical innovation.-2025.-Vol 5.-pp. 20-25 (ISSN-2771-2753; ResearchBib=9,7).

II бўлим (II часть, II part)

6. Рамазонова К.Р., Ходжаева И.А. Кобальт-30 субстанциясининг циклодекстринли ҳосилаларини олиниши ва уларнинг хусусиятлари // Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар ҳалқаро илмий-амалий анжуман материаллари.- Тошкент, 2020.-Б.258-259.

7. Рамазонова К.Р., Ходжаева И.А. Кобальт-30 нео субстанцияси асосида олинган капсулаларнинг барқарорлигини аниқлаш ва яроқлилигини белгилаш // Ўзбекистоннинг умидли ёшлари анжуман материаллари.-Тошкент.2021.-Б.310-311.

8. Рамазонова К.Р., Ходжаева И.А. Кобальт-30 нео комплексининг Раман спектроскопия усулида таҳлили// Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар ҳалқаро илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2022.-Б.149.

9. Ramazonova K.R., Khodjaeva I.A. Choosing the components of “Cobalt-30 Neo” capsule // European science international conference: Modern educational system and innovative teaching solutions.-France, 2025.-Vol.416-418.

10. Рамазонова К.Р. Кобальт-30 нео капсуласининг биофармацевтик кўрсаткичларини аниқлаш // Фан, таълим, тиббиётдаги инновацион технологиялар ва даволашнинг долзарб муаммолари ва уларнинг ечими республика илмий-амалий анжуман материаллари.-Бухоро, 2025.-Б, 238-242.

11. Рамазонова К.Р. Кобальт-30 нео субстанциясининг барқарорлигини аниқлаш ва яроқлилигини белгилаш // Фан, таълим, тиббиётдаги инновацион технологиялар ва даволашнинг долзарб муаммолари ва уларнинг ечими республика илмий-амалий анжуман материаллари.-Бухоро, 2025.-Б, 419-420.

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

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 43/25.

Гувоҳнома № 851684.
«Тирографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.