

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС

ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИНИ ЁЗИШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Кўл ёзма ҳуқуқида

УДК 615.453.62

ШОМУРОТОВ ШОБОЗ БОЙМУРОТОВИЧ

“Диклофенак натрий қобикли таблеткаларининг янги таркиби ва технологияси”

5A 510603 – Дориларнинг саноат технологияси

Магистр

академик даражасини олиш учун ёзилган

диссертация

Илмий раҳбар:

фарм.ф.н., доц. Хайдаров В.Р.

ТОШКЕНТ-2013

“ТАСДИҚЛАЙМАН”

Кафедра муdiri

“18” 06 2013 й

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИНИ ЁЗИШ
БЎЙИЧА ТОПШИРИҚЛАР

Тошкент Фармацевтика институти ректорининг 2012 й “15” февраль 10 -
сон буйруғи билан тасдиқланган Мри Юсуповнинг

саҳнат тизмошига кафедраси бўйича
Дифлофенак натрий қўйилми таблеткалари
магистрлик диссертациясининг номи

нит эти таркиби ва тизмошига
мавзудаги магистрлик диссертацияси

Илмий раҳбар фармацевтика фанлари номзоди,
доцент Сайдаров Юсупов Раҳимович бошчилигида
(илмий раҳбарнинг исми-фамилияси, лавозими, илмий даражаси ва илмий унвони)

Махмуров Шавкат томонидан
(тингловчининг исми-фамилияси)

тутилган ҳолда 2013 й “16” 05 да N17

Юсупов кафедрасига дастлабки химоя учун тақдим этилади.

Тадқиқот ишида Мавзуда тизим ажаблар
илий нархлар, анборот ресурлари, интер-
нет маълумотлари фойдаланилади

Фармацевтика соҳаси, тиббиёт соҳаси бўйича чоп этилган адабиётлардан, замонавий усул
ва услублардан ва х.к.)

Ишда кирорт ўрнини Доруви раҳбарлардан
таблетка тизмошини ташар ва ишар
кирорини тарки эти берилиши кўзда тутилади

Ишда куйидаги масалалар баён этилади:

1-боб Ажаблар тарки Ўзбекистон Республикаси фарма-
(номи)
цевтика соҳаси ва ўрнини раҳбарлардан

2-боб Таркива илий Таркива ўрнини ташардан
(номи)
ва ўрнини ташар ташар

3-боб Дифлофенак натрий қўйилми таблеткаларининг
(номи)
эти таркиби, тизмошига ва сифатини баҳолаш

4-боб Эти таркиби ва тизмошига ўрнини ташардан
дифлофенак натрий таблеткаларининг ўрнини та-
шардан ўрнини ташар ташар
(сана, ой, йил)

Илмий раҳбар фари ф.к. доц. Сайдаров Юсупов Раҳимович
(исми, фамилияси, илмий даражаси ва унвони)

Магистрант 2012 й “10” февралда топшириқни қабул қилди.

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ

ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Факультет: Саноат фармацияси

Магистратура талабаси:

Шомуротов Шобоз Боймуротович

Кафедра: Дори воситаларнинг
саноат технологияси

Илмий раҳбар: Хайдаров Восилжон
Расулович

Ўқув йили : 2011-2013 йиллар

Мутахассислиги: 5А 510603

Дориларнинг саноат технологияси

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИНИ АННОТАЦИЯСИ

Мавзунинг долзарблиги. Маҳаллий фармацевтик корхоналар сонининг йилдан-йилга ортиб боришини давлатимиз томонидан фармацевтик препаратлар ишлаб чиқарувчи корхоналарга берилаётган имтиёزلардан кўришимиз мумкин. Уларнинг ишлаб чиқариш самарадорлигини маҳаллий хом ашёлар ёки ҳеч бўлмаганда генерик препаратлар (таркиби ва технологияси маълум бўлган хориж препаратларини маҳаллий ишлаб чиқаришга мослаштириш ва ишлаб чиқариш) ҳисобига ошириш муҳим аҳамият касб этади.

Юқоридаги фикр ва мулоҳазалардан келиб чиқиб, диклофенак натрийдан таблетка ишлаб чиқаришни маҳаллий фармацевтик корхоналаш томонидан ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш мавзунинг асосий мақсади килиб белгиланди.

Ишнинг мақсади ва вазифалари. Диклофенак натрийдан таблетка тайёрлаш технологиясини такомиллаштириш орқали уни маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчи корхоналар амалиётига татбиқ қилиш. Қуйидагилар тадқиқотнинг асосий вазифалари килиб белгиланди:

- диклофенак натрий субстанциясининг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш;
- диклофенак натрийдан янги таркиб ва технология асосида қобикли таблетка таркибини танлаш ва сифатини баҳолаш;
- таклиф қилинган дори турининг биологик самарадорлигини "in vitro" ва "in vivo" усуллари ёрдамида аниқлаш;

- таклиф қилинган дори турининг турғунлиги ва сақланиш муддатларини белгилаш;
- таклиф қилинган дори турини ишлаб чиқаришга жорий қилиш учун зарур бўлган меъёрий ҳужжатлар мажмуасини тайёрлаб, уларни маҳаллий ишлаб чиқарувчилар амалиётига татбиқ қилиш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Объект – диклофенак натрий, предмети –таблетка.

Тадқиқот услубияти ва услублари. Диклофенак натрий субстанцияси ва прессланадиган массаларининг физик кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш. Таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш таблетканинг турғунлиги ва сақланиш муддатларини белгилаш.

Тадқиқот натижаларининг илмий жиҳатдан янгилик даражаси. Таклиф қилинаётган янги таркиб ва технология асосидаги диклофенак натрийдан таблетка дори турининг илмий асосланган таркиби ва технологияси таклиф қилинди.

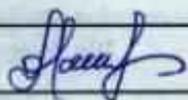
Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ва тадбиқи. Янги таркиб ва технология асосида таклиф қилинган таблетка маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчи корхона амалиётига татбиқ қилинади.

Иш тузилиши ва таркиби. Диссертация иши 93 саҳифада ёзилган бўлиб, кириш, 1-боб адабиётлар шарҳи, 2, 3 ва 4 боблар тажриба қисми, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Ишда 99 та адабиётлар рўйхати келтирилган бўлиб, тажрибадаги натижалари 10 та жадвал ва 3 та расмда ўз аксини топган.

Бажарилган ишнинг асосий натижалари. Диклофенак натрий субстанцияси ва прессланадиган массаларининг физик кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш натижалари, таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижалари, таблетканинг турғунлиги ва сақланиш муддатларини белгилаш натижалари.

Хулоса ва таклифларнинг қисқача ва умумлаштирилган ифодаси. Диклофенак натрий таблеткаларининг янги таркиби ва технологияси борасида олиб борилган илмий изланишлар асосида таблетканинг янги таркиби танланади. Таблетканинг сифат ва микдорий кўрсаткичлари ўрганилади, унинг асосида таблеткани ўзига хос таъсири формалин билан чакирилган яллиғланишга қарши таъсири орқали белгиланади. Таблетканинг турғунлиги сақланиш муддатларини белгилаш борасидаги тадқиқотлар амалга оширилади.

Илмий раҳбар: Хайдаров.В.Р.



Магистратура талабаси: Шомуротов Ш.Б.



MINISTRY OF HIGHER AND SECONDARY SPECIAL EDUCATION OF THE REPUBLIC
OF UZBEKISTAN

MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN
TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

Faculty: Industrial pharmacy

Chair: "Industrial technology of drugs"

Academic year: 2011-2013

Undergraduate: Shomurodov Shoboz Boymurotovich

Scientific supervisor: Haydarov Vosiljon Rasulovich

Specialty: "5A 510603" Industrial technology of drugs

ANNOTATION OF MASTER'S THESIS

Actuality of theme. From increase in number of local pharmaceutical enterprises, we may notice preferences of our government being given to enterprises manufacturing pharmaceutical drugs. Execution of effectiveness of them in the account of local raw materials or genetic drugs (adaptation and manufacture of foreign drugs with known content and technology) plays crucial role.

Coming out of aforesaid opinion and discussion, implementation of manufacture of drugs from diclofenak sodium by pharmaceutical enterprise has been set as main purpose.

Purpose and tasks of the work. Through improvization of drugs manufacture from diclofenak sodium to implement it to practice of local enterprises manufacturing pharmaceutical drugs. The followings are main tasks of the research work:

- To learn physical-chemical and technologic features of diclofenak sodium substance
- To choose content and assess quality for covered pills that are created on the basis of new content and technology from diclofenak sodium.
- To determine biologic efficiency of recommended drugs by methods of "in vitro" and "in vivo"

- Appointing of storage term and stability of medicines

- Having prepared normative documents which is necessary for current to produce suggested medicine reform them to application of local manufactures.

Subject and object of research: object – diclofenak sodium, subject – pill.

Method and methodology of research: studies of physical chemical and technologic features of pressing mass and diclofenak sodium substance. To determine the quality indicators of pills, to appoint of stability and storage term of pill.

New degree of research results as regards of scientific category. On the basics of offered new structure and technology is to be offered technology and structure of pill in the type of medicine from diclofenak sodium based to scientific category.

Importance and reform of research results: offered pill based to new structure and technology is to be reformed to application of pharmaceutical manufacture companies.

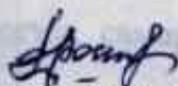
Work formation and structure: dissertation work was written in the 93 pages and consists of reduction of 1 volume literatures, experience part of items 2, 3, 4, list of used literatures and conclusions. In the work process was presented the list of 99 literatures, experience result is to be performed in 3 images and 10 tables.

Main results of executed work process: studies of physical chemical and technologic features of pressing mass and diclofenak sodium substance. To determine the quality indicators of pills, to appoint of stability and storage term of pill.

Short and generalized character of conclusions and offers: on the basics of scientific researches made over new structure and technology of diclofenak sodium pills is to be chosen on the new structure of pill. Is to be studied the quality and quantitative indicator of pill, according thereof of pill is to be appointed by the effect against inflammation which was became from formalin. Over stability and storage term appointing are to be carried out the researches.

Scientific adviser Khaydarov V.R

Student of Master's degree Shomurotov Sh.B



Кириш	4
I боб. Адабиётлар шарҳи	9
1. Ўзбекистон Республикаси фармацевтика sanoati ва унинг ривожланиш истиқболлари.....	9
2. Ностероид яллиғланишга қарши воситалар ва уларнинг умумий таҳлили.....	11
3. Таблеткалар ва уларни тайёрлашда ишлатиладиган ёрдамчи моддалар.....	14
4. Таблеткаларни тайёрлаш технологияси ва сифатини баҳолаш.....	22
5. Таблеткаларнинг биологик самарадорлиги ва унга таъсир қилувчи омиллар.....	24
6. Таблеткаларнинг турғунлиги ва сақланиш муддатларини белгилаш.....	28
I боб бўйича хулоса.....	32
II боб. Тажриба қисми	33
1. Тажрибалар учун танланган дори ва ёрдамчи моддалар ва уларнинг умумий тавсифи.....	33
2. Диклофенак натрий субстанциясининг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш.....	35
II боб бўйича хулоса.....	42
III боб. Диклофенак натрий қобикли таблеткаларининг янги таркиби, технологияси ва сифатини баҳолаш	43
1. Диклофенак натрий қобикли таблеткаларининг янги таркиби учун ёрдамчи моддалар тури ва миқдорини танлаш.....	43
2. Диклофенак натрий қобикли таблеткаларининг технологияси.....	50

3. Диклофенак натрий қобқли таблеткаларини сифат кўрсаткичларини аниқлаш.....	58
4. Диклофенак натрий қобқли таблеткаларини миқдорий кўрсаткичларини аниқлаш.....	63
III боб бўйича хулоса.....	65
IV боб. Янги таркиб ва технология бўйича тайёрланган диклофенак натрий қобқли таблеткаларининг биологик самарадорлигини ўрганиш ва сақланиш муддатларини белгилаш.....	64
1. Таблеткаларнинг биологик самарадорлигини in vitro тажрибаларида ўрганиш.....	64
2. Таблеткаларнинг биологик самарадорлигини in vivo тажрибаларида ўрганиш.....	70
3. Таблеткаларнинг сақланиш муддатларини белгилаш.....	73
IV боб бўйича хулоса.....	82
Хулосалар.....	82
Адабиётлар рўйхати.....	83

Кириш

Диссертация мавзусининг асосланиши ва унинг долзарблиги. Ҳукуматимиз раҳбарияти томонидан аҳолини юқори сифатли, безарар ва етарли даражадаги самарали дори воситалари билан таъминлаш ишларига алоҳида эътибор бериб келинмоқда.

Ўзбекистон Республикасининг “Фуқаролар соғлигини сақлаш тўғрисида”ги (1996 йил 29-август) ва “Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисида”ги (1997 йил 25-апрель) қонунларида, мамлакатда дори воситалари муомаласининг қонуний асослари яратилган. Ўзбекистон Республикаси миллий дори сиёсатида фармацевтика соҳасини ривожлантириш ва аҳолини дори таъминотини яхшилаш борасидаги ташкилий ва илмий-амалий тадбирлари белгилаб берилган.

Касалликларнинг асосий қисми, айниқса юқумли, аллергиялик касалликлар яллиғланиш жараёни билан кечади. Яллиғланиш организмнинг жароҳатловчи омилларга жавобидир. Яллиғланиш жараёни маҳаллий ва умумий бўлиб, альтерация, эксудация, полиферация босқичларидан иборат. Бу босқичлар организмдаги биокимёвий ўзгаришлар, яллиғланиш медиаторлари – простагландин, брадикинин, серотонин, гистаминларнинг ажралиши билан боғлиқ.

Ностероид яллиғланишга қарши ишлатиладиган дори моддаларидан дори воситаларини ишлаб чиқариш, айниқса, маҳаллий ишлатиш учун мўлжалланган дори тури - таблетканинг янги таркиби ва технологиясини амалиётга жорий этиш, ҳозирги фармацевтик технологиянинг олдида турган долзарб масалалардан биридир. Республикамиз аҳолисини бу препаратларга бўлган эҳтиёжини қондириш учун хориждан валюта ҳисобига олиб келинаётган диклофенак натрий препаратлари, ҳар йили миллионлаб суммани четга чиқиб кетишига сабаб бўлмоқда яъни диклофенак натрий препаратларининг 2008 йилдаги йиллик айланмаси 4 507 755,78 АҚШ долларини ташкил қилган бўлган, 2009 йилда 5 176 847,49; АҚШ долларини, 2010 йилда эса 7 455 361,04 АҚШ

долларини ташкил қилган. Бундан хулоса шуки, диклофенак натрий асосидаги препаратларга бўлган талаб республика аҳолиси орасида йилдан-йилга ортиб бормоқда.

Тадқиқот объекти ва предметининг белгиланиши. Диклофенак натрий асосидаги дори воситаларининг таҳлил натижалари ностероид яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган препаратларнинг ишлатишига кўра кетма-кетлиги қуйидагича эканлигини кўрсатди: диклофенак натрий, парацетамол, ибупрофен, кетопрофен, индометацин, ацетилсалицил кислотаси ва бошқалар.

Объект – диклофенак натрий, предмети –таблетка.

Тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари. Диклофенак натрийдан таблетка тайёрлаш технологиясини такомиллаштириш орқали уни маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчи корхоналар амалиётига татбиқ қилиш тадқиқотнинг асосий мақсади қилиб белгиланди. Мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифаларни хал қилишга тўғри келди:

- касалликлар ва уларнинг кечиши тўғрисида умумий тушунчаларга эга бўлиш;
- яллиғланишга қарши ишлатиладиган препаратлар, хусусан ностероид яллиғланишга қарши ишлатиладиган препараталар билан танишиш;
- дори шакллари, турлари ва уларнинг ривожланиш истиқболларини таҳлил қилиш;
- маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчи корхоналарнинг имкониятларини ўрганиш;
- диклофенак натрий асосида ишлаб чиқарилаётган дори шакллари ва турларини ўрганиш ва таҳлил қилиш;
- диклофенак натрийдан янги таркиб ва технология асосида таблетка дори турини ишлаб чиқиш ва сифатини баҳолаш;
- таклиф қилинган дори турининг биологик самарадорлигини ўрганиш;

- таклиф қилинган дори турининг сақланиш муддатини белгилаш;
- таклиф қилинган дори турини ишлаб чиқаришга жорий қилиш учун зарур бўлган меъёрий хужжатлар мажмуасини тайёрлаб уларни маҳаллий ишлаб чиқарувчилар амалиётига татбиқ қилиш.

Тадқиқотнинг асосий масалалари ва фаразлари. Ностероид яллиғланишга қарши ишлатишга мўлжалланган диклофенак натрийдан тайёрланган дори шакллари (таблеткалар, капсулалар, шамчалар, суртмалар ва инъекцион эритмалар) Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорида тутган ўрни жуда юқори (йилига икки юз миллион АҚШ доллори). Бундан келиб чиққан ҳолда диклофенак натрийдан таблетка тайёрлаш учун бу дори шаклини таркиби ва технологиясини қайта кўриб чиқиб, такомиллаштириб, маҳаллий ишлаб чиқаришга татбиқ қилиш ички бозорни маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчи корхоналар маҳсулотлари эвазига қондириш масаласини ҳал қилишга сабабчи бўлади деб ўйлаймиз. Диссертация иши Тошкент Фармацевтика институтининг илмий-тадқиқот ишларининг режасига муовфиқ (Давлат қайд қилиш рақами №01910000744) “Диклофенак натрий қобикли таблеткаларининг янги таркиби ва технологияси” мавзуси асосида бажарилади.

Мавзу бўйича қисқача адабиётлар таҳлили. Касалликлар ва уларнинг кечиши тўғрисида умумий тушунчалар; яллиғланишга қарши ишлатиладиган препараталар, хусусан ностероид яллиғланишга қарши ишлатиладиган препаратлар таҳлили; дори шакллари, турлари ва уларнинг ривожланиш истиқболларини таҳлил қилиш натижалари; маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчи корхоналарнинг имкониятлари; диклофенак натрий асосида ишлаб чиқарилаётган дори шакллари ва турларини таҳлил қилиш натижалари; диклофенак натрийдан янги таркиб ва технология асосида таблетка дори турини ишлаб чиқиш ва сифатини баҳолаш бўйича олиб борилган тажриба натижалари; таклиф қилинган дори турининг фармакологик таъсирини аниқлаш натижалари; таклиф қилинган дори турининг турғунлиги ва сақланиш муддатларини белгилаш

бўйича тажриба натижалари; таклиф қилинган дори турини ишлаб чиқаришга жорий қилиш учун зарур бўлган ВФС лойиҳаси.

Тадқиқотда қўлланилган услубларнинг қисқача тавсифи. Тадқиқотларда диклофенак натрий субстанцияси ва прессланадиган массаларанинг технологик хоссалари (заррачаларнинг шакли ва ўлчами, фракцион таркиб, сочилувчанлик, сочилувчан зичлик, прессланувчанлик, зичланиш коэффициентлари, қолдиқ намлик ва х.к.) адабиётларда келтирилган усуллар бўйича аниқланди. Тайёрланган таблеткаларни қобик билан қоплаш учун энг замонавий ва қулай усул бўлган пуркаш орқали юпка парда ҳосил қилиб таблеткани қобик билан қоплаш усулидан фойдаланилди. Таблеткаларнинг сифат кўрсаткичлари “Дори воситалари сифатини стандартлари. Асосий қоидалар” тармоқ стандарти ТSt 42 - 01 : 2002 расмий нашрда белгиланган кўрсаткичлар орқали аниқланди. Шунингдек биологик самарадорлик *in vitro* ва *in vivo* усулларида, сақланиш муддатлари эса табиий ва “тезлаштирилган” усулларда белгиланди.

Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти. Таклиф қилинаётган янги таркиб ва технология асосидаги диклофенак натрийнинг таблетка дори тури илмий асосланган таркиб ва технология асосида таклиф қилинди. Натижада маҳаллий бозордаги ҳориждан келтириладиган ностероид яллиғланишга қарши ишлатиладиган диклофенак натрий таблетка дори турининг улуши, уларни маҳаллий ишлаб чиқаришдаги ўрни ҳисобига тўлдирилади. Янги таркиб ва технология асосида таклиф қилинган таблетка маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчи корхона амалиётига татбиқ қилинади.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги. Диклофенак натрий қобикли таблеткаларининг янги таркиби илмий асосланган ҳолда танланди. Қайсики, субстанциянинг салбий технологик хоссалари ундан тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олиш имконияти йўқлиги кўрсатди, натижада таблетка тайёрлаш нам донаторлаш усули орқали амалга оширилди.

Таблеткаларнинг таркиби учун ёрдамчи моддалардан тўлдирувчи моддалар Ганделнинг қаттиқлик кўрсаткич орқали, боғловчи ва ғовакловчи моддалар тажриба йўли орқали, антифрикцион модда миқдори белгиланган меъёр даражасидан ортмаган ҳолда белгиланди.

Диссертация таркибининг қисқача тавсифи. Диссертация иши 93 саҳифада ёзилган бўлиб, кириш, 1-боб адабиётлар шарҳи, 2, 3 ва 4 боблар тажриба қисми, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Ишда 99 та адабиётлар рўйхати келтирилган бўлиб, тажрибадаги натижалари 10 та жадвал ва 3 та расмда ўз аксини топган.

Қўрабчи даштар инновациялар, техника ва технологияларнинг республикамизга олиб келиниши асосан йўллар билан берилмоқда. Бунинг сабаби Республика раёбарини томонидан чиқарилган, махаллий фармациялар соҳасини қўллаб-қувватлашни, ривожлантиришни қарор қилинган ҳолда, булар ўз ихлатиди махаллий фармациялар натижа чиқариши асос шарт-шароитлар қарати бермоқда [41, 42, 43].

Фармациялар таркиби қўрабчи инновацияларнинг ишлаб чиқариши қўрабчи инновациялар билан олиб келиниши, экспортга чиқарилиши қўрабчи инновациялар маҳсулотлари ишлаб чиқарилиши қўрабчи инновациялар республика ҳолатининг махаллий фармациялар ва табиий қўрабчи инновациялар билан олиб келиниши асос шарт-шароитлар қарати бермоқда. Ушбу ҳолатда Президентининг 2007 йил 14 июлдаги "Дору маҳсулотлари ва табиий маҳсулотларни ишлаб чиқарилиши махаллий инновацияларнинг қўллаб-қувватлаши қарор қилиниши асос шарт-шароитлар қарати бермоқда" та ПК-416-сонли, 2007 йил 19 ноябрдаги "2011 йилгача буладиган даврда фармациялар таркиби қўрабчи инновацияларнинг қўллаб-қувватлаши қарор қилиниши асос шарт-шароитлар қарати бермоқда" та ПК-731-сонли қарорлар қабул қилинди [17, 47, 53, 58, 88].

I боб. Адабиётлар шархи

1. Ўзбекистон Республикаси фармацевтика саноати ва унинг ривожланиш истиқболлари.

Маълумки, миллий ифтихоримиз мустақилликни қўлга киритган даврда мамлакатимизда фақатгина 2 та корхона фармацевтик ишлаб чиқариш билан фаолият кўрсатган бўлса, бугунги кунга келиб, дори воситалари ва тиббий буюмлар ишлаб чиқарувчи маҳаллий корхонларнинг сони 100 дан ортиб кетган. Улар жумласига “Novapharma plus” МЧЖ, “Jorabek Laboratories” МЧЖ киритишимиз мумкин. Шу билан бирга хорижий давлатлар инвестицияси, техника ва технологияларини республикамизга олиб киришга жуда катта йўллар очиб берилмоқда. Бунинг сабаби Республика раҳбарияти томонидан чиқарилган, маҳаллий фармацевтика соҳасини қўллаб-қувватлашга, ривожлантиришга қаратилган қонун, қарор ва фармонлардир. Булар ўз навбатида маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқаришга кенг шарт-шароитлар яратиб бермоқда [41, 53, 97].

Фармацевтика тармоғи корхоналарининг ишлаб чиқариш қувватларидан самарали ва оқилона фойдаланиш, экспортга йўналтирилган рақобатбардош фармацевтика маҳсулотлари ишлаб чиқаришни кўпайтириш, шунингдек республика аҳолисининг маҳаллий дори воситалари ва тиббиёт буюмларига бўлган талаб-эҳтиёжини янада тўлиқ қондириш мақсадида: Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2006 йил 14 июлдаги "Дори воситалари ва тиббий мақсаддаги буюмларни ишлаб чиқарадиган мамлакатимизнинг корхоналарини қўллаб-қувватлаш чора-тадбирлари тўғрисида"ги ПҚ-416-сонли, 2007 йил 19 ноябрдаги "2011 йилгача бўладиган даврда фармацевтика тармоғи корхоналарини модернизация қилиш, техникавий ва технологик қайта жихозлаш дастури тўғрисида"ги ПҚ-731 сонли қарорлари қабул қилинди [17, 47, 53, 58, 88].

3. Маҳаллий фармацевтика саноатини ривожлантириш.

Ушбу ҳужжатларга асосан фармацевтика корхоналарни қайта куриш, уларни замонавий жиҳозлаш, чет эл инвестицияларни жалб этиш, сифат халқаро тизимини жорий этиш каби ишлар амалга оширилмоқда.

Ҳозирда Ўзбекистон Республикаси ҳудудида 129 фармацевтик корхоналари ўз фаолиятларини амалга оширмоқдалар. Улар бугунги кунга келиб 1000 га яқин дори воситалари ва тиббий буюмлар ишлаб чиқарилмоқда. Ишлаб чиқарилаётган дори воситалари ва тиббий буюмлардан асосан ҳар хил номдаги таблеткалар, инъекцион эритмалар, ички ва ташқи мақсадда ишлатилаган эритмалар, капсулалар, суртмалар ва бошқа дори турлари ҳамда, бир қанча тиббий буюмлар ишлаб чиқариш технологиялари йўлга қўйилган бўлиб, улардан бир нечтаси хорижий давлатларга экспорт қилинади. Бу эса ўз навбатида, давлатимиз бюджетини хорижий валюта билан тўлдиришга замин яратади. Маҳаллий фармацевтик корхоналар томонидан ишлаб чиқарилаётган маҳсулотлар республикамиз аҳолисини дори воситалари ва тиббий буюмларга бўлган талабни тахминан 17-20% таъминлайди [53, 87, 94].

Бу кўрсаткични жаҳоннинг ривожланган мамлакатларида ўз аҳолисини маҳаллий фармацевтик корхоналарда ишлаб чиқарилган дори воситалари билан таъминланганлик даражаси 50 % дан 60 % гача, АҚШ да эса бу кўрсаткич 70 % дан ортиқлигини кўришимиз мумкин. Мамлакатимиздаги фармацевтика соҳаси бўйича олиб борилаётган кенг қўламдаги ташкилий ишлар бу кўрсаткични келаси йилларда жадал суръатларда ривожлантиради.

“Миллий дори сиёсати” - бу борада аҳолини дори таъминотини яхшилаш борасидаги муҳим тадбирлар режаси белгилангандир. Улар:

1. Ўзбекистоннинг бой табиий ресурслари асосида замонавий дори турларини ва стандартлаш усулларини яратишдир.
2. Яратилган дориларни белгиланган тартибда лаборатория ва клиник синовлардан ўтказиш ва амалиётга жорий этиш.
3. Маҳаллий фармацевтика саноатини ривожлантириш.

4. Ўзбекистон олимлари томонидан яратилган шунингдек, чет эл замонавий технологиялари асосида олинадиган дори турларини ишлаб чиқаришга жорий этиш.

5. Мамлакатимизнинг ички ва ташқи фармацевтика бозорига чиқарилишини таъминлаш билан давлат салоҳиятини кўтаришга ҳисса қўшиш вазифаларида белгиланади.

Фармацевтика соҳасининг олдига нафақат Республика аҳолисини сифатли тиббиёт маҳсулотлари билан талабни қондириш, балки экспорт миқдори ҳам ошириш масаласи мақсад қилиб қўйилди. Ҳозирги кунда республикамздаги 20 дан ортиқ фармацевтик корхона ўз маҳсулотларини Россия, Қозоғистон, Украина, Қирғизистон, Тожикистон, Латвия ва Афғонистон давлатларига экспортини амалга оширмоқда.

Фармацевтика соҳасини кўллаб қуватлашга бўлган эътиборни ҳисобга олиб шуни айтиш мумкинки, Ўзбекистон фармсаноати баланд чўққиларга чиқади, келажакда жаҳон бозорларини «Ўзбекистонда ишлаб чиқарилган» деган ёзув остида фармацевтик маҳсулотлар билан таъминланиши шубҳасиздир [41, 43, 95, 97, 98].

2. Ностероид яллиғланишга қарши воситалар ва уларнинг умумий таҳлили

Яллиғланиш организмнинг жароҳатловчи омилларга жавобидир. Яллиғланиш жараёни маҳаллий ва умумий бўлиб, альтерация, эксудация, полиферация босқичларидан иборат, босқичлар организмдаги биокимёвий ўзгаришлар, яллиғланиш медиаторлари – простагландин, брадикинин, серотонин, гистаминларнинг ажралиши билан боғлиқ [5, 22, 32, 45].

Яллиғланиш медиаторларининг ичида простагландинлар кучли жароҳатловчидир. Простагландинлар ҳосил бўлишида ферментлардан фосфолипаза A_2 , циклооксигеназа қатнашади. Яллиғланиш жараёнида ушбу ферментларнинг фаоллиги ошиб, кўп миқдорда простагландинлар ҳосил бўлади, улар тўқималарни жароҳатлаб, альтерация ва эксудация

босқичларини юзага келтиради. Яллиғланиш медиаторларидан брадикинин қон томирларини кенгайтиради, уларнинг ўтказувчанлигини, яллиғланиш ўчоғида лекоцитлар миқдорини ҳамда ҳароратни оширади. Яллиғланишда мукополисазаридалр кўпаяди, булар гидрофил бўлиб, ўзининг юзасига суюқликни ҳамда оксилларни қамраб олади, тўқималар шишади, хужайралараро модда-гиалурон кислота бўлина бошлайди, натижада яллиғланишнинг полифенрация босқичи рўёбга чиқади. Яллиғланиш туфайли бемор оғриқ сезади, ҳарорати кўтарилади [2, 7, 19, 68].

Яллиғланиш билан кечадиган касалликлар кенг тарқалган, атама охирида “ит” суффикси бўлган касалликлар – миокардит, конъюнктивит, шеврит, перитонит, неврит, миозит, гепатит, нефрит, артрит ва ҳакозоларнинг ҳаммаси яллиғланишдан далолат беради. Шунинг учун бу касалликларнинг асосий сабабларига даво қилиш билан бирга яллиғланишга қарши моддаларни қўллашга катта эҳтиёж туғилади [18, 33, 66, 69].

Яллиғланишга қарши мўлжалланган моддалар кимёвий тузилишига кўра икки гуруҳга бўлинади: стероид ва ностероид моддалар

Стероидларни буйрак усти безининг гормонал моддалари – глюкокортикоидлар ташкил қилади, булардан гидрокортизон, преднизалон, дексаметазон, триамциналон, флуметазон ва гидрокортизон, синалар, оксикорт, флуцинар, целестодерм (бетаметазон) суртмалари қўлланилади [3, 6, 20, 67].

Ностероид моддалар – бу моддаларни ўрганиш ўтган юз йилликнинг биринчи ярмида, аниқроғи 1827 йилда доривор ўсимликларнинг илдизидан олинган салицин гликозидини иситмани тушириш хоссаси аниқланган. 1838 йилда эса ундан биринчи марта салицил кислотаси олинди. 1860 йилдан бошлаб салицил кислотаси ва уни натрийли тузи синтез қилина бошланди. 1969 йилда биринчи марта ацетил салицил кислотаси синтез қилинди. Бугунги кунга келиб 25 дан ортиқ яллиғланишга қарши мўлжалланган ностероид моддалар синтез қилинган бўлиб, улрадани

тайёрланган 1000 дан ортиқ дори воситалари тиббиёт амалиётида кенг қўламда ишлатилмоқда [1, 21, 23, 26].

Ноостероид яллиғланишга қарши мўлжалланган моддалар таснифи:

Кучли яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган ностероид моддалар

1. Салицилатлар:

а) ацетилсалицилатланганлар – асцетилсалицил кислотаси (аспирин), лизинмоноацетилсалицилат (аспизол, ласпал);

б) ацетилсалицилатланмаганлар – натрий салицилат, холинсалицилат (сахол), салициламид, долобид (дифлунизал), дисалцид, трилисат;

2. Пиразолидинлар – азапропазон (реймокс), клофезон, фенилбутзон (бутацион), оксифенилбутазон.

3. Индолсирка кислота унумлари – индометацин (метиндол), сулиндак (клинорил), этодалак (лодин).

4. Фенилсирка кислота унумлари – диклофенак натрий (ортафен, вольтарен), диклофенак калий (вольтарен-рапид), фентиазак (донорест), лоназалак кальций (ирритен).

5. Оксикамлар – прироксикам (роксикам), теноксикам (теноктин), мелоксикам (мовалис), лорноксикам (ксефокам).

6. Алканлар – набуметон (релифекс).

7. Пропион кислота унумлари – ибупрофен (бруфен, нурофен, солпафлекс), напроксен (напросин), напроксенни натрийли тузи (апранакс), кетопрофен (кнавон, профенид, орувель), флурбипрофен (флугалин), фенопрофен (фенопрон), фенбуфен (ледерлен), тиaproфен кислота (сургам).

Кучсиз яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган ностероид моддалар

1. Антранил кислота (фенаматлар) хосилалари – мефенам кислота (помстал), меклофенам кислота (мекломет), нифлум кислота (доналгин, нифлурил), морнифлумат (нифлурил), толфенам кислота (клотам).

2. Пиразолонлар – метамизол (анальгин), аминофеназон (амидопирин), пропифеназон.
3. Парааминофенол хосилалари – фенацетин, парафетамол.
4. Гетроарилсирка кислота хосилалари – кеторолак, толметин (толектин).
5. Хар хил – проквуазон (биаризон), бензидамин (тантум), нимесулид (месулид), целебрекс (целекоксиб) [4, 8, 24, 71, 81, 82].

3. Таблеткалар, уларни тайёрлашда ишлатиладиган ёрдамчи моддалар

Хозирги замон талабига жавоб берадиган, юқори унум билан ишлайдиган таблетка машиналарини бир меъёрда ишлашини таъминлаш ва сифатли таблетка олишнинг асосий омилларидан бири ишлатиладиган ёрдамчи моддалар тури ва миқдорини илмий жихатдан асослаб танлаш. Бунда ёрдамчи моддаларнинг фаоллиги биофаол моддаларга, фойдаланаётган асбоб ускуналарга нисбатан бепарқлигига, технологик жараёндаги майдалаш, элаш, аралаштириш, намлаш, куритиш, донадорлаш ва хакозо каби жараёнларга боғлиқдир. Тегишли меъёрий техник хужжатлар талабига жавоб берадиган сифатли таблетка олишнинг шартларидан бири прессланадиган модданинг оғирлиги камида 0,050 г, ехши сочилувчан, таблетка машинаси имконияти даражасидаги босимда прессланадиган ва осонлик билан қолипдан чиқадиган бўлиши лозим [9, 44, 86, 92].

Биофаол моддалар хоссаларининг ўта хилма-хиллиги: гидрофоб, гидрофилл, гигроскопик, қайишқоқ, таранг, хар хил майдалик даражаси, аморф ёки хар хил кристалл шаклига эга эканлиги хар доим хам тўғридан-тўғри пресслаш билан сифатли таблетка олишга имкон бермайди. Шу сабабли биофаол моддаларга ишлов бериб керакли технологик хоссалар билан бойитиш лозим бўлади.

Бозор иқтисодиёти даврида ёрдамчи моддаларни нисбатан арзон, кўп ва ноозуқавий бўлишига эътибор берилади.

Таблетка ишлаб чиқаришда турли хил хоссага эга бўлган ёрдамчи моддалар ишлатилади. Таблетка технологиясида 90% дан кўпроқ ҳолатларда у ёки бу ёрдамчи моддалар ишлатилади. Фақат айрим ҳолатлардагина тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олиш имконияти бўлган моддаларга ёрдамчи моддалар ишлатилмаслиги мумкин [59, 89, 90].

Улар ўз табиатига кўра 3 гуруҳга бўлинади:

1. Табиий органик моддалар. Уларга қанд, глюкоза, сут қанди, ксилит, маннит, агар-агар, крахмал, коллаген ва бошқалар киради.

2. Сунъий полимерлар. Буларга целлюлоза ва унинг хосилалари: МЦ, ЭЦ, Na-КМЦ, МКЦ, АФЦ, МФЦ, сувда эрийдиган АЦ, ПВП, ПВС, ПЭО-400, ПЭО-2000 ва бошқалар.

3. Минерал моддалар. Буларга магний карбонат, магний оксид, кальций карбонат, натрий фосфат, кальций гидрофосфат, натрий хлорид, кальций сульфат, барий сульфат, алюминий гидроксид, стеарин кислота, унинг кальцийли ва магнийли тузлари, аэросил, тальк, бентонит, оқ гил ва бошқалар [15, 60].

Таблетка ишлаб чиқариш амалиётида ишлатиладиган ёрдамчи моддалар сони собиқ Иттифокда шу жумладан бизда нисбатан кам бўлган. Адабиётларда келтирилган маълумотларга қараганда умумий сони 200 турдан ошмаган, шулардан 70 хил ёрдамчи моддалар давлат рўйхатига киритилган. Бу кўрсаткич жаҳон фармацевтика амалиётда ишлатилаётган ёрдамчи моддаларни 40% ни ҳам ташкил қилмайди. Шу сабабли таблетка технологиясида мақсадга мувофиқ ёрдамчи моддаларни танлаш ва амалиётга татбиқ этиш қийин муаммолардан бўлиб қолмоқда. Чунки ёрдамчи моддалар тури қанчалик кўп ва етарли миқдорда бўлса, уларнинг ёрдамида ижобий технологик хоссаларга эга бўлган массадан сифатли таблетка олиш имконияти кўпроқ бўлади. Бу нуқтан-назардан қараганда хорижий мамлакатларнинг фирмалари бу соҳада анча олдинда туради.

Ғарбий Европа ва шимолий Америкадаги 450 фирмада 2500 хилда ёрдамчи моддалар ишлаб чиқарилмоқда [29, 30, 61, 84].

Фақат АҚШ нинг ўзида 186 фирма 1040 турда ёрдамчи моддаларни, Германиянинг 137 фирмаси 931, Англиянинг 56 фирмаси эса 250 турдаги ёрдамчи моддаларни ишлаб чиқаради. Республикамизда ёрдамчи моддалар ишлаб чиқарадиган корхоналар деярли йўқ. Шу сабабли таблетка ишлаб чиқаришда асосан озик – овқат маҳсулотларидан қанд, сут қанди, желатин, крахмал ва глюкозадан фойдаланилади. Фармацевтика корхоналарида ишлатиладиган бу маҳсулотларнинг миқдори 0,03 – 0,06% ни ташкил қилади. Шу сабабли тиббиёт эҳтиёжини қондирадиган, фармацевтика саноати учун бозор иқтисодиёти даврида махсус ёрдамчи моддаларни ишлаб чиқарадиган корхоналар ташкил қилиш иқтисодий томондан ўзини оқламайди. Кейинги йилларда республикамизда ёрдамчи модда сифатида дока чиқиндисидан олинган МКЦ “Интроцел” ва пахта целлюлозасидан олинган МКЦ ларга таблетка амалиётида ёрдамчи модда сифатида ишлатишга рухсат этилган. Республика олимларини кальций карбонат, модификацияланган МЦ, МКЦ, ВРАЦ (сувда эрийдиган ацетилцеллюлоза), маҳаллий хом ашёлардан олинган стеарин кислотаси, унинг кальцийли ва магнийли тузларини таблетка технологиясида қўллаб ижобий, натижаларни қўлга киритганлар. Бу ёрдамчи моддаларнинг ижобий технологик хоссаларини инобатга олиб, тезроқ таблетка амалиётига татбиқ этилса мақсадга мувофиқ бўлар эди. Кальций карбонатнинг тўлдирувчи сифатида ишлатилиши кўп жихатдан тайёрланган прессланадиган массанинг технологик хоссаларига ижобий таъсир кўрсатади. Улардан сочилувчан зичлиги кичик бўлган моддалардан таблетка олишда, таблетка машинасини бир меъёрда ишлашини таъминлашда, пресслаш жараёнида ишқаланишни камайтириш, таблеткани суяқликда парчаланишини таъминлаш учун фойдаланиш мумкин [27, 91].

Адабиётларда магний оксиди ва магний карбонатлар ёрдамчи модда сифатида таблетка технологиясида ишлатилганлиги хақидаги маълумотлар

жуда кам учрайди. Бунинг асосий сабани, уларнинг бетараф эмаслиги деб тушунтирилади. Хақиқатан ҳам димедрол таблеткаси таркибига магний карбонат қўшиб тайёрланганда, унинг турғунлигига салбий таъсир кўрсатган, магний ва кальций гидрофосфат ишлатилганда эса таблетканинг сифат кўрсаткичлари яхшиланган [74, 75, 76].

Хозирги вақтда турли хил хом ашёлардан олинган микрокристаллик целлюлоза (МКЦ) тиббиётда кенг қўламда ишлатилмоқда, шу жумладан фармацияда. МКЦ рангсиз, кимёвий бетараф, организмга мутлақо сўрилмаслиги учун кўпчилик олимлар таблетка технологиясида ишлатишга тавсия этганлар. Бунда ишлатилаётган МКЦ нинг ўзига хос технологик хоссалари борлигини инобатга олиш лозимдир. Ишлатилаётган МКЦ нинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари кўп жihatдан хом ашё турига, сифатига, технологик жараёнга, гидролиз учун ишлатилган кислота турига ва тайёр махсулотнинг дисперс даражасига боғлиқ балади [64, 74].

“Техноцелл” фирмаси мутахассислари дока чиқиндисидан МКЦ “Интроцел” ни ишлаб чиқиш технологиясини таклиф этдилар ва у таблетка амалиётида ёрдамчи модда сифатида ишлатишга татбиқ қилинди. Ўзбекистон республикаси полимерлар физика-кимёси илмий текшириш институти олимлари пахта целлюлозасидан МКЦ олишни таклиф этдилар ва тиббиётга татбиқ қилдилар.

Ёрдамчи моддалар дори шаклининг таркибий ва зарурий қисмидир. Замонавий дори препаратларини яратишда фақатгина фаол субстанциянинг хоссаларигина муҳим бўлмасдан, балки илмий асосда танланган ёрдамчи моддаларнинг хоссалари ҳам катта аҳамиятга эга. Ёрдамчи моддалар дори препаратига маълум бир терапевтик самарадорлик, барқарорлик, шакл беришга хизмат қилади. Биофармацевтик нуқтаи назардан ёрдамчи моддалар дори препаратларнинг фармакологик таъсирини, фармакокинетик хоссаларини таъминлаши зарур. Шунингдек, улар дори препаратларининг мазасини, рангини,

ҳидини яхшилаш учун ҳам ишлатилади. Бу айниқса болалар ва қариялар фармакотерапиясида муҳимдир [61, 76].

Турли мақсадларда қўлланиладиган дори шаклларини яратишда ишлатиладиган одатдаги ва янги ёрдамчи моддаларнинг хилма-хиллигига қарамадан уларга қўйиладиган талаб бир хилдир. Улар заҳарсиз, организмда аллергия чақирмаслиги ҳамда минимал дозадаги фаол субстанциясининг таъсирини таъминлаши, фаол субстанция, бошқа ёрдамчи моддалар ва қадокловчи материаллар билан реакцияга киришмаслиги, дори препаратининг органолептик хоссаларини бузмаслиги зарур. Ёрдамчи моддалар берилган дори шаклига маълум бир шакл, қаттиқлик ва деградацион хоссалар бериб, уларнинг сифати барқарор ва тегишли меъёрий техник ҳужжатларига жавоб бериши керак. Бундан ташқари ностерил дори препаратларига қўйилган янги микробиологик тозалик талабларига биноан уларни ишлаб чиқаришда қўлланилаётган ёрдамчи моддалар ҳам шу талабларга жавоб бериши ва осон стерилланидиган бўлиши зарур. Ёрдамчи моддаларнинг таблетка ишлаб чиқаришдаги аҳамияти каттадир. Улар прессланидиган массанинг технологик хоссаларини яхшилаш билан бир қаторда, таблетканинг аниқ дозаланиши, қаттиқлиги ва парчаланишини таъминлайди. Таблетка тайёрлашда ишлатиладиган ёрдамчи моддалар қўлланилишига кўра асосан тўлдирувчилар, ғовақловчилар, боғловчилар ва антифрикцион моддаларга турлансада, бу қаторни стабилизаторлар, консервантлар, бўёвчи моддалар, қобикловчи моддалар, корригентлар каби гуруҳлар билан ҳам тўлдириш мумкин [60, 70, 72, 75].

Тўлдирувчилар. Таблетка технологиясида таблеткага маълум бир оғирлик, шакл бериш учун тўлдирувчи моддалар қўлланилади. Танланган тўлдирувчи модда одам организми учун бетараф ва таъсир этувчи фаол субстанция билан кимёвий реакцияга киришмаслиги, индиферент бўлиши керак. Тўлдирувчи сифатида қанд, крахмал, глюкоза, сахароза, каолин, декстрин, амилопектин, глицин, сут қанди, кальций карбонат,

микрoкpисталлик целлюлоза (МКЦ), маннит, ксилит, магний оксиди, иккиламчи кальций фосфат, магний карбонат ишлатилади. Ҳозирги фармацевтика саноатида кенг миқёсда қўлланиладиган табиий полисахаридлардан бири микрoкpисталлик целлюлоза бўлиб, у ижобий физик-кимёвий ва биологик хоссаларга эга, шунингдек унинг хом ашёси табиатдан олинади. Шу сабабли уни дока чиқиндисидан ишлаб чиқариш технологияси республикамиздаги “Техноцелл” фирмаси томонидан йўлга қўйилди.

Демак, тўлдирувчилар таблеткаларга маълум оғирлик бериш билан бирга прессланидиган массанинг технологик хоссаларини яхшилайти, бу жа сифатли таблетка олишни кафолатлайди [74].

Боғловчи моддалар. Боғловчи моддалар прессланувчи массанинг сочилувчанлиги ва прессланувчанлигини яхшилаш, шунингдек таблеткаларга маълум бир қаттиқлик бериш учун қўлланилади. Боғловчи моддалар боғлаш хоссасига эга бўлиши, таблетка парчаланишига салбий таъсир кўрсатмаслиги, организм учун мутлақо безарар ва арзон бўлиши лозим. Боғловчи моддалар курук ва суюқ бўлади. Курук боғловчи моддаларга полиэтиленоксид, поливинилпирролидон, амилаза, полиэтиленгликоль, микрoкpисталлик целлюлоза, “таблетол”, β-циклодекстрин ва ҳакозолар киради. Курук боғловчи моддалар таблетка технологиясида катта амалий аҳамиятга эгадир, аммо уларни мураккаб таркибларга ишлатиш мақсадга мувофиқ эмас. Таблетка ишлаб чиқаришда асосан суюқ боғловчи моддалар ишлатилади. Суюқ боғловчи моддалар хусусиятларига қараб намловчи ва боғловчи деб юритилади. Намловчиларга тозаланган сув, ҳар хил концентрацияли этил спирти, боғловчиларга эса желатин, натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na КМЦ), альгин кислотаси, оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ), крахмал, қанд эритмалари, сувда эрийдиган целлюлоза хосилалари, табиий елим, поливинил спирти, поливинилпирролидон ва ҳакозолар киради. Гигроскопик моддалар учун асосан ҳар хил концентрацияли этил спирти

ишлатилади. Препаратнинг гигроскопиклик хоссаси қанча юқори бўлса, спиртнинг қуввати ҳам шунча юқори бўлиши керак [31, 76].

Боғловчи моддаларнинг самарадорлиги унинг қовушқоқлигига эмас, балки молекуляр массасининг катталигига ва молекула тузилишига боғлиқ. Шунинг учун крахмал шилимшигининг юқори концентрацияси етарли қовушқоқликка эга бўлишига қарамасдан кичик молекуляр массали бўлганлиги учун боғлаш қобилияти юқори эмас. Катта молекуляр массага ва чизиксимон тузилишга эга бўлган моддалар нисбатан юқори боғлаш қобилиятига эга. Бундай хусусиятга эга бўлган моддаларга молекуляр массаси 500 ва ундан ортиқ бўлган моддалар киради. Сунъий ва табиий полимерлар, шу нуктаи назардан боғлаш фаоллиги бўйича қуйидагича жойлашади: МЦ, ОПМЦ, Na КМЦ, ПВП, желатин, крахмал шилимшиги, УАП, n-КМЦ. Умуман, юқори таранглик хусусиятига эга бўлган моддалар учун боғлаш кучи катта бўлган МЦ, ОПМЦ, КМЦ, ПВС, ВРАЦ ишлатиш мақсадга мувофиқ, ўрта тарангликка эга бўлган ёки қайишқоқлик хусусиятига эга бўлган моддалар учун боғлаш қобилияти ўртача фаол бўлганлари ишлатилади – крахмал шилимшиги, желатин эритмаси, УАП. Осон прессланадиган ёки қайишқоқ моддалар учун кам ёпишқоқликка эга бўлган n-КМЦ, декстринни ишлатиш мумкин [75].

Говакловчи моддалар. Таблетка ишлаб чиқаришда прессланадиган массанинг прессалаш жараёнида говаклиги кескин камаяди. Бу эса таблеткаларнинг парчаланишига ва эришига салбий таъсир кўрсатади. Таблеткаларнинг суюқликда парчаланиши ёки таъсир қилувчи моддаларнинг эришини таъминлаш учун говакловчи моддалар ишлатилади. Таъсир қилиш механизми бўйича улар 4 гуруҳга бўлинади: шимиб-бўкувчи, газ ҳосил қилувчи, осон эрувчи ва гидрофилловчи. [74]

1. Капилляр тармоқ ҳосил қилувчи – сувни шимиб, бўкиб шишувчиларга: пектин, агар-агар, калий ва натрий альгинат, амилопектин, ультраамилопектин, трагакант, крахмал, желатина ва бошқалар киради.

2. Газ ҳосил қилувчиларга: натрий гидрокарбонати билан узум ёки лимон кислотасининг аралашмаси киради. Ишлатишдаги қзмчиликларига индиферент эмаслиги, пресслаш жараёнида қатламланиб қолиши, таблетка массасининг ортиб кетишини келтиришимиз мумкин. Вишилловчи таблетка тайёрлашда улардан фойдаланиш мақсадга мувофиқдир.

3. Таблетка эришини яхшиловчи моддалар, яъни сувда осон эрийдиган қанд, глюкоза, натрий хлорид тўлдирувчи сифатида ишлатилганда бир вақтда таблеткани эришига ёрдам беради.

4. Суяқлик билан мулоқотни яхшиловчи (гидрофилловчи) моддаларга маккажўхори, бугдой, картошка крахмаллари, сирт фаол моддалардан твин-80 (1% гача) ва бошқалар киради [9, 76].

Таблетка ишлаб чиқариш жараёнида ғовакловчи модда сифатида асосан крахмал кўп ишлатилади. Таблеткага қўшиладиган крахмалнинг умумий миқдорини ортиши билан, таблетканинг ғоваклиги ортиб, қаттиклиги камаяди, юқори гидрофиллиги туфайли таблеткага сув ўтиши яхшиланиб, парчаланиши тезлашади. Крахмални сувда эримайдиган моддаларга қўшиб пресслаш мақсадга мувофиқдир. Турли навдаги крахмал самарадорлиги бўйича қуйидаги тартибда жойлашган: картошка-гуруч-маккажўхори-бугдой. Картошка крахмали энг яхши парчалантирувчи ҳисобланади, чунки доначаларининг сферик тузилиши кўп микроғоваклар ҳосил бўлишига ёрдам беради. Бугдой ва макка жўхори крахмаллари икки босқичда чегараланган ҳолда бўқади, картошканики эса 55°C ҳароратда тез ва чегараланмаган миқдорда бўқади. Сувда яхши эрийдиган ва ишқорий, ишқорий ер металл тузларидан таблетка тайёрлашда крахмал парчалантирувчи сифатида самара бермайди [44, 74].

Антифрикцион моддалар ўз навбатида сирпантирувчи ва мойловчи ёрдамчи моддалар гуруҳига турланади. Сирпантирувчи ва мойловчи моддалар прессланадиган массанинг сочилувчанлигини яхшилаш, бир меъёрда қолипларга тушишини таъминлаш, таблетка қолип деворларига

ёпишиб қолиши олдини олиш, яъни ички ва ташқи ишқаланишни камайтириш учун ишлатилади. Ички ишқаланишни камайтириш учун крахмал, ёғсизлантирилган сут кукуни, каолин, бентонит ва аэросиллар сирпантирувчи сифатида ишлатилади. Ташқи ишқаланишни камайтириш, прессланган таблеткани қолипдан осон итариб чиқиш учун стеарин кислотаси, унинг кальцийли ва магнийли тузлари, тальк, аэросил кўшилади. Картошка крахмали яхши сирпантирувчилар қаторига киради, чунки унинг заррачалари сферик шаклда. Тальк, каолин, бентонитларни таблеткалар таркибига 3% гача кўшиш мумкин, аммо уларни ошқозон-ичак тармоғи аъзоларининг деворини қитиклаши ва фаол субстанцияни ўз юзасига адсорбция қилиш хоссаси туфайли кам кўлланилади. Шунинг учун уларни ёғсизлантирилган сут кукуни, қуритилган крахмал упаси, аэросил, полиэтиленоксид ва ҳакозолар билан алмаштириш мақсадга мувофиқ [59, 75].

4. Таблеткаларни тайёрлаш технологияси ва сифатини баҳолаш.

Ҳозирги вақтда корхона шароитида таблеткалар асосан икки хил усулда: субстанцияни тўғридан-тўғри пресслаб ва нам дондорлаш орқали пресслаб олинади. Тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олишда технологик босқичлар соддалашади, энергия тежаланиши ва тайёр маҳсулотнинг биосамарадорлиги, нам дондорлаш усули билан олинган таблеткаларга нисбатан ҳар доим юқори бўлади. Лекин ёрдамчи моддалар кўшмасдан тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олинган субстанциялар 3% ни ташкил этади холос. Тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олиш учун, прессланган масса заррачаларининг шакли шарсимон ёки кўп қиррали кубсимон бўлиши, сувда яхши эриши ва дозаси 0,05 г. дан кам бўлмаслиги керак ҳамда, улар ижобий технологик хоссаларни намоён этиши лозим. Бундай моддалар изодиаметрик гуруҳга мансуб бўлиб, уларга NaCl, KBr, KJ ва ҳакозолар киради. Бундан ташқари бир қатор субстанциялар юқоридаги талабларга жавоб беради, лекин технологик хоссалари талаб

даражасида бўлмайди. Бундай моддалардан тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олиш учун, уларга турли хил ёрдамчи моддалар қўшиб, технологик хоссларини ижобий томонга ўзгартириб, сўнгра пресслаб таблетка олинади. Уларга ферамид, анестезин, пахикарпин гидройодид, гексаметилентетрамин ва натрий кофеин бензоатлар киради [39, 51, 57, 80, 96, 99].

Корхона шароитида бугунги кунда таблеткалар асосан нам донаторлаш усули орқали тайёрланади. Бунда субстанция ва ёрдамчи моддалар аралашмасига мақсадга мувофиқ боғловчи қўшиб, мўътадил нам масса хосил қилинади ва у турли хил донаторлаш усулларида гранула ҳолига келтирилади. Ҳозирги вақтда корхоналарда ғалвирдан ўтказилиб, брикетлаш, структурали ва эритиш усуллари мавжуд. Булардан энг мақсадга мувофиқи брикетлаш орқали ва структурали донаторлаш усуллари ҳисобланади. Бу усулларда олинган гранулалар етарли қаттиқликка эга бўлиб, сирти текис бўлади. Бу эса ўртача массаси талаб даражасида бўлган сифатли таблеткалар олишга имкон беради. Брикетлаш орқали донаторлашда фаол субстанция ҳарорат ва намлик таъсирига учрамайди. Бу эса юқори биосамарадор маҳсулот олиш имкониятини беради. Бу усулни қўллаш учун, республикамизга замонавий брикет машиналари келтирилиши лозим. Брикетлаш усули таблетка ишлаб чиқаришни автоматизациялаш имкониятини беради. Структурали грануляция усулларида “ёлғон қайноқ” юзада донаторлаш мақсадга мувофиқ ҳисобланади. Бу мақсадда асосан СГ-30 асбобини ишлатиш мақсадга мувофиқ. Бу усулда олинган гранулалар ҳам етарли мустаҳкамликка ва текис сиртга эга бўлади, бу эса ўз навбатида сифатли маҳсулот олишга имкон яратади. Технологик нуқтаи назардан донаторлашдан кузатиладиган асосий мақсад прессладиган массанинг сочилувчанлигини яхшилаш ва мустаҳкам таблетка олишдир [40, 46, 55, 56, 93].

5. Таблеткаларнинг биологик самарадорлиги ва унга таъсир

қилувчи омиллар.

1974 йилда биосамарадорлик “тести” Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилотининг 17-ассамблеяси томонидан қабул қилинди ва шу ташкилотнинг тавсияси билан бу тест *in vitro* тажрибаларида олиб борилади. Сўрилиш тезлиги препаратнинг суюқликда максимал концентрациясининг ҳосил бўлиш вақти билан ифодаланса, сўрилиш даражаси эса, фаол субстанцияни текшириладиган ва андоза дори туридан сўрилган миқдорининг нисбати билан белгиланади. Аммо бу кўрсаткичлар сўрилиш тўлиқ бўлганлиги ёки бўлмаганлигини ифодалаб бера олмайди. Бунда фармакокинетик таҳлил ёрдам беради. Фармакокинетик таҳлил фармакотерапевтик ва фармацевтик омилларни тўғри танлашга имконият беради. Биосамарадорлик тести тирик организмларда олиб борилади ва аниқлиги билан ажралиб туради, аммо улар мураккаб ва узоқ вақт талаб қилганлиги учун ишлаб чиқаришда кам қўлланилади. Бунинг учун Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти тавсияси билан биосамарадорликни ниструментал – *in vitro* усули қўлланила бошланди. *In vitro* усуллари орасида энг кўп қўлланиладигани диализ, “айланиладиган кажава” ва “айланадиган колба” усулларидир. “Айланадиган кажава” усули қаттиқ дори турларидан биофаол модданинг ажралиб чиқишини ўрганишга қаратилган, XI-ДФ га расмий усул сифатида киритилган. *In vivo* ва *in vitro* тажрибалари асосида олинган кўрсаткичларнинг бир-бирига мос келишини билиш учун уларнинг корреляция коэффицентини аниқлаш лозим бўлади. Корреляция коэффицентини қанчалик бирга яқин бўлса, олинган натижа шунчалик ижобий ҳисобланади ва бундай ҳолатда корхона шароитида ишлаб чиқарилган таблетканинг биосамарадорлиги *in vitro* усули билан баҳоланса етарли бўлади [42, 48, 49, 73].

Биофармациянинг асосий вазифаси кўп дориларнинг биосамарадорлигини ошириш, шу билан бирга уларнинг захарлилигини ва қўшимча таъсирини камайтиришдир. Дориларнинг биосамарадорлигига

физиологик, биокимёвий ва фармацевтик омиллар таъсир кўрсатади. Улардан биз учун энг муҳими фармацевтик омиллардир. Уларга доришунос бевосита таъсир кўрсата олиши мумкин. Ҳозирги вақтда биофармацевтик тадқиқотлар бир неча йўналишда олиб борилади. Улар фармацевтик омилларнинг таъсирини, дориларнинг сўрилишини ва ҳаракатланишини, биотрансформациясини, фаол субстанцияларининг организмда тақсимланишини ва ажралиб чиқишини, препаратларни биологик ўзлаштириш имкониятларини ва уларни аниқлаш усулларини ишлаб чиқишни, ҳамда препаратларнинг фармакокинетикасини, яъни қонда ёки бошқа суяқликлардаги миқдорини аниқлаш усулларини ўрганади [50, 54, 62].

“Фармацевтик омиллар” тушунчаси препаратларни тайёрлашдаги барча жараёнларни ўз ичига олмасдан, фақат фаол субстанциянинг терапевтик фаоллигига таъсири аниқланган омилларнигина ўз ичига олади. Фармацевтик омиллар орасида ёрдамчи моддалар, уларнинг табиати ва миқдори, фаол субстанцияга кўрсатадиган таъсирининг мураккаблиги ва муҳимлиги жиҳатидан қолган барча омиллардан ажралиб туради. Деярли барча препаратларнинг таркибида ёрдамчи моддаларнинг мавжудлиги, уларнинг нақадар муҳимлигидан далолатдир. Ёрдамчи моддалар биофаол моддаларнинг ўзига хос таркибий қисми бўлиб, у билан доим алоқада бўлади. Препаратларнинг қўлланилишида ёрдамчи моддалар фаол субстанция – организм тизимига ўз таъсирини кўрсатади. Улар фаол субстанция таъсирини пасайтириши, сусайтириши ёки турли сабабларга кўра уни ўзгартириши мумкин. Масалан, амфетаминнинг таблеткаси, драже, гранула, суспензия ёки қиёмини тайёрлашда ёрдамчи модда сифатида карбоксиметилцеллюлоза қўлланилса препаратнинг сўрилиши бутунлай йўқолади. Шундай ҳодисани ёрдамчи модда сифатида таркибига желатин қўшилган сульфадимезин таблеткасида ҳам кўриш мумкин. Фенобарбиталдан ПЭО-4000 ёрдамчи моддаси билан тайёрланган шамча ва таблеткада сувда қийин эрийдиган комплекс бирикма ҳосил бўлади,

натижада фенобарбиталнинг организмга сўрилиши ёмонлашади. Агар шундай дори турлари натрий барбитал ёки бошқа барбитуратлар билан тайёрланса, ишлатилган ПЭО-4000 дорилар таъсирига ҳеч қандай салбий таъсир кўрсатмайди. Сут қанди, бентонит, фаоллаштирилган кўмир иштирокида тайёрланган ацетилсалицил кислотаси, стрихнин нитрат, апоморфин гидрохлорид дори турида ҳам сўрилишнинг кескин камайиши ва терапевтик унумдорлигининг сусайиши кузатилган. ПВП иштирокида тайёрланган левомецетин таблеткасининг микробларга қарши фаоллиги кескин камайган ва аксинча салициламид, преднизалон каби дориларнинг сўрилиши ва терапевтик самарадорлиги ошган. Таблеткаларнинг биофармацевтик хусусиятларини такомиллаштириш усулларида яна бири бу дори препаратларини циклодекстрин иштирокида яратиш ҳисобланади. Масалан, тўлдирувчи сифатида α -циклодекстриндан фойдаланиб тайёрланган дигоксин ва кавинтоннинг парчаланишини кескин равишда яхшиланган, β -циклодекстрин билан тайёрланаган салицил кислотаси ва диазолин таблеткасининг парчаланиш тезлиги, биосамарадорлиги ошган, шунингдек ошқозон деворларини китиклаш хусусиятларини анча камайтирган. Шунингдек β -циклодекстрин иштирокида оддий салибум ўсимлигидан ажратиб олинган флавоноидлар йигиндисидан иборат салибор препаратидан таблеткалар олинган ва унинг биосамарадорлиги ўрганилган. Баъзан препаратларнинг биосамарадорлигини ошириш ва фаол субстанциянинг организмдаги концентрациясини маълум вақт оралиғида бир меъёрга ушлаб туриш учун таблеткаларни тайёрлашда шундай ёрдамчи моддалар кўшиладики, улар фаол субстанциянинг ажралиб чиқиш тезлигини секинлаштиради. Масалан, сальбутомол таблеткасининг узоқ муддат таъсир этувчи тури ишлаб чиқилган бўлиб, ёрдамчи модда сифатида акрил смоласидан фойдаланилган [28, 77, 78].

Буларнинг ҳаммаси ёрдамчи модда тури, миқдори, киритиш усули фаол субстанциянинг фаоллик даражаси ва биосамарадорлигига таъсир этишини кўрсатади. Ёрдамчи моддаларнинг биофаол моддалар

сўрилишига таъсири нафақат таблеткаларда, шунингдек турли фармакологик гуруҳларга мансуб фаол субстанция сакловчи шамча, суртма ва эритмаларда ҳам ўрганилган.

Демак, ҳар бир фаол субстанция учун ишлатиладиган ёрдамчи модда биофармацевтик нуқтаи назаридан баҳоланган бўлмоғи лозим [16, 85].

Биофаол моддаларнинг физик-кимёвий хоссалари нафақат технологик, шунингдек биофармацевтик нуқтаи назардан ҳам катта аҳамиятга эга. Масалан, сульфадиметоксин, дигоксин ва ацетилсалицил кислота кукуни заррачаларининг майдаланиб бориши билан, уларнинг шамча ва таблеткалардан сўрилиш даражаси ва тезлигини ошириб боради. Сульфадимезин кукунида эса ўлчами 10 мкм дан кичик бўлмаган заррачаларнинг мавжудлиги унинг сўрилишига салбий таъсир қилади [79, 83].

Дори турини тайёрлашдаги технологик жараёнлар ҳам дориларнинг турғунлиги, сифати ва биосамардорлигига сезиларли таъсир кўрсатади. Нам дондорлаш усули қўлланилганда айрим дорилар фаоллигининг пасайиши тажрибалар асосида исботланган. Масалан, раувольфия алкалоидини дондорлашда спирт ва сув билан намланганда алкалоидни миқдори камайган. Тритрицин ва неомицинни дондорлашда NaKMCl эритмаси ишлатилса, уларнинг терапевтик унумдорлиги анча пасаяди ва ҳакозо. Тўғридан-тўғри пресслаб олинган таблеткалардаги фаол субстанцияларнинг сўрилиш тезлиги кўпинча дондорлаш орқали олинганга нисбатан юқори эканлиги амалиётда тасдиқланган [12, 13, 14].

Шундай қилиб, фармацевтик омилларни ўрганиш амалий аҳамиятга эга, чунки меъёрий техник хужжат ва адабиётларда келтирилган таркиб ва технологиянинг тўғрилиги, биофармацевтик нуқтаи назардан баҳоланиши келтирилмаган. Улар тўлиқ самара бермай, нобиоэквивалентликка сабаб бўлиши мумкин. D_2 ва унинг қисқалтирилган, микрофармацевтик кислотасини қисқалтирилган келтирилган мумкин [37].

6. Таблеткаларнинг турғунлиги ва сақланиш муддатларини белгилаш

Дориларнинг турғунлигини ўрганиш ва турғун дори турини яратиш фармацевтик технологиянинг долзарб муаммоларидан биридир. Дори воситаларини сақлаш муддати, уларнинг терапевтик фаоллиги ва МТХ талабларига жавоб бериш вақти билан белгиланади.

Ҳозирги вақтда қаттиқ дори турлари учун сақланиш муддати камида 2 йил деб белгиланган. Дориларнинг турғунлигини ўрганиш давомида дори турига ҳамма омиллар таъсирини инobatга олиб, уларнинг технологик кўрсаткичлари, биосамарадорлиги, терапевтик фаоллиги, ўткир захарлилиги кўрсатилиши лозим. Сақланиш давомида дори турида сифат ва миқдор ўзгаришлар бўлмаслиги ке рак [25, 35, 36].

Белгиланган муддат оралигида асосий хусусиятларини сақлаб қола олиши дориларнинг турғунлиги дейилади. Дориларнинг турғунлигини ўрганишда органолептик, парчаланиш ва эриш тезлигини аниқлаш учун микробиологик ва замонавий физик-кимёвий усуллардан фойдаланилади.

Таъсир қилувчи ва ёрдамчи моддаларни дори туридаги ўзгаришлари физикавий, кимёвий ва микробиологик характерга эга бўлиши мумкин. Кимёвий ўзгаришларга оксидланиш, гидролиз, декарбоксилланиш, алмашилиш ва полимерланиш реакциялари киради. Оксидланиш кўпинча феноллар, витаминлар, стероидлар, алкалоидлар сақлаган моддаларда учрайди. Фаол субстанцияларнинг оксидланиш механизми асосида эса уларнинг ҳаво кислороди билан бевосита бирламчи мулоқоти ётади.

Гидролиз қаттиқ дори турларидаги қолдиқ намлик асосида кечади. Қаттиқ жисмлар таркибида оз миқдорда сув бўлиши, бошқа реакцияларга караганда гидролиз тезроқ содир бўлишини таъминлайди. Мисол тариқасида ацетил салицил кислотасининг парчаланишини математик модели, витамин В₃ ва унинг хосилаларини, микрофеноксат кислотасини гидролизини келтириш мумкин [37].

Кейинги йилларда дориларнинг микробиологик турғунлиги долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Микробиологик турғунликни йўқолиши дори субстанциясини парчаланишига, фаоллигини пасайишига, захарлилигини ошишига, ташқи кўринишига, мазаси ва хидини ўзгаришига олиб келиши мумкин. Микробиологик, кимёвий ва физикавий ўзгаришлар орасига аниқ чегара кўйиб бўлмайди, чунки микроорганизмлар яшаш жараёнида ферментлар, мураккаб эфирлар ҳосил қилиб, фаол субстанцияларнинг физик ва кимёвий хоссаларини кескин ўзгартириши мумкин [35, 38].

Кимёвий ўзгаришлар билан бир қаторда сақлаш давомида физикавий ўзгаришлар ҳам содир бўлиши мумкин. Кўпинча бу ҳол қаттиқ дори турларида, жумладан таблеткаларда учрайди. Таъсир этувчи модданинг таблеткадан ажралиб чиқиш тезлигига сақланиш муддати ҳам таъсир қилади. Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра, кейинги йилларда биофармацевтик нотурғунлик концепцияси шаклланган. Дори турларини биофармацевтик турғунлиги бўйича олиб борилган изланишлар, препаратларнинг ҳаққоний сақлаш муддатини биофармацевтик баҳолашсиз белгилаш мумкин эмаслигини кўрсатади. Дори турғунлигини ўрганиш ўта мураккаб ва кўп босқичли жараёндир. Таблеткаларнинг турғунлигига ёрдамчи моддалар тури ва миқдори, технологик жараён, атроф муҳит ва қадоқланадиган материаллар ўз таъсирини кўрсатади. Бу омиллар таъсирида адсорбция, оксидаланиш, гидролиз, декарбоксилланиш, полимерланиш, комплекс бирикмалар ҳосил қилиш каби ходисалар содир бўлиши мумкин [9].

Субстанцияларнинг технологик хоссалари ва таблетканинг сифат кўрсаткичларини яхшилаш мақсадида прессланадиган масса таркибига ёрдамчи моддалар қўшилади. Ёрдамчи моддалар массага зарур технологик хоссалар бериш билан бирга, таблетканинг терапевтик фаоллигига ва сақланиш давомидаги турғунлигига таъсир кўрсатади.

Баъзи ёрдамчи моддалар дори турини таркибидаги намлик миқдорини ўзгариши билан, унинг гидролизга учрашига сабаб бўлади. Ёрдамчи моддалар дориларнинг оксидланиши, янги бирикмалар ҳосил бўлишига олиб келиши мумкин. Бир қараганда индиферент ва кенг қўламда ишлатиладиган сут қанди, амфетамин, тиамин, сульфаметаксозол, декстроамфетаминлар билан реакцияга киришиши мумкин. Бентонит, каолин, магний стеарат, стрептомицин ва антипиринни, метилцеллюлоза эса синтофиллинни рангини ўзгаришга олиб келади. Магний карбонат таблетка таркибидаги димедролни парчаланишига сабаб бўлади. Сахароза аскорбин кислотаси билан биргаликда қўлланилса шохқуя алкалоидлари йиғиндисининг турғунлигини бир йилга узайтиради [10, 11].

Ёрдамчи моддаларнинг таблетка турғунлигига таъсири мутахассислар томонидан ҳар томонлама ўрганилган. Масалан, крахмал шилимшиғи кофеин, теобромин ва теофиллин таблеткалари таркибида ишлатилганда, тайёр маҳсулотнинг ташқи кўриниши ўзгарган, аксинча натрий карбоксиметилцеллюлоза ва ПВС ишлатилса, бундай ўзгаришлар кузатилмаган.

Демак, ёрдамчи моддалар таблеткаларнинг сақланиш муддатини ошириши ёки камайтириши мумкин. Таблетка таркибига қўшилаётган ёрдамчи моддалар технологик ва биофармацевтик нуқтаи назаридан баҳоланиши лозим.

Сақланиш давомида қаттиқ дориларга ташқи муҳит ҳарорати, намлиги, ёруғлиги ва бошқалар таъсир этади. Ҳарорат таблеткалар турғунлигига сезиларли таъсир кўрсатади. Ҳарорат ошиши билан гидролизланишга ва оксидланишга мойил бўлган моддаларнинг парчаланиши бирмунча тезлашади [16].

Сақлаш давомида ташқи муҳитдаги намлик дори воситаларига ўз таъсирини ўтказади. Таблетка таркибидаги қолдиқ намлик ёки кристаллизацион сувни табиий қуриши, дозанинг бузилишига сабаб

бўлиши мумкин. Намликни меъёридан кўп бўлиши, таблеткаларнинг гидролитик парчаланишига, ҳамда физик-механик кўрсаткичларини ўзгаришига олиб келиши мумкин. Ташқи муҳит намлигини натрий-парааминосалицилат гранулеси ва таблеткасининг физик-механик кўрсаткичларига салбий таъсир этиши тажрибалар асосида исботланган. Прессланадиган массанинг қолдиқ намлиги таблетканинг ташқи кўринишига ҳам ўз таъсирини кўрсатади [30].

Ультрабинафша нурлар таъсирида оксидланиш – қайтарилиш жараёнларини тезлаштириши, квант энергиясини адсорбциялаш натижасида молекулалар фаоллигининг ошиши исботланган.

Дори турларини яратишда фармацевтика саноати, кадокланадиган материалларга катта эътибор беришни тақозо этади. Қадокланадиган материаллар таблеткани ташқи муҳит таъсиридан сақлайдиган асосий тўсиқ бўлиб, уларни сақланиш муддатини узайтиришга ёрдам беради. Шунга кўра, кадокланадиган материалларни тўғри танлаш таблетканинг сифат ва миқдор кўрсаткичларини сақлашга ёрдам беради. Дорилар билан бирламчи мулоқотда бўладиган кадокланадиган идишлар ҳар хил материаллардан тайёрланиши мумкин: шиша, металл, целлюлоза ва юқори молекулали синтетик бирикмалар (пластмасса) ва уларнинг комбинациялари. Кенг тарқалган кадокланадиган материаллардан бири шишадир. Шиша идиш препаратларни фотохимёвий парчаланишини олдини оладиган муҳим омиллардан ҳисобланади [12, 13].

Кейинги йиларда пластмассадан тайёрланган идишлар, шиша идишларга нисбатан кўпроқ ишлатилмоқда. Пластмасса идишларга дорилар кадоқланганда кимёвий мос келишини ҳисобга олиш лозим. Дори препаратлари билан мулоқотда бўлганларида пластмасса идишлар ёрилиши, юмшаши ва эриши мумкин. Айнан шу моддага кимёвий бетараф пластмасса турини танлаш билан дориларни сақлаб қолиш мумкин.

Фармацевтика саноатида таблеткаларни кадоқлаш учун шеллофандан тайёрланган “Aut” контур-уячали материалдан кенг кўламда

фойдаланилади. Аммо бу турдаги материаллар осон гидролизланадиган, кучли гигроскопик ва учувчан препаратларни тўлиқ сақлаб бера олмайди. Республикамизда поливинилхлорид ва лакланган алюминий фольгасидан тайёрланган “Сервак” қадокланадиган материаллари сув буғларини ва куёш нурларини мутлақо ўтказмайди.

Юқорида қайд қилинганлар асосида, узок муддат мобайнида таблеткаларнинг турғунлигини ўрганиш, уларнинг сифатини сақлаб қолишда, тўғри танлаб олинган қадокланадиган материаллар ва сақлаш шароити катта аҳамиятга эга [15, 16, 30].

I боб бўйича хулоса.

Адабиётлар шарҳи, бугунги кунда ҳукуматимиз томонидан маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқаришга қаратилган эътибор нақадар юқори эканлигини кўрсатди. Шунингдек, яллиғланишга қарши ишлатиладиган востероид дори воситаларидан диклофенак натрий препаратларини ички бозорда тутган ўрни ниҳоятда юқори эканлиги, унинг асосидаги дори воситаларини маҳаллий ишлаб чиқарувчилар амалиётига татбиқ қилиш муҳимлигидан далолат беради.

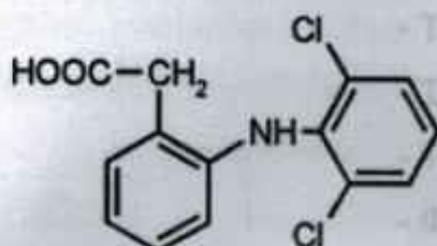
Таблетка дори тури бошқа турдаги дори воситаларига нисбатан ишлаб чиқаришда ҳам, қабул қилиш, ташиш ва сақлашда ҳам бир қатор қулайликларга эга бўлиб, булар таблеткалар ишлаб чиқариш ассортиментини оширишга асос бўлади.

Таблеткаларни ишлаб чиқариш технологиялари, ишлаб чиқаришда ишлатиладиган ёрдамчи моддалар, уларни сифатини баҳолаш, биосамадардорлигини ўрганиш, турғунлиги ва скаланиш муддатларини белгилаш борасида олиб борилган илмий изланишлар ва уларнинг натижалари атрофлича таҳлил қилинди.

II боб. Тажриба қисми.

1. Тажрибалар учун танланган дори ва ёрдамчи моддалар ва уларнинг умумий тавсифи.

Диклофенак натрий



2 - [(2,6-дихлорфенил)амино] бензолсирка кислота (натрийли туз кўринишида).

Оқ, тахир мазали кристалл, тилга теккизилганда карахтланиш кузатилади, хидсиз кристалл, молекуляр массаси 165,19, сувда жуда кам эрийди, спиртда осон эрийди, органик эритувчиларда ҳам осон эрийди пигроскопик эмас, эриш ҳарорати +89оС, музлаш ҳарорати - 91,5°С [10, 11, 52, 63].

Таблетканинг мўътадил таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишда фойдаланилган ёрдамчи (тўлдирувчи, боғловчи, ғовакловчи, мойловчи ва сирпантирувчи) моддалар:

Микрокристаллик целлюлоза

- ВФМ 42-2185-93

МКЦ «Интроцел»

- ТШ Уз 42-0002-96

МКЦ «Avicel pH 101», Германия

- ДСТ 16138-85E

МКЦ «Пахта целлюлозаси»

- СТТIV 2313-01-95

Глюкоза

- ДСТ 6038-73

Сут қанди

- ДСТ 49-63-95

Натрий карбоксиметилцеллюлоза

- ТСТ 6-05-386-73

Қанд упаси

- ФМ 42-77-72

Кальций карбонати

- ФМ 42-77-72

Картошка крахмали

- ДСТ 7699-78

Гуруч крахмали

- ТШ 6-02-125-71

Бугдой крахмали	- РСТ УССР 1490-78
Метилцеллюлоза	- ТШ 6-01-717-72
Натрий гидрокарбонати	- Х ДФ м.430
Стеарин кислотаси	- ДСТ 9419-78
Кальций стеарати	- ТШ 6-09-42-33-76
Магний стеарати	- ТШ 6-09-129-75
Аэросил (А-380)	- ТШ 7-03-485-81
Этил спирти	- ФМ 42Уз-0171-2005
Тозаланган сув	- ФМ 42Уз-0511-2002
Ацетилцеллюлоза	- ТШ 9-07-125-86
Декстрин	- ДСТ 11193-90
Желатина	- ДСТ 11293-89
Иккиламчи кальций фосфат	- ТШ 7-05-490-80
Na-КМЦ	- ТШ 6-55-39-90
Лимон кислотаси	- ДСТ 908-79
Натрий хлориди	- ВФМ 42Уз-212-1053-99
Тальк	- ФМ 42-0066-65
Сорбит	- ТШ 64-5-17-80
Твин-80	- ФМ 42-2540-88
Бурама пластмасса қопқокли	- ТСТ 64-2087-81
Кўнғир рангли шиша идиш	- ТСТ 64-2-71-80
Полиэтилендан тайёрланган идиш	- ДСТ 16338-85Е
ЭП-73 навли поливинилхлоридли плёнка	- ДСТ 25250-88
Лакланган алюминийли фольгасидан тайёрланган идиш	- ТШ 48-21-270-78
Контур уячали қадоклаш идиши	- ДСТ 64-744-6-81
Рангсиз шиша идиш	- ТШ 13-7308001-477-85
Контур уячасиз қадоклаш идиши	- ТШ-48-21-270-78

Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, тадқиқотларни амалга оширишда фармацевтика саноатида қўллашга рухсат этилган тегишли меъёрий таҳлил ҳужжатлари билан стандартлаштирилган ёрдамчи моддалар, ўров материалларидан фойдаланилди. Бу эса ўз навбатида ёрдамчи воситалар асосида амалиётга таклиф этилган технологияларни енгиллик билан ишлаб чиқаришга жорий этилишини таъминлайди.

2. Диклофенак натрий субстанциясининг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш.

Маълумки таблетка дори турлари таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш фаол моддаларнинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларига асосланади. Биз томонимиздан тадқиқотлар учун олинган фаол моддаларнинг физик-кимёвий хоссалари ушбу субстанцияларнинг сифатини белгиловчи меъёрий техник ҳужжатлардан олинган бўлиб, бу кўрсаткичлар умумий фармакопея мақолаларида келтирилган усуллар ёрдамида аниқлангандир. Таблетка дори турлари технологиясини ишлаб чиқишда нафақат унинг физик-кимёвий хусусиятлари, балки фаол моддаларнинг технологик хоссаларини ўрганиш ҳам муҳим аҳамият касб этади.

Прессланадиган массанинг технологик хоссаларини ўрганиш, ёрдамчи моддалар тури ва миқдорини илмий асосда танлаш, пресслаш жараёнини белгилашда муҳим аҳамиятга эга.

Таблеткаларнинг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш учун фаол субстанция заррачаларининг шакли ва ўлчами, зичлиги, фракцион таркиби, сочилувчанлиги, сочилувчан зичлиги, қолдиқ намлиги, табиий ёғиш бурчаги, прессланувчанлиги, зичланиш коэффициенти, қолдиқ намлик ва таблеткани қолипдан итариб чиқариш кучи каби кўрсаткичлари, шунингдек прессланадиган массанинг тегишли технологик хоссалари ва улардан тайёрланган таблетка дори шакллариининг умумий қабул қилинган сифат кўрсаткичлари, яъни ташқи кўриниши, диаметрик ўлчамлари, ўртача

огирлик ва ундан четланиш, синишга ва ишқаланишга бўлган мустаҳкамлиги, парчаланувчанлиги, эриш вақти, дозалар бир хиллиги каби кўрсаткичлар адабиётларда келтирилган усуллар ва асбоблар ёрдамида.

Тадқиқотлар давомида фаол моддаларнинг технологик хусусиятлари ўрганилган бўлиб, улар қуйида келтирилган усуллар ёрдамида амалга оширилди.

Заррачалар шакли ва ўлчами. Кукунларнинг технологик хоссалари кўп жиҳатдан заррачалар шаклига ва ўлчамига боғлиқ бўлади. Агар заррачалар анизодиаметрик шаклга эга бўлса, узунлиги энидан бир неча марта катта бўлади. Бундай тузилишга эга бўлган моддаларни тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олиш имконияти кам бўлади, чунки улар асосан кониқарсиз технологик хоссаларни намоён этади. Изодиаметрик шаклга эга бўлган заррачаларни узунлиги уларнинг энига яқин бўлади. Улар асосан кўп қиррали куб ёки шарсимон бўлиб, уларни тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олиш имконияти юқори бўлади. Шакл омили деб - заррача узунлигини унинг энига бўлган нисбатига айтилади. У қанчалик кичик бўлса заррачаларнинг технологик хоссалари шунча яхши бўлади.

Кукунларнинг кристаллигини биологик ёки электрон микроскоп ёстида, тегишли равишда 125-2800 баробар катталаштиришда кўриш орқали аниқланади.

Фракцион таркиб. Дори воситалари, хоҳ кимё-фармацевтик бўлсин, хоҳ ўсимликлардан олинган кукун бўлсин, ҳар хил дисперслик даражасига эгадир. Уларнинг фракцион таркибини билиш таблетка олишнинг мўътадил шарт-шароитларини танлашга ёрдам беради. Прессланадиган массадаги фракцияларнинг катта-кичиклиги бир хил ёки бир-бирига яқин бўлиши керак, шундагина масса қолипга бир меъёردа тушади ва таблетканинг ташқи кўриниши бир хилда қониқарли бўлади. Агар фракциялар орасидаги фарқ катта бўлса, масса бир текисда тақсимланмайди, таблетканинг ташқи кўриниши ҳолдор бўлиб қолади ва ўртача огирлик ўзгариб туради.

Фракцион таркиб тешигининг диаметри 1000, 500, 250, 150 ва 125 мкм ли элаклар тўпламида аниқланди. Бошланғич кукунсимон материалларнинг фракцион таркиби 100 г масса тешигининг диаметри 1000, 500, 250, 150, 125 мкм бўлган элаклар йиғиндисининг энг юқоридагисига солиниб, «Эрвека» фирмасининг виброқурилмасида 5 дақиқа эланди, сўнг элаклар очилиб, ҳар бир элакдаги фракция 0,01 г аниқликда тортилди. Элак устида қолгани (+), элакдан ўтгани (-) ишораси билан белгиланди. Фракцион таркиб мкм, % билан ифодаланди.

Сочилувчанлик. Сочилувчанлик таблетка технологиясини ишлаб чиқишда аниқланадиган асосий кўрсаткичлардан бири ҳисобланади. Модданинг сочилувчанлигига қараб, дозанинг аниқлиги, таблетка машинасининг ишлаш меъёри ва тайёр маҳсулотнинг сифат кўрсаткичларини олдиндан белгилаш мумкин.

Сочилувчанлик кукун заррачаларининг шаклига, ўлчамига, сочилувчан зичлигига, қолдиқ намлигига, заррачаларнинг электрланиш хоссасига боғлиқ бўлади.

Сочилувчанлик ВП-12 асбобида аниқланди. Диклофенак натрий субстанциясидан 100 г тортиб олиб, асбобнинг хампасига солинди. 20 сония давомида зичланди, сўнг пастки тешик очилиб, массанинг оқиб тушиш тезлиги секундомер орқали назорат қилинди. Сочилувчанлик куйидаги тенглама ёрдамида ҳисобланди:

$$V_{\text{соч}} = \frac{m}{t - 20},$$

бу ерда, $V_{\text{соч}}$ - субстанциянинг сочилувчанлиги, $\text{г/с} \cdot 10^{-3}$;

m - хампага солинган субстанциянинг оғирлиги, г;

t - массани оқиб ўтиши учун сафрланган вақт, секунд;

20 - массани зичлаш учун кетган вақт, секунд.

Аниқлаш 5 марта қайтарилди ва ўртача натижа олиниб, 1-жадвалда келтирилди.

Сочилувчан зичлик. Сочилувчан зичлик куқунлар массасининг эгаллаган ҳажмига нисбати бўлиб, куқунларнинг ҳажмий хоссасини ифодалайди. Сочилувчан зичлик қолип ҳажмини, таблетка массасининг доимийлигини ва ишлатиладиган ёрдамчи моддалар турини олдиндан белгилашга ёрдам беради. Бу катталиқ таблетка тайёрланаётган қолип тешигининг ҳажмини ва массанинг доимийлигини олдиндан аниқлаш учун хизмат қилади. Сочилувчан зичлиги катта бўлган моддаларнинг сочилувчанлиги яхши бўлади. Сочилувчан зичлиги кичик бўлган моддаларга сочилувчан зичлиги катта бўлган ёрдамчи моддалар қўшилади.

Сочилувчан зичликни аниқлаш учун цилиндр, қолип ёки 545 АК-3 асбобидан фойдаланилди. Тешигининг диаметри 25 мм ли қолипда аниқлаш учун пергамент қоғоз устига қолип қўйилди ва масса билан тўлдирилди, қолип устидаги ортиқча қисм масса чизғич ёрдамида суриб ташланиб, қолип ичидаги масса тортилди ва қолип ҳажмига бўлинди. Жараён 5 марта қайтарилди ва ўртачаси олиниб, қуйидаги тенглама ёрдамида сочилувчан зичлик ҳисобланди.

$$\rho_{\text{соч}} = \frac{m}{V},$$

бу ерда, $\rho_{\text{соч}}$ - сочилувчан зичлик, кг/м³;

m - қолип ичидаги массанинг оғирлиги, г;

бу ерда, V - қолипнинг ҳажми (πr²h).

Прессланувчанлик. Прессланувчанлик модда заррачаларининг ташқи куч таъсирида бир-бирига бирикиб, керакли шаклга эга бўлишидир. Ҳар бир модда, ўзининг технологик хоссаларига кўра ҳар хил прессланувчанликка эга. Модда заррачаларининг шакли мураккаб, қолдиқ намлик меъёрида бўлса, молекулалараро куч таъсирида катта босим талаб этилмайди. Босим ортиши билан таблетканинг қаттиқлиги ортиб боради, бу эса таблетканинг парчаланиши ва синишига салбий таъсир кўрсатади. Босим таъсирида заррачалар ўзаро бирлашиб, электромагнит табиатли кучлар таъсири ва заррачаларни бир-бирига механик кириб бориши

натижасида мустаҳкам, ихчам жисм ҳосил бўлади. Прессланувчанлик боғловчи моддалар тури ва концентрациясини танлашга асос бўлиб хизмат қилади.

Бу кўрсаткич гидропресс асбоби ёрдамида, 120,0 МПа босимда, 0,5г массани, тешигининг диаметри 11 мм бўлган қолипда пресслаб аниқланди. Сўнг таблетканинг синишга бўлган қаттиқлиги аниқланди ва Нюџтон (Н) билан ифодаланди.

Зичланиш коэффиценти. Кукусимон препаратларнинг зичланиш ҳоссасига заррачалар шакли, уларнинг аралашishi ва босим остида деформацияланиш қобилияти таъсир қилади. Зичланиш коэффиценти энг муҳим технологик омил ҳисобланади, хусусан, у қанчалик катта бўлса пресслашга шанча кўп вақт кетади. Бунда таблеткани қолип канали тубидан итариб чиқаришга ҳам кўпроқ куч сарфланади.

Бунинг учун 0,5 г масса диаметри 11 мм, баландлиги 22,3 мм бўлган қолипда, 1200кг/см^2 босимда прессланди. Зичланиш коэффиценти, олинган массанинг қолипдаги пресслангунча бўлган баландлигини таблетка баландлиги нисбатига тенг бўлиб, у қуйидаги тенглама билан ҳисобланди:

$$K = \frac{h_1}{h_2}$$

бу ерда, K - зичланиш коэффиценти;

h_1 - массани қолипдаги пресслангунгача бўлган баландлиги, мм;

h_2 - таблетканинг баландлиги, мм

Қолдиқ намликни аниқлаш. Кукусимоннинг қолдиқ намлиги таблетка ишлаб чиқариш технологиясида катта аҳамиятга эга. Қолдиқ намлик меъёридан кўп бўлса, масса пуансон ва қолипларга ёпишади, қолипни бир текис тўлдирмайди ва кўп миқдорда сирпантирувчи модда қўшишни тақозо этади. Бу эса таблеткаларнинг сифатига салбий таъсир кўрсатади. Бундай таблеткаларнинг ташқи кўриниши кониқарсиз бўлиб,

парчаланиши қийинлашади, қолипдан итариб чиқаришга кўп куч сарфланади. Қолдиқ намлиги меъеридан кам бўлса, масса қийин прессланади, прессалаш учун катта босим талаб қилади, бу эса таблетка машиналарини муддатидан олдин емирилишига олиб келади. Шунингдек таблеткаларнинг синишга ва ишқаланишга бўлган қаттиқлиги камайиб, четлари уваланиб кетади. Шунинг учун прессаладиган массани меъеригача қуритиш ва мўътадил қолдиқ намликни танлаб олиш керак бўлади. Ҳар хил моддалар учун қолдиқ намлик ҳар хил кўрсаткичга эга бўлиб, у модданинг табиатига боғлиқ бўлади. Ҳар хил прессаладиган масса учун мўътадил қолдиқ намлик тажриба орқали топилади

Қолдиқ намлик Япониянинг “Kett” ва Германиянинг “Sartorius” фирмаси ишлаб чиқарган намлик ўлчагич асбоби ёрдамида аниқланади. Аниқлаш тортманинг тажрибадан олдинги ва кейинги массалари ўртасидаги фарқ бўйича ҳисоблашга асосланган.

Субстанциянинг нам тортиш хоссасини ўрганиш.

Субстанцияларнинг нам тортиш хоссасини ўрганиш катта амалий аҳамиятга эга, хусусан бу кўрсаткич таблетка дори тури технологиясини ишлаб чиқиш ва такомиллаштиришда муҳим аҳамият касб этади. Нам тортиш хоссаси юқори бўлган фаол субстанциялардан олинган прессаладиган массаларни адгезион хоссаси юқори бўлади, бу эса массанинг сочилувчанлигига, таблеткани қолипдан итариб чиқариш кучига салбий таъсир кўрсатади ҳамда таблетка ташқи кўриниши ва парчаланиши бўйича кўпинча талаб даражасида бўлмайди. Лекин шуни ҳам таъкидлаб ўтиш лозимки, нам тортиш хоссаси деярли бўлмаган массалардан таблетка олиш учун юқори босим талаб этилади, таблеткани четлари уваланиб кетиб, қаттиқлиги бўйича талаб даражасида бўлмайди, чунки массадаги мўътадил қолдиқ намлик заррачалар аро кўприкча вазифасини бажаради. Босим остида заррачаларнинг бир-бирига нисбатан силжиши осонлашади ва молекулалар аро куч таъсирида таблетка ҳосил бўлади. Шунинг учун нам тортиш хоссаси юқори бўлган препаратлардан нисбатан қаттиқ

таблетка ҳосил бўлади. Субстанцияларнинг нам тортиш даражасига қараб олинадиган ёрдамчи моддаларнинг тури ва миқдорини ҳамда технологик жараёни қандай кечишини олдиндан айтиш мумкин.

Текширилаётган субстанциянинг нам тортиш хоссасини сунъий равишда яратилган, ҳар хил нисбий намликларга эга бўлган муҳитларда ўрганиш лозим деб топилди. Текширилаётган кукуннинг нам тотиш хоссаси С.А.Носовицкая ва унинг муаллифдошлари таклиф этган усулга мувофиқ аниқланди.

Бунда эксикаторларда мос равишда 58, 79, 90 ва 100% нисбий намликка эга бўлган муҳитлар ҳосил бўлади. Ҳар бир алоҳида эксикаторда жойлашган кукун томонидан сорбцияланган намликнинг миқдори ҳар 24 соатдан сўнг 10 кун давомида аниқланди.

Диклофенак натрий субстанциясининг технологик хоссаларини аниқлаш натижалари 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

Диклофенак натрий субстанциясининг технологик хоссаларини аниқлаш натижалари (n=5)

Т/р	Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирликлари	Олинган натижалар
1.	Заррачалар шакли		игнасимон
2.	Фракцион таркиби: +250 - 200 +200 - 150 +150 - 80 + 80	мкм, %	1,24 86,46 10,12 2,18
3.	Сочилувчанлик	кг/с 10^{-3}	2,44
4.	Сочилувчан зичлик	кг/м ³	432,2
5.	Прессланувчанлик	Н	10
6.	Зичланиш кўрсаткичи	К	3,29
7.	Қолдиқ намлик	%	2,4
8.	Нам ютиш хоссаси	%	16-18

II боб бўйича хулоса.

Диклофенак натрий қобикли таблеткаларини тайёрлаш учун керакли бўлган дори ва ёрдамчи моддалар бугунги кунда фармацевтик ишлаб чиқаришда ишлатиш учун рухсат берилган, аниқ бир стандартга эга бўлган дори ва ёрдамчи моддалардир.

Диклофенак натрий субстанциясининг технологик хоссаларини аниқлаш натижалари субстанция қоникарсиз технологик хоссаларга эга, яъни унинг фракцияларини асосини (86,46%) 200-150 мкм ли заррачалар ташкил этгани холда, сочилувчанлиги $2,44 \text{ кг/с } 10^{-3}$, сочилувчан зичлиги $432,2 \text{ кг/м}^3$, пресланувчанлиги 10 Н, зичланиш кўрсаткичи 3,29 К ва ниҳоят қолдиқ намлиги 2,4% ташкил этган.

Бундай салбий технологик хоссаларни намоён этган субстанциядан тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олиш имкониятининг йўқлиги, унинг таркиби учун мақсадга мувофиқ бўлган ёрдамчи моддалар тури ва миқдорини шунингдек, мўътадил технологияни танлашни тақозо этади.

Хулоса қилиб айтадиган бўлсак, диклофенак натрийдан таблетка тайёрлаш учун субстанциянинг технологик хоссаларини ижобий томонга суриш ва сифатли таблетка олишда таркибга мақсадга мувофиқ бўлган ёрдамчи моддалар тури ва миқдори, шунингдек мўътадил технологияни танлаш лозим бўлади.

Ингредентлар	“Красная звезда” Химфармзавод ОАЖ, Украина	“Синтез” ОАЖ, Россия
Диклофенак натрий	0,5	0,25
Микрохристиаллик целлюлоза	+	
Лактоза моногидрат	+	
Картошки крихмали	+	
Кремний диоксид (водотўз сувсиз)	+	
Кальций стеарат	-	

бўлса, 45 дақиқа давомида, сувда айланиш тезлиги дақиқасига 100 марта бўлганда таъсир қилувчи модданинг эриган миқдори дори туридагига нисбатан 75 % дан кам бўлмаса серия қониқали ҳисобланади.

Эритувчи муҳит табиатини таблетканинг биосамарадорлигига таъсирини ўрганиш мақсадида, тозаланган сув, 0,1 мол/л хлорид кислотаси ва 0,1 мол/л натрий гидроксид эритмаларидан фойдаланилган ҳолда тажриба ишлари олиб борилди. Натижалар 2-расмда келтирилган.



2-расм. Янги таркибли диклофенак натрий таблеткасининг эрувчанлигига муҳит рН нининг таъсирини ўрганиш натижалари

Расмдаги натижаларнинг кўрсатишича, энг юқори натижаларни намоён қилган. Яъни тажрибанинг 25-дақиқасида талаб даражасидаги асосий таъсир этувчи модданинг эритувчи муҳит таркибига эриб ўтганлиги кузатилган бўлса, 35-40 дақиқаларда бу кўрсаткич 98% гача кўтарилган.

Бундан хулоса шуки, янги таркибли диклофенак натрий қобиқли таблеткалари таркибидан биофаол моддани ажралиб чиқишини аниқлашда, эритувчи муҳит сифатида 0,1 мол/л натрий гидроксид эритмасидан фойдаланиш мақсадга мувофиқ экан.

Аниқлаш моҳияти. Тажриба ишлари “айланадиган кажаво” асбобида олиб борилади. Эритувчи муҳит 0,1 М натрий ишқори эритмаси,

эритувчи мухит ҳажми - 900 мл, мухит ҳарорати - $37 \pm 1^\circ\text{C}$, кажаванинг айланиш тезлиги дақиқасига 100 об/мин, тажрибани давом этиш вақти 45 дақиқа.

Кажавага бир дона таблетка солиниб асбоб ишга туширилади.

Эритувчи мухитдан 5, 10, 20, 30, 40 ва 45 дақиқаларда намуналар олиниб тегишли миқдорий таҳлил усули ўтказилади.

Бунинг учун 10 мл 25 мг таблеткалар учун, 5 мл 50 мг таблеткалар учун намуна олиниб, ҳажми 25 мл бўлган ўлчов колбасига ўтказилади ва белгисигача буфер эритма билан етказилади ва аралаштирилади (рН 7,4).

Эритманинг оптик зичлиги спектрофотометрда, 276 ± 2 нм тўлқин узунлигида, қалинлиги 10 мм бўлган кюветада текширилади. Солиштирилувчи эритма сифатида буфер эритмадан фойдаланилади (рН 7,4).

Бир вақтнинг ўзида диклофенак натрий стандарт ишчи эритмасининг ҳам оптик зичлиги худди шу шароитда текширилади.

Битта таблетка таркибидан ажралиб чиққан диклофенак натрий дори моддасининг миқдори (%) қуйидаги формула ёрдамида ҳисоблаб топилади:

$$X = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 900 \cdot 1 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot 100 \cdot V \cdot 50 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 4,5 \cdot P}{D_0 \cdot m \cdot V}, \text{ бу ерда}$$

D_1 – текширилувчи эритманинг оптик зичлиги;

D_0 - диклофенак натрий стандарт ишчи эритмасининг оптик зичлиги;

m_0 - диклофенак натрий стандарт ишчи эритмасини тайёрлаш учун олинган модда миқдори, мг;

m – битта таблетка таркибидаги диклофенак натрий миқдори, мг;

V – олинган намуна миқдори, мл;

P – стандарт ишчи эритма таркибидаги диклофенак натрий миқдори, %.

Битта таблетка таркибидан эритувчи мухит таркибига эриб ўтган $C_{14}H_{10}C_{12}NNaO_2$ (диклофенак натрий) миқдори, 75% дан кам бўлмаслиги керак.

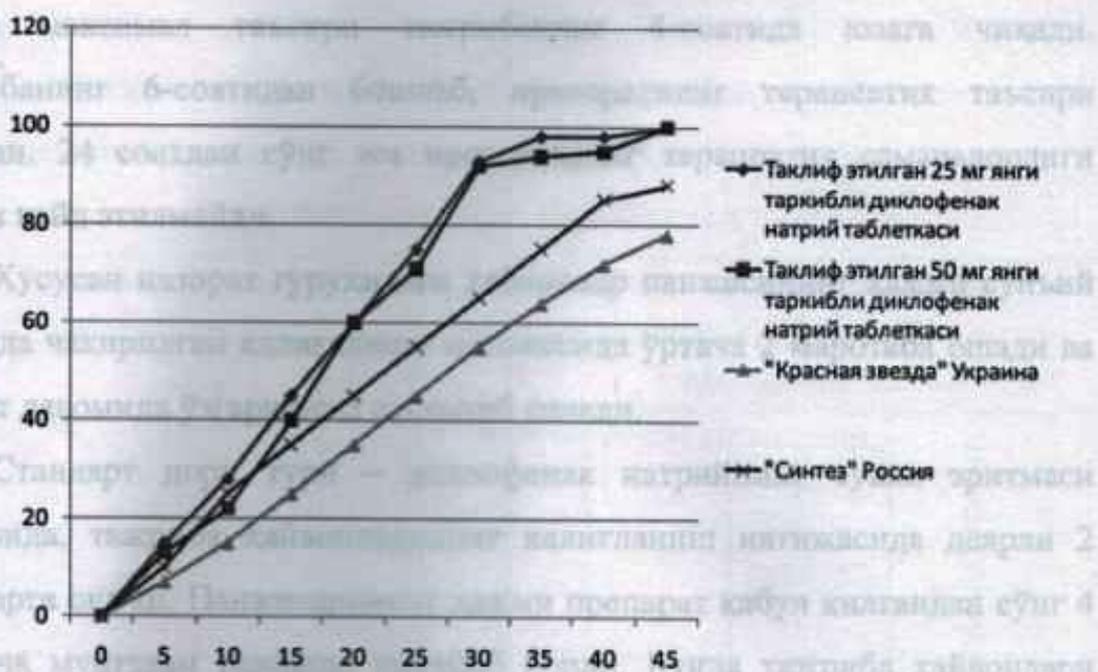
Изох. Диклофенак натрий стандарт ишчи эритмасини тайёрлаш. 50 мг (аниқ тортма) атрофидаги диклофенак натрийни стандарт намунаси (Брит. Ф., Европ. Ф.) ҳажми 100 мл бўлган ўлчов колбасига ўтказилиб, унга 10 мл 0,1 М натрий ишқори эритмасидан солинади ва 5 дақиқа давомида чайқатилади. Сўнг эритмага 40 мл тозаланган сув солиниб, чайқатиш яна 5 дақиқа давом эттирилади. Эритманинг ҳажми 0,01 М натрий ишқори эритмаси билан белгисигача етказилади.

1 мл тайёр эритма ҳажми 50 мл бўлган ўлчов колбасига ўтказилиб, 0,01 М натрий ишқори эритмаси билан белгисигача етказилади ва чайқатилади.

Эритманинг оптик зичлиги спектрофотометрда, 276 ± 2 нм тўлқин узунлигида, қалинлиги 10 мм бўлган кюветада текширилади.

Шунингдек, таклиф қилинган янги таркибли диклофенак натрий қобикли таблеткалари таркибидан биофаол моддани ажралиб чиқиши амалиётда мавжуд бўлган, Украинанинг “Красная звезда” Химфармзавод ОАЖ 0,05 г таблеткалари ва Россиянинг “Синтез” ОАЖ томонидан ишлаб чиқарилаётган диклофенак натрийнинг 0,025 г таблеткаларига нисбатан, юқорида келтирилган шароитларда қиёсий ўрганилди.

Олинган натижалар 3-расмда келтирилган. Унинг кўрсатишича, таклиф қилинган янги таркибли диклофенак натрий қобикли таблеткалари таркибидан биофаол моддани ажралиб чиқиши амалиётда мавжуд бўлган, Украинанинг “Красная звезда” Химфармзавод ОАЖ 0,05 г таблеткалари ва Россиянинг “Синтез” ОАЖ томонидан ишлаб чиқарилаётган диклофенак натрийнинг 0,025 г таблеткаларига нисбатан анча юқори натижаларни намоён қилган.



3-расм. Янги таркибли диклофенак натрий таблеткасининг эриш кинетикасини ўрганиш натижалари

2. Таблеткаларнинг биологик самарадорлигини in vivo тажрибаларида ўрганиш

Тажрибалар массаси 160-180 г бўлган, 36 та лаборатория каламушларида олиб борилди. Ўрганилаётган янги таркибли диклофенак таблеткалари оғиз орқали 100 мг/кг ҳисобида юборилди. Экспериментал яллиғланиш модели, формалинни 2% ли эритмасидан калмушларнинг орқа оёғини панжа аппоневрози остига 0,15 мл дан юборилиб юзага чиқарилди. Адабиётлардан маълумки, формалин орқали чақирилган яллиғланиш инсонларда кечувчи яллиғланишга яқин туради. Унинг максимал даражада яллиғланишни юзага чиқариши формалинни юборгандан кейин тажрибанинг 3,5-4,5 соатига тўғри келади.

Юқоридагиларни инобатга олиб, ўрганилаётган таблеткаларнинг яллиғланишга қарши таъсири хар бир текширувда тажрибанинг 4-соатида кўриб чиқилди. Олинган натижалар қуйидаги 10-жадвалда келтирилган.

Жадвалда келтирилган маълумотларга қараганда, ўрганилаётган таблетка ошқозон-ичак системасидан яхши сўрилади. Унинг яллиғланишга

қарши максимал таъсири тажрибанинг 4-соатида юзага чиқади. Тажрибанинг 6-соатидан бошлаб, препаратнинг терапевтик таъсири камаяди. 24 соатдан сўнг эса препаратнинг терапевтик самарадорлиги деярли қайд этилмайди.

Хусусан назорат гуруҳидаги ҳайвонлар панжасининг ҳажми сунъий равишда чақирилган яллиғланиш натижасида ўртача 2 мартаба ошади ва 24 соат давомида ўзгаришсиз сақланиб қолади.

Стандарт дори тури – диклофенак натрийнинг сувли эритмаси таъсирида, тажриба ҳайвонларининг яллиғланиш натижасида деярли 2 боробарга ошган. Панжаларининг ҳажми препарат қабул қилгандан сўнг 4 соатгача мунтазам равишда камайиб борди. Бунда тажриба ҳайвонлари панжаларининг ҳажмини ошиши, абсолют миқдор 0,864 мл, яллиғланишга қарши самарадорлиги 67,0 % ни ташкил этади. Сўнгра текширилаётган препаратнинг яллиғланишга қарши таъсири аста-секин камайиб боради ва препарат юборилгандан кейин 24 соат ўтгач, панжа ҳажмининг кўпайиши ўртача 1,195 мл, яллиғланишга қарши таъсир самарадорлиги эса 16,6 % ни ташкил этади.

Таблеткаларининг яллиғланишга қарши таъсир кучи ва таъсир давомийлиги стандарт дори тури таъсир кучи ва таъсир давомийлигидан кескин фарқланмайди. Яъни диклофенак натрий таблеткаларининг яллиғланишга қарши максимал таъсири препарат юборилгандан сўнг тажрибанинг 4-соатида кузатилди.

Бунда тажриба ҳайвонлари яллиғланган панжалари ҳажмининг абсолют миқдори тажрибанинг 4 соатига келиб, 0,952 – 0,884 мл, бунга мос равишда яллиғланишга қарши таъсири 59,6-66,1% ни ташкил этди. Биологик самарадорлик 24 соат гача давом этиб, бу кўрсаткич 1,205-1,290 мл бўлиб, бунга мос равишда яллиғланишга қарши самарадорлик 10,3-17,5% ни ташкил этди.

Янги таркибли диклофенак натрий таблеткасининг
 биосамарадорлигини формалили яллиғланишга қарши таъсири
 бўйича ўрганиш натижалари

№	Текширилаётган таблеткалар	Тадқиқотларни олиб бориш давомийлиги	Яллиғланишга қарши таъсир Назорат қилинаётган ҳудуд хажмининг камайиши			
			Препарат юборилгунча, мл	Абсолют миқдор,		Самарадорлиги ,%
				Мл	%	
1.	Назорат гуруҳ	1-24	0,65	1,300	100	-
2.	Стандарт дори тури – тоза диклофенак натрий субстанцияси	1	0,65	1,290	98,0	2,0
		2		1,102	69,0	31,0
		4		0,864	33,0	67,0
		6		0,925	42,0	58,0
		12		1,120	72,3	27,7
		24		1,195	83,4	16,6
3.	Янги таркибли 25 мг диклофенак натрий таблеткаси	1	0,67	1,312	95,8	4,2
		2		1,110	65,7	34,3
		4		0,931	38,9	61,1
		6		0,985	47,1	52,9
		12		1,160	73,1	26,9
		24		1,230	83,5	16,5
4.	“Синтез” Россиянинг 25 мг диклофенак натрий таблеткаси	1	0,66	1,280	93,9	6,1
		2		1,096	66,4	33,6
		4		0,884	33,9	66,1
		6		0,968	46,6	53,4
		12		1,135	71,9	28,1
		24		1,205	82,5	17,5

3. Таблеткаларнинг сақланиш муддатларини белгилаш

Дориларнинг турғунлигини ўрганиш ва турғун дори турини яратиш фармацевтик технологиянинг долзарб муаммоларидан биридир.

Дори воситаларини сақлаш муддати, уларнинг терапевтик фаоллиги ва МТХ талабларига жавоб бериш вақти билан белгиланади.

Ҳозирги вақтда каттик дори турлари учун сақланиш муддати камида 2 йил деб белгиланган. Дориларнинг турғунлигини ўрганиш давомида дори турига ҳамма омиллар таъсирини инобатга олиб, уларнинг технологик кўрсаткичлари, биосамарадорлиги, терапевтик фаоллиги, ўткир заҳарлилиги кўрсатилиши лозим. Сақланиш давомида дори турида сифат ва миқдор ўзгаришлар бўлмаслиги керак.

Белгиланган муддат оралиғида асосий хусусиятларини сақлаб қола олиши дориларнинг турғунлиги дейилади.

Дориларнинг турғунлигини ўрганишда органолептик, парчаланиш ва эриш тезлигини аниқлаш учун микробиологик ва замонавий физик-кимёвий усуллардан фойдаланилади.

Таъсир қилувчи ва ёрдамчи моддаларни дори туридаги ўзгаришлари физикавий, кимёвий ва микробиологик характерга эга бўлиши мумкин.

Кимёвий ўзгаришларга оксидланиш, гидролиз, декарбоксилланиш, алмашиниш ва полимерланиш реакциялари киради. Оксидланиш кўпинча феноллар, витаминлар, стероидлар, алкалоидлар сақлаган моддаларда учрайди. Фаол субстанцияларнинг оксидланиш механизми асосида эса уларнинг ҳаво кислороди билан бевосита бирламчи мулоқоти ётади.

Гидролиз каттик дори турларидаги қолдиқ намлик асосида кечади. Каттик жисмлар таркибида оз миқдорда сув бўлиши, бошқа реакцияларга қараганда гидролиз тезроқ содир бўлишини таъминлайди. Мисол тариқасида ацетил салицил кислотасининг парчаланишини математик модели, витамин В₃ ва унинг хосилаларини, микрофеноксат кислотасини гидролизини келтириш мумкин.

Кейинги йилларда дориларнинг микробиологик турғунлиги долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Микробиологик турғунликни йўқолиши дори субстанциясини парчаланишига, фаоллигини пасайишига, захарлилигини ошишига, ташқи кўринишига, мазаси ва хидини ўзгаришига олиб келиши мумкин. Микробиологик, кимёвий ва физикавий ўзгаришлар орасига аниқ чегара қўйиб бўлмайди, чунки микроорганизмлар яшаш жараёнида ферментлар, мураккаб эфирлар ҳосил қилиб, фаол субстанцияларнинг физик ва кимёвий хоссаларини кескин ўзгартириши мумкин.

Кимёвий ўзгаришлар билан бир қаторда сақлаш давомида физикавий ўзгаришлар ҳам содир бўлиши мумкин. Кўпинча бу ҳол қаттиқ дори турларида, жумладан таблеткаларда учрайди. Таъсир этувчи модданинг таблеткадан ажралиб чиқиш тезлигига сақланиш муддати ҳам таъсир қилади. Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра, кейинги йилларда биофармацевтик нотурғунлик концепцияси шаклланган. Дори турларини биофармацевтик турғунлиги бўйича олиб борилган изланишлар, препаратларнинг хаққоний сақлаш муддатини биофармацевтик баҳолашсиз белгилаш мумкин эмаслигини кўрсатади. Дори турғунлигини ўрганиш ўта мураккаб ва кўп босқичли жараёндир. Таблеткаларнинг турғунлигига ёрдамчи моддалар тури ва миқдори, технологик жараён, атроф муҳит ва қадоқланадиган материаллар ўз таъсирини кўрсатади. Бу омиллар таъсирида адсорбция, оксидаланиш, гидролиз, декарбоксилланиш, полимерланиш, комплекс бирикмалар ҳосил қилиш каби ходисалар содир бўлиши мумкин.

Субстанцияларнинг технологик хоссалари ва таблетканинг сифат кўрсаткичларини яхшилаш мақсадида прессланадиган масса таркибига ёрдамчи моддалар қўшилади. Ёрдамчи моддалар массага зарур технологик хоссалар бериш билан бирга, таблетканинг терапевтик фаоллигига ва сақланиш давомидаги турғунлигига таъсир кўрсатади.

Баъзи ёрдамчи моддалар дори турини таркибидаги намлик миқдорини ўзгариши билан, унинг гидролизга учрашига сабаб бўлади. Ёрдамчи моддалар дориларнинг оксидланиши, янги бирикмалар ҳосил бўлишига олиб келиши мумкин. Бир қараганда индиферент ва кенг қўламда ишлатиладиган сут қанди, амфетамин, тиамин, сульфаметаксозол, декстроамфетаминлар билан реакцияга киришиши мумкин. Bentonит, каолин, магний стеарат, стрептомицин ва антипиринни, метилцеллюлоза эса синтофиллинни рангини ўзгаришга олиб келади. Магний карбонат таблетка таркибидаги димедролни парчаланишига сабаб бўлади. Сахароза аскорбин кислотаси билан биргаликда қўлланилса шохкуя алкалоидлари йиғиндисининг турғунлигини бир йилга узайтиради.

Ёрдамчи моддаларнинг таблетка турғунлигига таъсири мутахассислар томонидан ҳар томонлама ўрганилган. Масалан, крахмал шилимшиғи кофеин, теобромин ва теофиллин таблеткалари таркибида ишлатилганда, тайёр маҳсулотнинг ташқи кўриниши ўзгарган, аксинча натрий карбоксиметилцеллюлоза ва ПВС ишлатилса, бундай ўзгаришлар кузатилмаган.

Демак, ёрдамчи моддалар таблеткаларнинг сақланиш муддатини ошириши ёки камайтириши мумкин. Таблетка таркибига қўшиладиган ёрдамчи моддалар технологик ва биофармацевтик нуқтаи назаридан баҳоланиши лозим.

Сақланиш давомида каттиқ дориларга ташқи муҳит ҳарорати, намлиги, ёруғлиги ва бошқалар таъсир этади.

Ҳарорат таблеткалар турғунлигига сезиларли таъсир кўрсатади. Ҳарорат ошиши билан гидролизланишга ва оксидланишга мойил бўлган моддаларнинг парчаланиши бирмунча тезлашади.

Сақлаш давомида ташқи муҳитдаги намлик дори воситаларига ўз таъсирини ўтказади. Таблетка таркибидаги қолдиқ намлик ёки кристаллизацион сувни табиий қуриши, дозанинг бузилишига сабаб

бўлиши мумкин. Намликни меъеридан кўп бўлиши, таблеткаларнинг гидролитик парчаланишига, ҳамда физик-механик кўрсаткичларини ўзгаришига олиб келиши мумкин. Ташқи муҳит намлигини натрий-парааминосалицилат грануласи ва таблеткасининг физик-механик кўрсаткичларига салбий таъсир этиши тажрибалар асосида исботланган. Прессланадиган массанинг қолдиқ намлиги таблетканинг ташқи кўринишига ҳам ўз таъсирини кўрсатади.

Ультрабинафша нурлар таъсирида оксидланиш — қайтарилиш жараёнларини тезлаштириши, квант энергиясини адсорбциялаш натижасида молекулалар фаоллигининг ошиши исботланган.

Дори турларини яратишда фармацевтика саноати, қадокланадиган материалларга катта эътибор беришни тақозо этади. Қадокланадиган материаллар таблеткани ташқи муҳит таъсиридан сақлайдиган асосий тўсиқ бўлиб, уларни сақланиш муддатини узайтиришга ёрдам беради. Шунга кўра, қадокланадиган материалларни тўғри танлаш таблетканинг сифат ва миқдор кўрсаткичларини сақлашга ёрдам беради. Дорилар билан бирламчи мулоқотда бўладиган қадокланадиган идишлар ҳар хил материаллардан тайёрланиши мумкин: шиша, металл, целлюлоза ва юқори молекулали синтетик бирикмалар (пластмасса) ва уларнинг комбинациялари. Кенг тарқалган қадокланадиган материаллардан бири шишадир. Шиша идиш препаратларни фотохимёвий парчаланишини олдини оладиган муҳим омиллардан ҳисобланади.

Кейинги йилларда пластмассадан тайёрланган идишлар, шиша идишларга нисбатан кўпроқ ишлатилмоқда. Пластмасса идишларга дорилар қадокланганда химёвий мос келишини ҳисобга олиш лозим. Дори препаратлари билан мулоқотда бўлганларида пластмасса идишлар ёрилиши, юмшаши ва эриши мумкин. Айнан шу моддага химёвий бетараф пластмасса турини танлаш билан дориларни сақлаб қолиш мумкин.

Фармацевтика саноатида таблеткаларни қадоклаш учун целлофандан тайёрланган “Aut” контур-уячали материалдан кенг қўламда

фойдаланилади. Аммо бу турдаги материаллар осон гидролизланадиган, кучли гигроскопик ва учувчан препаратларни тўлиқ сақлаб бера олмайди.

Республикамызда поливинилхлорид ва лакланган алюминий фольгасидан тайёрланган "Сервак" қадокланадиган материаллари сув бугларини ва қуёш нурларини мутлақо ўтказмайди.

Юқорида қайд қилинганлар асосида, узоқ муддат мобайнида таблеткаларнинг турғунлигини ўрганиш, уларнинг сифатини сақлаб қолишда, тўғри танлаб олинган қадокланадиган материаллар ва сақлаш шароити катта аҳамиятга эга.

Таклиф қилинаётган таблетканинг турғунлиги «тезлаштирилган эскиртириш» усули орқали аниқланда ва унинг асосида сақланиш муддати ёки яроқлилиқ муддати белгиланди.

«Тезлаштирилган эскиртириш» усули бўйича дори воситаси яроқлилиқ муддатини аниқлаш учун дори воситаси яратувчи ташкилотлар ёки ишлаб чиқарувчи корхоналар томонидан олиб борилади.

Дори воситаси билан «тезлаштирилган эскиртириш» усулида тажриба олиб бориш учун термостатлар, термошкафлар, климатик камералар ёки шу сингари ускуналар мавжуд бўлиб, улар бутун тажриба давомида автоматик равишда белгиланган t_0 - тажрибавий ҳароратни $\pm 1^{\circ}\text{C}$ аниқликда сақлаб туриши керак.

Яроқлилиқ муддатини аниқлаш мақсадида дори воситалари намуналари МТХ да кўрсатилган идиш ва ўрамларда, янги дори воситалари эса - яратувчи ташкилот тавсия қилган идиш ва ўрамларда ўрганилади. Гигроскопик дори воситалари учун ўрамлар «Дори воситалари – субстанциялар турғунлигига намлик ва ҳавонинг бошқа кимёвий фаол моддалари таъсирини ўрганиш бўйича йўриқнома»га мувофиқ танланади. Агар дори воситаси йирик қадокларда ишлаб чиқарилса, уни худди шу материалдан тайёрланган кичик идишларга қайта қадоклаш зарур.

Юқори тажрибавий сақлаш ҳарорати кичик вақт оралиғида яроқлилиқ муддатини белгилашни таъминлаши зарур. Бироқ бу ҳарорат дори воситасини агрегат ҳолатини ўзгариши ёки қадоқ материални бузилишида олиб келадиган чегарадан ортмаслиги керак. Текширилаётган намуналарга ёруғлик таъсири булмаслиги таъминланишини керак.

«Тезлаштирилган эскиртириш» усулида тажриба ўтказиш учта серия (партия) дори воситаларида ўтказилади. Баъзи алоҳида ҳолатларда дори воситасининг икки серия (партия) сида тажриба ўтказиш мумкин.

Тажрибавий сақлаш ҳарорати (t_s) энг камида $t_{хр}$ – сақлаш ҳароратидан ўн градусга фарқ қилиши лозим.

МТХда кўрсатилган талаблар асосида дори воситалари сифат кўрсаткичлари аниқланади. Сақлаш шароитида ўзгариши мумкин бўлмаган кўрсаткичлар фақат дори воситасини сақлашга қўйишдан аввал ўрганилади.

МТХда келтирилган тахлил усуллари дори воситаси сифат кўрсаткичлардаги ўзгаришларни аниқлаш имконини бермаса, дори воситасини сақлаш вақтида қўшимча равишда сифатидаги аниқлашга ўзгаришларни имкон берадиган тахлил олиб бориш, мақсадга мувофиқдир. Бу яроқлилиқ муддатини белгилашда асосли қарорлар қабул қилиш имконини беради. Бунда (зарурат туғилганда) тегишли усуллар МТХ га белгиланган тартибда киритилиши мумкин.

Дори воситаси сифат кўрсаткичлари «тезлаштирилган эскиртириш» жараёнида курсаткичлар, оддий шароитда олти ойга эквивалентга тенг бўлган вақтлар оралиғида аниқланади. Сифат кўрсаткичи назорати босқичлари тажрибавий сақлаш ҳароратига боғлиқлиги жадвалда келтирилган.

$(t_s - t_{хр})^{\circ}\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70
Сифат кўрсаткичи назорати босқичлари	92 сутка	46 сутка	23 сутка	11,5 сутка	6 сутка	69 соат	34 соат

Тажриба йўли билан сақлашга мўлжалланган, тажриба режасида белгиланган дори воситаси миқдори ҳар бир танланган ҳарорат учун олтига назорат тадқиқоти ўтказиш учун етарли бўлиши лозим. Назорат тадқиқотлари ўткир заҳарлилик ва биологик таъсирни ҳам ўз ичига олиши мумкин.

Тажрибавий сақлашни бошланиш муддати – дори воситасини термостат ускунасига жойлаш вақти ҳисобланиб, унинг якуни – тажрибавий сақлаш муддати тугаши ёки дори воситаси МТХ талабларига жавоб бермаслиги ёки «тезлаштирилган эскиртиш» усулини олиб бораётган ташкилот томонидан бошқа кўрсаткичлар бўйича яроқсиз деб ҳисобланишидир. Турли ҳароратлардаги энг куп сақлаш муддатлари жадвалда келтирилган.

Яроқлилик муддати	Тажрибавий сақлаш муддати, сутка						
	$(t_s - t_{xp}), ^\circ\text{C}$						
	10	20	30	40	50	60	70
2 йил	365	182	91	46	23	11,4	5,7
3 йил	548	274	137	68	34	17	8,6
4 йил	730	365	182	91	46	23	11,4
5 йил	913	456	228	114	57	29	14,3

Яроқлилик муддатини ҳисоблаш учун суткалар (ёки соатлар)да берилган тажрибавий яроқлилик муддатини K коэффициентига кўпайтирилади (1-жадвалга қаранг). Одатда, t_{xp} 20°C га тенг деб белгиланади. Ушбу йўл билан ҳисобланган яроқлилик муддати, берилган дори воситаси серияси учун уртача арифметик яроқлилик муддати ҳисобланади. Курсаткичлар 180 суткага фарқ килса, «тезлаштирилган эскиртириш» усулининг энг юқори ҳароратида олинган яроқлилик муддати эътиборга олинмайди.

Масалан:

Сақлаш ҳарорати $t_{xp} = 20^{\circ}\text{C}$. Ишлаб чиқарилган ва тажрибавий сақлаш вақт оралиғи $C_0 = 30$ сутка. $t_{\alpha(I)}$ ва $t_{\alpha(II)}$ 40°C ва 60°C га тенг. Тажрибавий яроқлилиқ муддати $C_{\alpha(I)}$ ва $C_{\alpha(II)}$ тегишли равишда 243 ва 70 суткага тенг.

$$C_{(I)} = 243 \text{ сут} \cdot 4 + 30 \text{ сут} = 1002 \text{ сут} (K = 2)$$

$$C_{(II)} = 70 \text{ сут} \cdot 16 + 30 \text{ сут} = 1150 \text{ сут} (K = 2)$$

$$C_{(I)} - C_{(II)} = 148 \text{ сут} < 180 \text{ сут}$$

$$C = (1002 \text{ сут} + 1150 \text{ сут}) : 2 = 1076 \text{ сут} (2 \text{ йил } 11 \text{ ой}).$$

Дори воситасининг турли сериялари учун аниқланган яроқлилиқ муддатлари фарқ қилса, олинган натижанинг энг кичиги яроқлилиқ муддати деб ҳисобланади.

$$t_{xp} = 20^{\circ}\text{C} + \frac{10}{\lg A} \lg \frac{C_{20^{\circ}\text{C}}}{C} \quad \text{ёки} \quad t_{xp} = t_3 + \frac{10}{\lg A} \lg \frac{C_3}{C}$$

Максимал назарий сақлаш ҳарорати учун дори воситаси яроқлилиқ муддати уч йилга тенг бўлган ҳарорат қабул қилинган. У ҳисоб йўли билан яроқлилиқ муддати 20°C ҳароратда 3.9. бандда келтирилган формула асосида аниқланади. Масалан:

$$t_{\text{макс кўш}} = 20^{\circ}\text{C} + \frac{10}{\lg A} = \frac{C_{20^{\circ}\text{C}}}{3 \cdot 365}$$

Бу ерда;

3 · 365 – суткада белгиланган 3 йиллик яроқлилиқ муддати;

$C_{20^{\circ}\text{C}}$ – 20°C ҳароратда суткада белгиланган яроқлилиқ муддати.

$A=2$ тенг бўлганида $t_{\text{макс кўш}}$ ҳисоб натижалари жадвалда келтирилган.

$C_{20^{\circ}\text{C}}$ сутка	182,5	274	365	548	730	1095	1460	1825	2190	2920	4380
$t_{\text{макс.кўш}}^{\circ}\text{C}$	-6	0	4	10	14	20	24	27	30	34	40

Тажрибавий сақлаш натижалари серия № _____

Тажрибавий яроқлилиқ муддати _____ $^{\circ}\text{C}$ да _____ сутка

Тажрибавий яроқлилиқ муддати _____ $^{\circ}\text{C}$ да _____ сутка

7.	Сут қанди (лактоза)	-	3-жид +
8.	Сахароза	-	+
9.	Поливинилпирролидон (повидон)	-	+
10.	Стеарин кислотаси	-	+
11.	Ацетилфталил целлюлоза	-	+
12.	Канакунжут мойи	-	+
13.	Титан диоксид	-	+
14.	Тропеолин О	-	+
15.	Амарант 2 С	-	+
	Бита таблетканинг уртача оғирлиги	1,10	1,25

Юқорида келтирилган ёрдамчи моддалар гарчи, маҳаллий ишлаб чиқаришда мавжуд бўлган ёрдамчи моддалар бўлмасада, лекин уларни Ўзбекистон хом ашё бозоридан топиш мумкин. Таркиб учун танланиши мумкин бўлган ёрдамчи моддаларни илмий асослаш мақсадида, биринчи навбатда 0,25 г диклофенак натрий таблеткалари учун субстанциянинг бир қатор салбий технологик хоссаларини ижобий томонга суриш мақсадида, таркибга тўлдирувчи ёрдамчи моддаларни қўшишни лозим деб топдик.

Бунинг учун В.Гандельнинг қаттиқлик кўрсаткичдан фойдаланилди. Тўлдирувчи ёрдамчи модда сифатида амалиётда энг кўп ишлатиладиган, маҳаллий фармацевтика бозорида топиш мумкин бўлган, шунингдек салбий технологик хоссаларни ижобий томонга суришда энг юқори самара берадиган лактоза моногидрат, микрокристаллик целлюлоза ва картошка крахмали танлаб олинди.

Улардан 0,25 г битта таблетка учун 0,05; 0,10; 0,15; 0,20; 0,25 ва 0,30 г микдорларида қўшиб, 0,3; 0,35; 0,40; 0,45; 0,50 ва 0,55 г ўртача оғирликлардаги андоза таблеткалари тайёрланди ва бу таблеткаларнинг синишга бўлган қаттиқлиги аниқланиб, натижаларнинг таблеткаларнинг ўртача оғирликларига нисбати қаттиқлик кўрсаткич билан ифодаланди. Олинган натижалар 3-жадвалда келтирилган.

В.Г.Гандельнинг қаттиқлик кўрсаткичи бўйича тўлдирувчи
моддалар тури ва миқдорини танлаш натижалари

Дори ва ёрдамчи моддалар	Ўрганилган таркиблар						
	1	2	3	4	5	6	7
Диклофенак натрий, г	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Тўлдирувчи модда, г	-	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30
Таблетканинг ўртача оғирлиги, г	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55
Лактоза моногидрат							
Синишга бўлган қаттиқлик, кг	2,0	3,0	4,0	4,0	4,2	4,5	4,8
Қаттиқлик кўрсаткичи	8.0	10.0	11.4	10.0	9.3	9.0	8.7
Микрокристаллик целлюлоза							
Синишга бўлган қаттиқлик, кг	2,0	3,0	4,5	5,5	6,5	8,0	9,0
Қаттиқлик кўрсаткичи	8.0	10.0	12.8	13.7	14.4	16.0	16.4
Картошка крахмали							
Синишга бўлган қаттиқлик, кг	2,0	3,0	3,5	4,0	5,0	5,0	5,0
Қаттиқлик кўрсаткичи	8.0	10.0	10.0	10.0	11.1	10.0	9.1

Жадвалдаги натижаларнинг кўрсатишича ҳар уччала тўлдирувчи модда билан тайёрланган андоза таблеткаларда ўртача оғирлик 0,35 г бўлган қаттиқлик кўрсаткичи бир хил юқори кўрсаткични намоён қилган. Кейинги оғирликларда гарчанд МКЦ асосида тайёрланган таблеткаларнинг қаттиқлик кўрсаткичлари ортиб борган бўлсада, лактоза моногидрат ва картошка крахмали асосида тайёрланган таблеткаларнинг қаттиқлик кўрсаткичлари деярли ўзгармаган.

Бундан хулоса шуки, диклофенак натрий қобикли таблеткаларининг янги таркибини танлашда ҳар уччала ёрдамчи моддадан ҳам тўлдирувчи сифатида фойдаланиш имконияти мавжуд экан.

Таблетка таркиби учун боғловчи модда тури ва миқдорини танлаш учун амалиётда ишлатиш мумкин бўлган бир қатор боғловчи моддалар: тозаланган сув, ҳар хил концентрацияли этил спирти, 1, 3, 5 ва 7% крахмал клейстри, 1 ва 3% метилцеллюлоза гели, оддий қанд қиёми ва поливинилпирролидонни тўйинган эритмасидан фойдаланиб массалар тайёрлашга ҳаракат қилинди. Бироқ аксарият боғловчи моддалар билан етарли шакл ва ўлчамга эга бўлган масса тайёрлаш имконияти бўлмаганлиги сабабли фақат тозаланган сув, 5% крахмал клейстри ва поливинилпирролидонни тўйинган эритмаси билан тайёрланган массаларнинг технологик хоссаларини аниқлашга мувоффақ бўлинди.

Тажриба натижалари 4-жадвалда келтирилган.

Жадвалдан кўришиб турибдики, боғловчи модда сифатида поливинилпирролидонни тўйинган эритмаси билан тайёрланган массанинг технологик хоссалари энг юқори натижаларни намоён қилган. Тозаланган сув ва 5% крахмал клейстри билан тайёрланган массалар тайёрланиш жараёнида ҳеч қандай қийинчилик ёки ноқулайликларни келтириб чиқармаган бўлсада, унинг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари поливинилпирролидонни тўйинган эритмаси билан тайёрланган массанинг технологик хоссаларига наисбатан паст кўрсаткичларни намоён қилган.

**Боғловчи модда турини диклофенак натрий прессланадиган
массанинг технологик хоссаларига таъсирини ўрганиш натижалари**

Т/р	Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирликлари	Боғловчи моддалар		
			Тозаланган сув	5% ли крахмал шиллимиги	Полвинилпирролидонни туйинган эритмаси
2.	Фракцион таркиби:	мкм, %			
	-1000		-	-	-
	+1000 - 500		6,4	1,2	32,2
	+500 - 315		10,3	16,4	22,3
	+315 - 250		12,3	29,7	20,7
	+250 - 200		18,8	41,9	15,3
	+200 - 150		21,9	9,0	5,1
	+150 - 80		24,7	1,8	4,4
	+ 80		5,6	-	-
3.	Сочилувчанлик	кг/с 10 ⁻³	2,32	2,85	3,21
4.	Сочилувчан зичлик	кг/м ³	323,4	368,2	386,5
5.	Прессланувчанлик	Н	20	35	40
6.	Зичланиш кўрсаткичи	К	3,8	2,97	3,1
7.	Қолдиқ намлик	%	8,2	9,6	4,2

Таблетканинг ошқозон ичак трактида парчаланишини таъминлаш учун албатта унинг таркибига ғовакловчи моддалар қўшилиши лозим. Айниқса агар дори моддаси сувда яхши ёки умуман эримаса. Шундай экан, диклофенак натрий қобикли таблеткаларининг таркибига қўшилиши мумкин бўлган ғовакловчи модда тури ва миқдорини аниқлашда тажриба натижаларига асосланildi.

Бунинг учун лактоза моногидрат, микрокристаллик целлюлоза ва диклофенак натрий аралашмаси поливинилпирролидонни тўйинган эритмаси билан яхшилаб намланиб, қуритилди ва массага нисбатан ҳар хил фойзаларда (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ва 10) картошка крахмали билан упаланиб, улардан андоза таблеткалари олинди. Олинган таблеткаларнинг синишга бўлган қаттиқлиги ва парчаланиш вақти ўрганилди.

Тажриба натижалари 1-расмда келтирилган.



1-расм. Таблетканинг таркиби учун ғовакловчи модда - крахмал миқдорини белгилаш натижалари

Расмда келтирилган натижаларнинг кўрсатишича, крахмал миқдорининг ортиб бориши билан таблетканинг парчаланиш вақти билан бирга, параллел равишда синишга бўлган қаттиқлик ҳам камайиб борган. Шундай бўлсада, массага нисбатан 7% миқдорида крахмални қўшилиши меъёردаги синишга бўлган қаттиқликни а парчаланиш вақтини намоён қилган.

Антифрикцион модда миқдорини белгилашда бу турдаги моддаларни фойдаланиш мумкин бўлган меъёри билан кифояландик. Яъни антифрикцион модда сифатида стеарин кислотасидан таблетканинг ўртача оғирлигига нисбатан 1% миқдорида фойдаланиш мақсадга мувофиқ деб топилди.

Таблеткаларни қобик билан қоплашда, бугунги кунда пуркаш орқали юпқа парда хосил қилиб қоплаш энг самарали усул бўлиб, бу усулни амалга ошириш учун ацетилфталил целлюлоза, канакунжут мойи, титан диоксид, тропеолин О лардан иборат таркиб энг мақсадга мувофиқ таркиб хисобланади. Юқоридагилардан келиб чиқиб, биз янги таркибли диклофенак таблеткаларини қобик билан қоплаш учун айнан пуркаш орқали юпқа парда хосил қилиб қоплаш усулидан ва ацетилфталил целлюлоза, канакунжут мойи, титан диоксид, тропеолин О лардан иборат таркибдан фойдаланишни мақсадга мувофиқ деб топдик.

Олиб борилган тажриба натижаларига кўра диклофенак натрий қобикли таблеткаларини болалар (25 мг) ва катталар (50 мг) учун 5-жадвалда келтирилган таркиблари таклиф қилинди.

БИ. 2.1.3. Ҳисоб

5-жадвал.

Диклофенак натрий қобикли таблеткаларининг янги таркиби

т/р	Таблетка таркибига кирган ингредиентлар номи	Микдори, мг	
Ядро таблеткаси учун			
1.	Диклофенак натрий	25	50
2.	Микрокристаллик целлюлоза	5,7	5,7
3.	Лактоза моногидрат	45,0	28,7
4.	Картошка крахмали	19,8	11,1
5.	Стеарин кислотаси	1,0	1,0
6.	Поливинилпирролидон	3,5	3,5
Қобик учун			
7.	Ацетилфталил целлюлоза	2,6	2,6
8.	Канакунжут мойи	0,4	0,4
9.	Титан диоксид	2,0	1,4
10.	Тропеолин О	-	0,6
	Бита таблетканинг уртача оғирлиги	105	105

2. Диклофенак натрий қобикли таблеткаларининг технологияси.

Қ.Ж.Ю. 1.1. Қалқон

Таблеткани ишлаб чиқариш зарур бўлган технолик жараён кетма кетлиги куйидагича:

ЁИ 1. Ёрдамчи ишлар.

ЁИ 1.1. Ишлаб чиқариш хоналарини тайёрлаш.

ЁИ 1.2. Ишлаб чиқариш жиҳозларини тайёрлаш.

ЁИ 1.3. Ходимларни тайёрлаш.

ЁИ 2. Ёрдамчи ишлар

ЁИ 2.1. Хом ашёларни тайёрлаш.

ЁИ. 2.1.1. Тортиш.

ЁИ. 2.1.2. Майдалаш.

ЁИ. 2.1.3. Элаш.

ЁИ. 2.1.4. Боғловчи моддаларни тайёрлаш учун зарур бўлган моддаларни тайёрлаш.

ЁИ. 2.1.5. Боғловчи моддани тайёрлаш.

Т.Ж. 1. Техноложик жараён

Т.Ж. 1.1. Прессланадиган массани тайёрлаш.

Т.Ж. 1.1.1. Аралаштириш.

Т.Ж. 1.1.2. Намлаш.

Т.Ж. 1.1.3. Нам донадорлаш.

Т.Ж. 1.1.4. Қуришти.

Т.Ж. 1.1.5. Қурук донадорлаш.

Т.Ж. 1.1.6. Упалаш.

Т.Ж. 1.2. Таблеткани тайёрлаш ва чангдан тозалаш.

Т.Ж. 1.2.1. Пресслаш.

Т.Ж. 1.2.2. Чангдан тозалаш.

Т.Ж. 1.3. Таблеткаларни қобик билан қошлаш.

Т.Ж. 1.3.1. Қобик массасини тайёрлаш

Т.Ж. 1.3.2. Таблеткани қошлаш.

Қ.Ж.Ю. 1. Қадоклаш, жихозлаш, юклаш.

таблетка/соат

Қ.Ж.Ю. 1.1. Қадоклаш.

Қ.Ж.Ю. 1.2. Жихозлаш.

Қ.Ж.Ю. 1.3. Юклаш.

Қ.И. 1. Қайта ишлаш.

Диклофенак натрий қобикли таблеткаларини тайёрлаш учун зарур бўлган асбоб-ускуналар ва уларнинг умумий тавсифи 6-жадвалда келтирилган.

45 и

6-жадвал

Диклофенак натрий қобикли таблеткаларини ишлаб чиқариш учун ишлатиладиган асбоб-ускуналар тасифи.

Жараён т/р	Асбоб-ускунанинг номи	Ишлаб чиқарувчи	Ишлаб чиқариш унумдорлиги
ГФ 1.	Тиббиёт тарозиси	“Прибодеталь” Орехово-Зуево шаҳри. Тип. РИ-150 кг	10-150 кг Хатолик 30 г.
ГФ 2.	Виброзлак	ЖЗТО, тип. ВС-2	80-40 кг/соат
ГФ 4.	Элак	ТХФЗ №32	
ГФ 7.	Аралаштиргич	“Красний Октябрь Фастов шаҳри”	50 л
ГФ 9.	Коляска	ТХФЗ 800x500x600 мм	
СШ 10.	Калориферли куритгич	“Коростеньхиммаш” Е=10,5 м ² КОМ типли вентилятор Калорифер КФС-1	
ГФ 12.	Универсал гранулятор	ЖЗТО	400 кг/соат
ГФ 14	Таблетка машинаси	ЖЗТО Тип. РТМ	51-209 минг

		41M2B	таблетка/соат
ГФ 15	Пуркагичли курилма (таблеткаларни қобик билан қоплаш учун)		
ГФ 16	Метал элак	ТХФ3 Тешигининг диаметри 3 мм	
ГФ 17	Контейнер	“Узбекхиммаш”	45 л
ГФ 18	Қадоқ-хисоблаш машинаси	ЖЗТО Тип. СФМ	540-900минг таблетка/соат
ГФ 20	“Сервак” типдаги полимер пленка ва фольга билан таблеткани қадоқлайдиган автомат линия	ЖЗТО Тип. 397-РК1	3600-7200 қадоқ/соат
ГФ 22.	Стол		3000x1000 мм.

Технологик жараён ифодаси.

2.1. Хом ашёни тайёрлаш.

2.1.1. Хом ашёни тортиш.

Корхона омборидан келтирилган хом ашёларни тиббиёт тарозисида қуйидаги тартиб бўйича тортилади:

Бунинг учун керакли миқдордаги диклофенак натрий, микрокристаллик целлюлоза ва лактоза моногидрат дори ва ёрдамчи моддалари тартиб олинади.

Агар намлик 1% дан ортиқ бўлса, қайтадан ҳисоб қилинади.

Тортиш аниқлиги текшириб борилади.

2.1.2. Хом ашёларни майдалаш.

Диклофенак натрий, микрокристаллик целлюлоза ва лактоза моногидрат ишлаб чиқаришга мўлжалланган гўшт майдалагичида (тешигининг диаметри 2 мм бўлган) майдаланди.

Жараёни бошлашдан аввал гўшт майдалагични тозалигига, созлигига ва сеткани бутунлигига эътибор бериш лозим.

Асбобнинг “пуск” тугмачаси босилгандан сўнг ортиқча шовқин эшитилмаса хом ашёлар алоҳида алоҳида солиниб майдаланади. Асбоб 15 дақиқа ишлатилгандан сўнг “стоп” кнопкасини босиш орқали ишдан тўхтатилади. Бу жараён мутахассис томонидан назорат қилиб турилади ва тўғридан тўғри элаш жараёнига ўтказилади.

2.1.3. Хом ашёларни элаш.

Майдаланган хом ашёлар диклофенак натрий, микрокристаллик целлюлоза ва лактоза моногидрат, №32 рақамли капрон элак орқали ўтказилади. Элаш жараёнида бинт-докали боғич ва резина қўлқопдан фойдаланилади.

Элаш жараёни мутахассис томонидан назорат қилиб борилади.

Картошка крахмали ва стеарин кислотаси вибро элак орқали эланади. Элашдан олдин вибро элакнинг тозалиги, асбобнинг бункерида механик ифлосликларнинг йўқлиги текширилади. Вентиляция қўшилади ва сетканинг тўри тортилганлиги текширилади.

Вибро элак “пуск” тугмачаси босиш билан ишга туширилади. Картошка крахмали ва стеарин кислотаси асбобнинг бункерига унча катта бўлмаган қисмларга ажратилиб солинади. Асбоб 10 дақиқа ишлатилгандан сўнг “стоп” кнопкасини босиш орқали ишдан тўхтатилади. Бу жараён мутахассис томонидан назорат қилиб турилади ва тўғридан тўғри таблетка тайёрлаш жараёнига ўтказилади.

2.1.4. Боғловчи модда поливинилпирролидонни тўйинган эритмасини тайёрлаш.

Бунинг учун идишга керакли миқдордаги поливинилпирролидон тортиб олиниб, тозаланган сув билан чайқатилиб, 2 соатга қолдирилади.

2.2. Таблетка олиш учун зарур бўлган массани тайёрлаш.

2.2.1. Аралаштириш ва намлаш

Аралаштириш жараёни махсус аралаштиргичда амалга оширилади.

Аввал аралаштиргичнинг тозалиги, асбобнинг бункерида механик ифлосликларнинг йўқлиги текширилади. Аралаштиргичга “диклофенак натрий таблеткаси” ва сана ёзилган ёрлик илиб қўйилади. Бир вақтнинг ўзида вентиляция ҳам қўшилади. Ходимлар бинт-докадан тайёрланган никоб ёки респираторда бўлиши шарт.

Аралаштиргичга диклофенак натрий, микрокристаллик целлюлоза ва лактоза моногидрат солиниб, аралаштиргич ишга туширилади. Унинг куракчалари ишга туширилиб аралаштириш давом эттирилади. Бу жараён маълум бир қисмларга бўлиб-бўлиб бажарилади. Устига поливинилпирролидонни тўйинган эритмаси солиниб аралаштириш давом эттирилади. Аралаштириш 20 дақиқа давом этади. Белгиланган вақт ўтгандан сўнг асбоб ишдан тўхтатилиб, намланган масса махсус аравачага солинади. Аравача нам донадорлаш жараёни бажариладиган майдонга олиб келинади. Бу жараён мутахассис томонидан назорат қилинади ва аралаштириш жараёни учун сарфланган хом ашёлар миқдори, шунингдек жараён учун сарфланган вақт махсус дафтарга ва маршрут қоғозига қайд этилади.

2.2.2. Нам донадорлаш.

Нам донадорлаш универсал грануляторда амалга оширилади. Унинг тешигини диаметри 3 мм.

Иш бошлашдан олдин грануляторнинг тозалиги, асбобнинг ичида механик ифлосликларнинг йўқлиги текширилади. Унинг созлигига ишонч ҳосил қилиниб, вентиляцияга уланади.

Асбоб “пуск” тугмачаси босиш билан ишга туширилади. Асбоб ишга тушгандан сўнг нам масса бункер орқали унча катта бўлмаган қисмларга бўлинган ҳолда солинади. Иш жараёнида қўлни асбобнинг айланиш қисмига кириб кетмаслик чорасини кўриш лозим. Асбоб 30 дақиқа ишлатилгандан сўнг “стоп” кнопкасини босиш орқали ишдан тўхтатилади. Бу жараён мутахассис томонидан назорат қилиб турилади ва нам масса махсус аравачага солиниб, тўғридан-тўғри қуритиш жараёнига ўтказилади.

2.2.3. Куритиш.

Куритиш жараёни калориферли куритгичда амалга оширилади. Нам масса куритгич жавонининг патносларига ёзилган пергамент қоғозига 2 см қалинликда ёйилиб, куритгич жавонинг полкаларига жойлаштирилади. Патнослар пастдан юқорига қараб жойлаштирилса мақсадга мувофиқ бўлади.

Шундан сўнг куритгичнинг эшиги яхшилаб ёпилиб, куритгичга кукур иссиқ хова юбориш учун вентиляцияга уланади. Куритгич жавонининг ҳарорати 80°C ни ташкил этиши керак. Куритиш учун сарфланадиган вақт 2 соат. Белгиланган вақт ўтгандан сўнг куритгичга курук иссиқ хаво бериш тўхтатилади ва курук гранулалар махсус аравачага солинади. Куритгичдан патнослар қуйида юқорига қараб олинади. Бу жараёнлар қўл ёрдамида амалга оширилади. Бу жараёнда қўлни курук ва иссиқ хаво оқимидан ва иссиқ патнослар, шкафни иссиқ қисмларидан эҳтиёт қилиш лозим.

Куритиш жараёнида ҳарорат ва вақт мутахассис томонидан назорат қилиб турилади ва шунингдек жараён учун сарфланган вақт ва ҳарорат махсус дафтарга ва маршрут қоғозига қайд этилади.

Махсус аравадаги гранулалар курук донаторлаш жараёнига ўтказилади.

2.2.4. Курук донаторлаш.

Курук донаторлаш универсал гранулятор асбобида амалга оширилади. Унинг тешикларини диаметри 2 мм.

Иш бошлашдан олдин грануляторнинг тозаллиги, асбобнинг ичида механик ифлосликларнинг йўқлиги текширилади. Унинг созлигига ишонч ҳосил қилиниб, вентиляцияга уланади.

Асбоб “пуск” тугмачаси босиш билан ишга туширилади. Асбоб ишга тушгандан сўнг курук масса бункер орқали унча катта бўлмаган қисмларга бўлинган ҳолда солинади. Иш жараёнида қўлни асбобнинг айланиш қисмига кириб кетмаслик чорасини кўриш лозим. Асбоб 10 дақиқа

ишлатилгандан сўнг “стоп” кнопкасини босиш орқали ишдан тўхтатилади. Бу жараён мутахассис томонидан назорат қилиб турилади ва нам курук гранулалар махсус аравачага солиниб, тўғридан-тўғри упалаш жараёнига ўтказилади.

Бу жараён мутахассис томонидан кўз орқали кузатиб борилади.

2.2.5. Упалаш.

Упалаш жараёни аралаштиргич асбобида амалга оширилади. Асбобнинг ишчи қисмига гранулалар солиниб, устига 3% қолдиқ намлик сақлаган картошка крахмали ва стеарин кислотаси солинади. Аралаштиргич ишга туширилиб, 30 дақиқа давомида айлантрилади. Сўнг упаланган масса махсус аравачага солиниб, таблеткалар жараёнига ўтказилади.

Упалаш жараёни мутахассис томонидан назорат қилиб турилади ва шунингдек жараён учун сарфланган вақт махсус дафтарга ва маршрут қоғозига қайд этилади.

Тайёр гранула керакли миқдордаги картошка крахмали ва стеарин кислотаси билан упаланди ва унинг технологик хоссалари 2-бобда келтирилган усуллар ва услублар бўйича аниқланди. Олинган натижалар 7-жадвалда келтирилган.

Жадвалдаги натижаларнинг кўрсатишича, диклофенак натрий прессланадиган масса фракцион таркибини асосий қисмини (90-93%) 200-500 мкм ли гранулалар ташкил этган ҳолда, технологик хоссалари, диклофенак натрий субстанциясига нисбатан анча ижобий томонга ўзгарган. Яъни сочилувчанлик мос равишда $3,72-3,85 \text{ кг/с } 10^{-3}$, сочилувчан зичлик $388,4-384,6 \text{ кг/м}^3$, прессланувчанлик ҳар икки массада ҳам 40 Н, зичланиш кўрсаткичи 2,9-2,4 К, қолдиқ намлик 4,4-4,0% ташкил қилган.

Бундай ижобий технологик хоссаларни намоён қилган прессланадиган массада ҳар қандай замонавий таблетка машинасида ҳам сифатли таблетка олиш имконияти мавжуд.

**Диклофенак натрий прессланадиган массасининг технологик
хоссаларини ўрганиш натижалари (n=5)**

T/p	Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирликлари	Олинган натижалар	
			25 мг таблеткалар учун	50 мг таблеткалар учун
1.	Фракцион таркиби: -1000 +1000 - 500 +500 - 315 +315 - 250 +250 - 200 +200 - 150 +150 - 80 + 80	мкм, %	- 31,2 20,1 22,1 16,4 6,1 4,1 -	- 32,7 21,1 21,6 16,1 7,7 0,8 -
2.	Сочилувчанлик	кг/с 10 ⁻³	3,72	3,85
3.	Сочилувчан зичлик	кг/м ³	388,4	384,6
4.	Прессланувчанлик	H	40	40
5.	Зичланиш кўрсаткичи	K	2,9	2,4
6.	Қолдиқ намлик	%	4,4	4,0

2.3. Таблеткалаш.

Таблеткалаш жараёни таблетка машинасида амалга оширалид. Ишни бошлашдан аввал машинанинг ҳаракатланадиган қисмлари яхшилаб кўздан кечирилади. Таблетка машинасининг бункерига “диклофенак

натрий таблеткаси" ёзуви, серия рақами битта таблетканинг ўртача оғирлиги ёзилган қоғоз илинади. Шунингдек, машина бункерининг тозаллиги, қолип ва пуансонларнинг ишга тайёрлиги кузатилади.

Таблетка массаси бункерга махсус куракча ёрдамида солинади ва бункернинг қопқоғи ёпилади.

Таблетка машинаси "пуск пресса" тугмачасини босиш орқали ишга туширилади. Керакли бўлган таблетканинг ўртача массаси хосил қилиниб, пресслашнинг мўътадил босими белгиланади.

Олинган дастлабки таблеткаларнинг ташқи кўриниши, ўлчамлари, қаттиқлиги ва парчаланиш вақти ўлчанади.

Таблетканинг юқоридаги сифат кўрсаткичлари машинист-таблеткачи, мутахассис ёки назорат техник бўлимининг назоратчиси томонидан назорат қилиб борилади.

Олинган таблеткалар қўл ёрдамида, штампли элак орқали чангдан тозаланади. Бир вақтнинг ўзида кўз орқали сифатсиз таблеткалар ажратилади.

3. Диклофенак натрий қобиқли таблеткаларини сифат кўрсаткичларини аниқлаш

Ташқи кўришини аниқлаш.

Ташқи кўриниши қуролланмаган кўз билан кузатиб бажарилади. Бунда таблеткалар думалок ёки бошқа шаклга эга бўлиши, ясси ёки икки томонлама қабарик юзали, четлари бутун бўлиши керак. Агар хусусий мақолаларда бошқа кўрсатмалар бўлмаса таблетканинг юзаси силлиқ, бир жинсли, бўлиши керак. Баъзи ҳолларда юзасида ёзувлар ва белгилар бўлиши мумкин. Диаметри 9 мм ва ундан катта бўлган таблеткалар ўртасида чизиқча бўлиши керак. Таблетканинг ташқи кўришини аниқлаш натижалари 8-жадвалда келтирилган.

Баландликни диаметрга мутаносиблигини аниқлаш.

Бу мутаносиблик таблеткаларни автоматик равишда қадоқлашда муҳим аҳамиятга эга. Таблеткаларнинг баландлиги микрометрдан фойдаланилган ҳолда 0,01 мм аниқликда ўлчанади.

Таблеткаларнинг баландлиги ва диаметри маълум мутаносибликда бўлиши керак, бу ТСТ (ОСТ) 64-7-170-75 да келтирилган икки томони ясси таблеткалар баландлиги ва диаметрининг мутаносиблиги учун берилган махсус жадвал бўйича белгиланади. Таблетканинг баландлигини диаметрига нисбатини аниқлаш натижалари 8-жадвалда келтирилган.

Ўртача оғирлик ва ундан четланишни аниқлаш.

Таблеткаларнинг оғирликдаги фарқларини аниқлаш учун 20 та таблеткани биргаликда 0,001 г аниқликда тортиб, ўртача оғирлиги аниқланади. Сўнг ҳар бир таблетка шу аниқликда алоҳида тортилиб, ўртача оғирликдан фарқи, фоиз миқдорда топилади.

0,1 г гача бўлган таблеткалар учун бу фарқ $\pm 10\%$,

0,1-0,3 г - $\pm 7,5\%$,

0,3 г ва ундан юқорилари учун $\pm 5\%$ ни ташкил этиши керак.

Обакилаш усули ёрдамида олинган, алоҳида қобикли таблеткаларнинг массаси, ўртача массадан фарқи $\pm 15\%$ дан ошмаслиги керак.

Фақат 2 та таблеткагина кўрсатилган чегаралардан ошувчи, бироқ икки мартадан кўпроқ ошмайдиган четланишга эга бўлиши керак. Таблетканинг ўртача оғирлиги ва ундан фарқини аниқлаш натижалари 8-жадвалда келтирилган.

Ишқаланишга бўлган қаттиқликни аниқлаш.

XI ДФ га биноан таблеткаларнинг ишқаланишга бўлган қаттиқлиги дўмбирали ишқалагич асбобида аниқланади.

Асбоб қопқоғи очиладиган, диаметри 200 мм бўлган, ички деворларига 200 бурчак остида 12 та куракча жойлаштирилган дўмбира,

соатли механизм ва дўмбирани дақиқасига 20 марта айланишини таъминловчи электр юргичдан иборат.

Текшириш учун 10 дона таблетка 0,001 г аниқликда тортиб олиниб, дўмбирага солинади. Қопқоғи ёпилгач, 5 дақиқа электр тармоғига уланади. Белгиланган вақт ўтгач таблеткалар чангдан тозаланади ва уларнинг массаси 0,001 г аниқликда тортилади. Сўнгра таблетканинг ишқаланишга бўлган қаттиқлиги қуйидаги тенглама бўйича ҳисобланади:

$$П = \frac{P_r}{P_e} * 100\%,$$

бу ерда $П$ – таблеткаларнинг ишқаланишга бўлган қаттиқлиги, %;

P_b – таблеткаларнинг текширишдан олдинги оғирлиги, г;

P_k – таблеткаларнинг текширишдан кейинги оғирлиги, г.

Таблеткаларнинг ишқаланишга бўлган қаттиқлиги 97% дан кам бўлмаслиги керак, яъни ишқаланувчанлиги 3% дан ошмаслиги керак. Таблетканинг ишқаланишга бўлган қаттиқлигини аниқлаш натижалари 8-жадвалда келтирилган.

Синишга бўлган қаттиқликни аниқлаш.

Таклиф этилган таблеткаларнинг синишга бўлган қаттиқлиги Тошкент фармацевтика институти Дори воситаларини стандартлаш Илмий Марказида мажуд бўлган «ERWEKA» фирмасининг «ТВН-30» русумли асбобида аниқланди. Таблеткаларнинг синишга бўлган қаттиқлик меъёри, қаттиқлик кўрсаткичи орқали ифодаланиб, у қуйидаги тенгламани қониқтириши керак:

$$K = \frac{P}{D * h} \leq 0,06 - 0,1$$

бу ерда K – қаттиқлик кўрсаткичи;

P – синдириш учун сарфланган куч, кг;

D – таблетка диаметри, мм;

h – таблетка баландлиги, мм.

Таблетканинг синишга бўлган қаттиқлигини аниқлаш натижалари 8-жадвалда келтирилган.

Парчаланувчанликни аниқлаш

XI ДФ кўрсатмасига биноан, бу кўрсткич махсус асбоб – идентификатор ёрдамида аниқланади. Парчалануш вақти XI ДФ нинг хусусий мақолаларида кўрсатилган бўлиши керак. Агар бундай кўрсатма бўлмаса, у ҳолда таблеткалар 15 дақиқагача, қобикланганлари эса 30 дақиқагача парчалануши керак. Ичакда эрийдиган таблеткалар 1 соатда 0,1 моль/л хлорид кислотасида эримаслиги, лекин у сув билан ювиб натрий гидрокарбонат эритмасига солинганда (рН 7,5-8), агар хусусий мақолаларда бошқа кўрсатма бўлмаса, бир соат ичида эриб кетиши керак.

Асбобнинг тузилиши. Аниқлаш асбоби йиғма корзинка, суюқлик учун сизими 1 л бўлган идиш, иссиқликни бир меъёردа (37 ± 20 С) бўлишини таъминловчи қурилмалардан иборат бўлиб, корзинкани тик ҳолда 5-6 см юқорига ва пастга қараб, бир дақиқасига 28-32 марта кўтариб туширувчи электромеханик қурилмага уланган бўлади. Йиғма корзинка узунлиги 77,5 мм, ички диаметри 21,5 мм, девор қалинлиги 2 мм бўлган 6 та шиша найчалардан ташкил топган. Найчалар вертикал ҳолатда диаметри 90 мм ва қалинлиги 6 мм бўлган, бир-бири ва диск марказидан бир хил масофада жойлашган диаметри 24 мм бўлган 6 та тешикли, 2 та пластмасса дисклар ёрдамида ушлаб турилади. Пастки дискнинг остки юзасига зангламайдиган пўлатдан тайёрланган, тешиklarининг ўлчами 2 мм бўлган сим тўр ўрнатилади (агар хусусий мақолаларда бошқа кўрсатмалар бўлмаса).

Корзинка 6 та йўналтирувчи пластмасса дисклар билан таъминланган бўлиб, улар шиша найчалар ичига қўйилади. Дискнинг умумий массаси 1,8-2,1 г, диаметри 20 мм, баландлиги 10 мм. Дискларнинг қўлланилиши хусусий мақолаларда айтиб ўтилади.

Аниқлаш учун 18 та таблетка намунаси олинади. Хар бир найчага 1 донадан таблетка жойлаштирилади. Бунда текширишга олинган 6 та

намуна таблеткаларининг ҳаммаси тўла парчаланиши ва тўрдан ўтиб кетиши керак. Агар 1-2 та таблетка талабга жавоб бермаса текширув қолган 12 та таблеткаларда қайтарилади. Олинган 18 та намунадан энг камида 16 таси тўлиқ парчаланиб, тўрдан ўтиб кетиши керак.

Таблеткаларнинг сувда парчаланиш муддати асбобларнинг тузилишига, ишлаш жараёнига, суюқлик миқдорига, хароратга, тебраниш тезлигига боғлиқ бўлади. Таблетканинг парчаланиш вақтини аниқлаш натижалари 8-жадвалда келтирилган.

8-жадвал

Янги таркибли диклофенак натрий қобиқли таблеткаларини сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

Т/р	Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирликлари	Олинган натижалар	
			25 мг	50 мг
1.	Ташқи кўриниши		Оқ рангли, қабарик, четлари бутун ва текис таблетка	
2.	Ўртача оғирлиги ва ундан фарқи	г, %	1,0526 \pm 3,44	1,0522 \pm 4,36
3.	Ишқаланишга бўлган қаттиқлик	%	99,87	99,76
4.	Синишга бўлган қаттиқлик	Н	90,0	90,0
5.	Таблетканинг парчаланиши	Сония	540	560
6.	Таблетканинг баландлигини диаметрига нисбати	%	35,86	35,60

4. Диклофенак натрий қобикли таблеткаларининг миқдорий кўрсаткичларини аниқлаш

Дори модда миқдорини аниқлаш

Таблетка таркибидаги таъсир қилувчи модданинг миқдорини аниқлаш учун камида 20 та таблеткани майдалаб, ундан керакли миқдорда аниқ тортма олинади. Қобикли таблеткаларни текширишда хусусий мақолаларда кўрсатилган таблетка сони олинади. Хусусий мақолаларда махсус кўрсатмалар бўлмаса, таблеткалардаги дори моддаларнинг миқдоридаги четланиш куйидагича бўлиши мумкин:

0,001 г гача бўлганда - $\pm 15\%$;

0,001г дан 0,01 г гача - $\pm 10\%$;

0,01 г дан 0,1 г гача - $\pm 7,5\%$;

0,1 г ва ундан ортиғи - $\pm 5\%$. [52, 53]

100 мг атрофидаги майдаланган таблетка кукуни (50 мг таблеткалар учун) ёки 200 мг (25 мг таблеткалар учун) қобик пардасидан майдалаш давомида тозаланиб, 100 мл ўлчов колбасига солинади ва 50 мл 0,01 М натрий ишқори билан 15 давомида чайқатилади. Эритманинг ҳажми белгисигача эритувчи билан етказилади ва чайқатилади.

Эритма қоғоз фильтр орқали филтрланади (ГОСТ 12026-76), филтратнинг дастлабки 10-15 мл миқдори ташлаб юборилади.

1 мл филтрланган эритма ҳажми 50 мл бўлган ўлчов колбасига ўтказилади ва белгисигача 0,01 М натрий ишқори билан етказилиб, чайқатилади (текширилувчи эритма).

Текширилувчи эритманинг оптик зичлиги спектрофотометрда, 276 ± 2 нм тўлқин узунлигида, қалинлиги 10 мм бўлган кюветада текширилади. Солиштирилувчи эритма сифатида натрий ишқорининг 0,01 М эритмасидан фойдаланилади.

Бир вақтнинг ўзида диклофенак натрий стандарт ишчи эритмасининг ҳам оптик зичлиги худди шу шароитда текширилади.

Битта таблетка таркибидаги диклофенак натрий дори моддасининг миқдори (X) қуйидаги формула ёрдамида ҳисоблаб топилади:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 50 \cdot P \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100}, \text{бу ерда}$$

D_1 – текширилувчи эритманинг оптик зичлиги;

D_0 - диклофенак натрий стандарт ишчи эритмасининг оптик зичлиги;

a_0 - диклофенак натрий стандарт ишчи эритмасини тайёрлаш учун олинган модда миқдори, мг;

a – аниқ тортма, мг;

P - диклофенак натрий стандарт ишчи эритмаси таркибидаги модда миқдори, %;

b – таблетканинг ўртача массаси, мг.

Битта таблетка таркибидаги $C_{14}H_{10}C_{12}NNaO_2$ (диклофенак натрий) миқдори, битта таблеткани ўртача оғирлигини ҳисобга олганда, 25 мг таблеткаларда 23,125 мг дан 26,875 мг гача, 50 мг таблеткаларда эса 46,25 мг дан 53,75 мг гача бўлиши керак.

Изох. Диклофенак натрий стандарт ишчи эритмасини тайёрлаш. 50 мг (аниқ тортма) атрофидаги диклофенак натрийни стандарт намунаси (Брит. Ф., Европ. Ф.) ҳажми 100 мл бўлган ўлчов колбасига ўтказилиб, унга 10 мл 0,1 М натрий ишқори эритмасидан солинадигача ва 5 дақиқа давомида чайқатилади. Сўнг эритмага 40 мл тозаланган сув солиниб, чайқатиш яна 5 дақиқа давом эттирилади. Эритманинг ҳажми 0,01 М натрий ишқори эритмаси билан белгисигача етказилади.

1 мл тайёр эритма ҳажми 50 мл бўлган ўлчов колбасига ўтказилиб, 0,01 М натрий ишқори эритмаси билан белгисигача етказилади ва чайқатилади.

Эритманинг оптик зичлиги спектрофотометрда, 276 ± 2 нм тўлқин узунлигида, калинлиги 10 мм бўлган кюветада текширилади.

Таблетка таркибидаги диклофенак натрий дори моддасини миқдорини аниқлаш натижалари 9-жадвалда келтирилган бўлиб, ундан

кўриниб турибдики, таблетка миқдорий таҳлил бўйича талабга тўлиқ жавоб беради.

9-жадвал

Диклофенак натрий қобикли таблеткаларини миқдорий кўрсаткичларини аниқлаш натижалари ва метрологик тавсифи

Топилган миқдор	X_{cp}	S^2	S	P	DeltaX	DeltaX _{cp}	E_{ps}	$E_{ps\ cp}$
Диклофенак натрий								
0,025	0,2480	0,000021	0,0046	0,05	0,027	0,012	10,8954	4,8725
0,02514								
0,02428								
0,02432								
0,02511								
0,02518								
Диклофенак натрий 0,05								
0,05028	0,4935	0,000076	0,0087	0,05	0,0509	0,0227	10,3171	4,6139
0,04914								
0,04818								
0,04900								
0,05015								

III боб бўйича хулоса.

Янги таркибли диклофенак натрийни қобикли таблеткаларининг таркиби учун тўлдирувчи моддалар тури ва миқдорини танлаш бўйича олиб борилган тажрибалар, микрокристаллик целлюлоза ва лактоза моногидратдан фойдаланиш имкониятлари юқори эканлигини кўрсатди.

Боғловчи модда сифатида эса поливинилпирролидонни тўйинган эритмасидан фойдаланиб тайёрланган масса барча технологик

кўрсаткичлари бўйича бошқа турдаги боғловчи моддалар билан тайёрланган массаларга нисбатан юқори кўрсаткичларни намоён қилган.

Говакловчи модда сифатида танлаб олинган картошка крахмалидан массага нисбатан 6-7% қўшилганида олинган андоза таблеткаларнинг синишга бўлган қаттиқлиги ва парчаланиш вақти потимал натижаларни намоён қилган.

Антифрикцион модда миқдорини белгилашда бу турдаги моддалардан фойдаланиш мумкин бўлган меъёри билан кифояландик. Яъни антифрикцион модда сифатида стеарин кислотасидан таблетканинг ўртача оғирлигига нисбатан 1% миқдоридан фойдаланиш мақсадга мувофиқ деб топилди.

Таблеткаларни қобиқ билан қоплашда, бугунги кунда пуркаш орқали юпқа парда ҳосил қилиб қоплаш энг самарали усул бўлиб, бу усулни амалга ошириш учун ацетилфталил целлюлоза, канақунжут мойи, титан диоксид, тропеолин О лардан иборат таркиб энг мақсадга мувофиқ таркиб ҳисобланади.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, янги таркибли диклофенак таблеткаларини қобиқ билан қоплаш учун айнан пуркаш орқали юпқа парда ҳосил қилиб қоплаш усулидан ва ацетилфталил целлюлоза, канақунжут мойи, титан диоксид, тропеолин О лардан иборат таркибдан фойдаланишни мақсадга мувофиқ деб топилди.

Таблетка анъанавий усулда олинди ва олинган таблеткаларнинг сифат кўрсаткичлари тармоқ стандарти бўйича аниқланди ва барча сифат кўрсаткичлари ижобий деб топилди.

Қўллаш усули ва дозаси. Усул энг бўлиши керак, лекин дори таъсири таъсир қилувчи моддаларнинг миқдори минималдан усулдан фойдаланиш мумкин.

Дори туркибининг ҳар бир дозаси учун 5 та таблеткадан эритмага ўтган миқдор аниқланади. Булар таблетка таркибигаги миқдор 100% деб ҳисобланади. Агир кўрсаткичларга бошқача талаб қилинса...

IV боб. Янги таркиб ва технология бўйича тайёрланган диклофенак натрий қобикли таблеткаларнинг биологик самарадорлигини ўрганиш ва сақланиш муддатларини белгилаш.

1. Таблеткаларнинг биологик самарадорлигини *in vitro* тажрибаларида ўрганиш

Эрувчанликни аниқлаш

Муайян шароитда, маълум вақт ичида қаттиқ дори туридан таъсир қилувчи модданинг эритмага ўтган миқдори таблетканинг эриши дейилади. Таблеткалар эришини аниқлаш учун XI ДФ да келтирилган «Айланадиган кажава» асбобидан фойдаланилади. Асбобнинг асосий ишчи қисми цилиндр шаклидаги диаметри 0,25 мм ли тўр кажава бўлиб, унга текшириладиган таблетка солинади, у хажми 1 л гача бўлган суюқликда, тезлиги ҳар дақиқада 50-200 марта айланади ва $37 \pm 10^\circ\text{C}$ ҳарорат таъминлаб турилади. Бунда асбобнинг ҳеч қайси қисми тебранмаслиги шарт. Эритувчи муҳит сифатида сув ёки хусусий мақолаларда кўрсатилган бошқа эритувчилар (хлорид кислота, рН кўрсаткичи турлича бўлган буфер эритмалар ва х.к.) олинishi мумкин.

Текшириладиган бир дона таблетка кажавага солинади ва у суюқликка туширилади. Бунда кажава идиш тубидан 20 ± 2 мм баландроқ бўлиши керак. Идиш қопқоғини ёпиб, кажава хусусий мақолада кўрсатилган тезликда ёки дақиқасига 100 марта тезликда айлантирилади. Хусусий мақолада кўрсатилган вақтдан ёки 45 дақиқадан сўнг, эритма намунаси олиниб, фильтр қоғози орқали сузилади ва кўрсатилган усул билан таъсир қилувчи модда миқдори аниқланилади.

Қўлланиладиган аналитик усул аниқ бўлиши керак, лекин дори туридаги таъсир қилувчи модданинг миқдори аниқланадиган усулдан бошқача бўлиши мумкин.

Дори турининг ҳар бир серияси учун 5 та таблеткадан эритмага ўтган модда миқдори аниқланади. Бунда таблетка таркибидаги модда 100 % деб қабул қилинади. Агар хусусий мақолаларда бошқача талаб қилинмаган

Топилган яроқлилик муддати 20⁰Сда _____ сутка

Бу бандда келтирилган ҳисобот формасига аналитик маълумотлар (хроматограммалар, спектрлар), биологик тадқиқотлар натижалари, зарурат бўлганида олинган натижаларни тасдиқловчи қўшимча материаллар илова қилиниши зарур.

Дори воситаси яроқлилик муддатини тасдиқлаш учун «тезлаштирилган эскиртириш» усули бўйича ҳисобот белгиланган тартибда ФМ (ВФМ) ёки ФМ га ўзгартириш лойиҳаси билан биргаликда тақдим этилиши лозим.

Таклиф қилинаётган диклофенак натрий таблеткасининг яроқлилик муддати «тезлаштирилган эскиртириш» усули бўйича ўрганилиб, 3 йил деб белгиланди.

IV боб бўйича хулоса.

Таклиф этилган янги таркибли диклофенак натрий қобикли таблеткаларининг биологик самарадорлиги ҳам *in vitro* ҳам *in vivo* тажрибаларида ўрганилди.

In vitro тажрибаларининг кўрсатишича, таклиф қилинган янги таркибли диклофенак натрий қобикли таблеткалари таркибидан биофаол моддани ажралиб чиқиши амалиётда мавжуд бўлган, Украинанинг «Красная звезда» Химфармзавод ОАЖ 0,05 г таблеткалари ва Россиянинг «Синтез» ОАЖ томонидан ишлаб чиқарилаётган диклофенак натрийнинг 0,025 г таблеткаларига нисбатан анча юқори натижаларни намоён қилган.

Таклиф қилинаётган диклофенак натрий таблеткасининг яроқлилик муддати «тезлаштирилган эскиртириш» усули бўйича ўрганилиб, 3 йил деб белгиланди.

Фойдаланиш Умумий хулосалар АР РЎЙХАТИ

1. Статистик таҳлил натижалари ностероид яллиғланишга қарши ишлатиладиган дори воситаларидан диклофенак натрийни фармацевтика бозорида тутган ўрни ниҳоятда юқори эканлигини кўрсатди. Натижада ундан суртма дори шаклининг янги таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш ва маҳаллий фармацевтика ишлаб чиқариш корхонасига амалиётига татбиқ этиш мақсадга мувофиқ деб топилди. *Pharmacopoeia - Sainte-Ruffin, 1997.*

2. Янги таркибни танлашда ишлаб чиқаришда мавжуд бўлган диклофенак натрий асосидаги таблеткаларнинг таркиби ўрганилиб, ички имкониятларни ҳисобга олган ҳолда ёрдамчи моддалар тури ва миқдори илмий асосланган ҳолда белгиланди. *United States Pharmacopoeia, The National Form.*

3. Янги таркиб бўйича таблетканинг тайёрланиш технологияси ишлаб чиқилди. Тайёр маҳсулотнинг сифат кўрсаткичлари амалдаги "Дори воситаларининг сифат стандартлари" Тст 42 / Уз 2002 асосида стандартланди. *Pharmacopoeia - Sainte-Ruffin, 1997.*

4. Янги таркиб бўйича тайёрланган диклофенак натрий таблеткасининг биологик самарадорлиги унинг яллиғланишга қарши таъсири орқали амалда мавжуд бўлган диклофенак натрий асосидаги таблеткаларга қиёсан ўрганилди. *compositions with the use of the same / Skin.*

5. Тайёр маҳсулотнинг сақланиш муддати "тезлаштирилган" усулда аниқланди ва у ҳозирча 3 йил деб белгиланди.

9. Государственный фармакологический СССР. Одинадцатое издание. Выпуск 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. Москва. «Медицина», 1990. 400 с.

10. НД-42 4810 - 95 Диклофенак натрия. Субстанция. Фирма - производитель - Ниллобо Смирн, Китай / Фармакопейный Государственный комитет. - М., 1995. - 3 с.

11. НД-42 7572 - 97 Диклофенак натрия. Субстанция. Фирма - производитель - Чешо Ибериа, Испания / Фармакопейный Государственный комитет. - М., 1997. - 3 с.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

Норматив-ҳуқуқий ҳужжатлар:

1. Diclofenac Diethylamine //British Pharmacopoeia. Monographs: Medicinal and Pharmaceutical Substances.- London, 2007.r Vol.I,II.-3с.,
2. Diclofenac Potassium //British Pharmacopoeia. Monographs: Medicinal and Pharmaceutical Substances. London,2007.-Vol.I,II.-3с.
3. Diclofenac Sodium //European Pharmacopoeia.-Sainte-Ruffin, 1997.-P.1487.
4. Diclofenac Sodium //The Pharmacopoeia of Yapan.-Tweefth edition (English version).-Yapan, 1991.-P.258.
5. Diclofenac Sodium //The Uniated States Pharmacopeia. The National Formulary. USP XXIV. Twinbrook Parkway, Rockvill M.D., 2000.-P.546.
6. Patent EP0450123, A61K31/195. Pharmaceutical composition for topical administration containing diclofenac-sodium / Sagitta Arzneimittel GMBH (DE); publ. 09.10.1991.
7. Patent US5374661, A01N25/00. Composition and method for transdermal delivery of diclofenac / Betlach II Charles J.; publ. 20.12.1994.
8. Patent US6054484, A61K031/195. Transparent aqueous solution of diclofenac sodium and medicinal compositions with the use of the same / Sekine, et al.; publ. 24.04.2000.
9. Государственная фармакопея СССР. Одинацатое издание. Выпуск 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё. Москва. «Медицина». 1990. 400 с.
10. НД 42 4810 - 95 Диклофенак натрия. Субстанция. Фирма - производитель : Ниньбо Смарт, Китай / Фармакопейный Государственный комитет. - М., 1995. - 8 с.
11. НД 42 7572 - 97 Диклофенак натрия. Субстанция. Фирма - производитель : Чемо Иберика, Испания / Фармакопейный Государственный комитет. - М., 1997. - 4 с.

12. Патент 2333488 (РФ) А.Е.Михайловна (RU), И.Е.Анатольевна (RU), С.И. Петрович (RU). Способ количественного определения диклофенака натрия. Оpubл. 10.09.2008

13. Патент 2424793 (РФ) М.Штефан (CH), Р.Изабелла (FR), Ш.Александр Марк (US), С.Грег (US), С.Г. Мюррей (FR). Фармацевтическая композиция, включающая диклофенак. Оpubл. 27.07.2011

14. Патент 2432160 (РФ) Р. Джорджо (IT), Р. Альберто (IT), М.Андреас (DE). Составы, содержащие диклофенак, и способы их применения. Оpubл. 27.10.2011

15. Продукция медицинской и микробиологической промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения. Отраслевой стандарт. Tst 19-02: 2003. 73 с.

16. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. Отраслевой стандарт. Tst 42-01:2002. 54 с.

17. Яхши ишлаб чиқариш амалиёти қоидалари (GMP). Тармоқ стандарти Tst 19-01:2003. 60 бет.

Дарслик ва ўқув қўлланмалар:

18. Application of gas chromatography-hybrid chemical ionization mass spectrometry to the analysis of diclofenac in wastewater samples // J. Chromatogr A. 1133(1-2).

19. Dowling G., Gallo P., Fabbrocino S., Serpe L., Regan L. Determination of ibuprofen, ketoprofen, diclofenac and phenylbutazone in bovine milk by gas chromatography-tandem mass spectrometry // Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 25(12):

20. Galmier M.J., Bouchon B., Madelmont J.C., Mercier F., Pilotaz F., Lartigue C. Identification of degradation products of diclofenac by electrospray ion trap mass spectrometry // J. Pharm Biomed Anal. 38(4)

21. Krzek J., Starek M. Densitometric determination of diclofenac, 1-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one and indolin-2-one in pharmaceutical preparations and model solutions // *J. Pharm Biomed Anal.* – P. 43.
22. Lala LG, D'Mello PM, Naik SR. HPTLC determination of diclofenac sodium from serum. *J Pharm Biomed Anal.* 29(3)
23. Mayer B.X., Namiranian K., Dehghanyar P., Stroh R., Mascher H., Müller M. Comparison of UV and tandem mass spectrometric detection for the high-performance liquid chromatographic determination of diclofenac in microdialysis samples. *J Pharm Biomed Anal.* 33(4).
24. Карманова Т.М. Совершенствование методов стандартизации и оценки качества лекарственных средств группы НПВС (на примере диклофенака натрия) : Автореф. дис. . канд. фарм. наук: 15.00.02. - М., 2005.-23 с.
25. Каталог технологического оборудования химико-фармацевтической промышленности. Учебное пособие для студентов дневной и заочной формы обучения специальности «Технология фармацевтических препаратов». Винница. НОВА КНИГА, 2010. 266 С.
26. Король Л.А. Технология и исследование лекарственных форм ортофена эффективного отечественного нестероидного противовоспалительного средства : Автореф. дис. . канд. фарм. наук: 15.00.01.-М., 1989.-24 с.
27. Кузнецов А.П. Обоснование состава и стандартизация ректальных лекарственных препаратов, содержащих диклофенак и глюкозамина гидрохлорид : Автореф. дис. . канд. фарм. наук: 15.00.01. - Пятигорск, 2005. 23 с.
28. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Том 1 и 2. Ташкент. Абу Али Ибн Сино. 1998.
29. Промышленная технология лекарств /Под ред. Проф. В.И. Чуешова. Том 2. Харьков. 2002. 398 с.

30. Теоритические основы технологии лекарственных средств. Учебное пособие. Береговых В.В., Сапожникова Э.А., Джалилов Х.К. и др. Ташкент 2011. 244 с.

31. Фармацевтическая технология (Под.ред.проф. В.И.Погорелова). Ростов на Дону. 2002. а) Синев Д.Н., Гуревич И.Я. Технология и анализ лекарств. М. Медицина. 2001. 466-479 с.

Илмий журналлардаги мақолалар:

32. Agüera, A. Application of gas chromatography hybrid chemical ionization mass spectrometry to the analysis of diclofenac in wastewater samples / A. Agüera, M. Mezcuá, F. Mocholi // Journal of Chromatography A. - 2006. - Vol. 1133. - P. 287-292.

33. Kriwet, K. Binary diclofenac diethylamine water systems: micelles, vesicles and lyotropic liquid crystals /K. Kriwet, C.C. Miiller-Goymann// Eur. J. Pharm. Biopharm.-1993.-Vol.39.-P.234-23 8.

34. Pérez-Estrada L.A., Malato S., Gernjak W., Agüera A., Thurman E.M., Ferrer I., Fernández-Alba A.R. Photo-fenton degradation of diclofenac: identification of main intermediates and degradation pathway // J. Environ Sci Technol. 39(21).

35. Sebok A., Vasanits-Zsigrai A., Palkó G., Záray G., Molnár-Perl I. Identification and quantification of ibuprofen, naproxen, ketoprofen and diclofenac present in waste-waters, as their trimethylsilyl derivatives, by gas chromatography mass spectrometry // J. Talanta. 76(3)

36. Sebok A., Vasanits-Zsigrai A., Palkó G., Záray G., Molnár-Perl I. Identification and quantification of ibuprofen, naproxen, ketoprofen and diclofenac present in waste-waters, as their trimethylsilyl derivatives, by gas chromatography mass spectrometry // J. Talanta. 76(3)

37. Shimde, V.L. Simultaneous determination of paracetamol and diclofenac sodium in pharmaceutical preparations by quantitative / V.L. Shimde, N.M. Tendolkar, B.S. Desai // TLC. J. Planar Chromatogr. 1994. - Vol. 7. - P.50-53.

38. Yu Z., Peldszus S., Huck P.M. Identification and quantification of ibuprofen, naproxen, ketoprofen and diclofenac present in waste-waters, as their trimethylsilyl derivatives, by gas chromatography mass spectrometry // J. Talanta, 76(3):

39. Абдужалилова Х.Д., Таджиева А.Д., Турсунова М. Антигелмент таъсирли таблетка технологияси ва сифат назорати. Farmatsevtika jurnali 2012 №2. 56-59 б.

40. Азизова М.А., Джалилов Х.К., Сагдуллаев Ш.Ш., Тураходжаев М.Т. Изучение технологических свойств субстанции эризимозида Фармацевтический журнал 2010 №3. 55-58 с.

41. Алимова М.Н. Аҳолини сифатли дори воситалари билан таъминлашнинг аҳволи: муаммолар ва ечимлар // Farmatsevtika jurnali. - Тошкент, - 2011. - №4. - С. 9-12.

42. Арзамасцев А. П., Садчикова Н. П., Лутцева Т. Ю. Сравнительная оценка уровня требований к испытанию «растворение» // Химико-фармацевтический журнал. 2003. - Т. 37, N 1. - С. 39 - 45.

43. Ариыстанов Ж.М. Инновационный тип развития фармацевтических организаций и предприятий // Kimyo va farmatsiya. - Тошкент, - 2002. - №3. - С. 24-27.

44. Багирова В. Л., Демина Н. Б., Девяткина И. А. и др. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов // Фарматека. 1998. - N 6. - С. 34 - 36.

45. Бадочкин В.В. Вольтарен как эталон НПВП в современной ревматологии // Рус. мед. журн. Т. 15, № 5. - 2007. - С. 335-339.

46. Бердикулова Г.П., Файзуллаева Н.С. Майдаланган ўйсмилик хом ашёсини технологик хоссаларини ўрганиш. Farmatsevtika jurnali 2010 №2. 55-55.

Farmatsevtika jurnali 2012 №3. 67-70 б.

47. Ботирова З.Б.Аҳолини сифатли дори воситалари билан таъминлаш – ижтимоий ҳимоянинг муҳим омили // *Farmatsevtika jurnali*. – Тошкент, - 2011. - №4. - С. 4-9.
48. Быков В. А., Демина Н. Б., Кеменова В. А., Великая Е. В., Чулюков О. Г. Изучение влияния различных факторов на высвобождение лекарственных веществ из матричных таблеток // *Химико-фармацевтический журнал*. 2005. -Т.39, N 5.-С. 40-45.
49. Ваталёв А.А., Киреева А.В.и др. Хроматография и спектроскопия при анализе кеторолака и диклофенака в биологических жидкостях. // *Судеб.-мед.экспертиза*. –№1. – Б.41-44.
50. Гильдеева Г.Н., Плетень Б.А.и др. Тест “Растворение”: Сравнение воспроизведенных лекарственных средств группы НПВС. // *Фармация* № 8. - С. 13-15.
51. Емшанова С.В., Садчикова Н.П., Зуев А. П. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ // *Химико-фармацевтический журнал*. 2007. - Т. 41, N 1. - С. 41 - 49.
52. Кормош Ж.А., Гунька И.П., Базель Я.Р.. Ион-селективный сенсор для определения диклофенака в фармпрепаратах. // *Химико-фармацевтический журнал*, Том 43, №7. –С.54-56.
53. Жалилов Х.К. Дори воситалари муомиласининг бугунги кундаги ҳолати ва истиқболлари // *Farmatsevtika jurnali*. – Тошкент, - 2011. - №4. - С. 12-17.
54. Жердев В. П., Колыванова Г. Б., Литвин А. А. Корреляция «in vitro-in vivo»: может ли тест «растворение» заменить исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов // *Фарматека*. 2003. - N 3. - С. 109-111.
55. Зияев Ш.З., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х., Комилов Х.М. Разработка состава и технологии растительного препарата “Трибуленил” // *Farmatsevtika jurnali* 2012 №3. 67-70 б.

56. Зияев Ш.З., Юнусова Х.М., Камилов Х.М., Зуфарова З.Х. Изучение влагосорбционных свойств сухого экстракта «Трибулепил» Фармацевтический журнал 2011 №3. 47-50 с.

57. Зухритдинов Ж.К., Махмуджонова К.С. Аскофитабальт таблетка технологиясига ўзига хос ёндашув. Farmatsevtika jurnali 2012 №2. 48-50 б.

58. Ибрагимова М.Я. Нормативное регулирование рекламы лекарственных средств в Республике Узбекистан // Фармацевтический журнал. – Ташкент, - 2011. - №4. - С.29-32. – С. 94-97.

59. Казаринов Н. А., Штейнгард М. В., Полинева Л. А., Слипченко Г. Д. и др. Твёрдые лекарственные формы: итоги и перспективы разработок технологических лабораторий ГНЦЛС // Фармаком. 2005. - N 2/3. - С. 18-25.

60. Казаринов Н. А., Штейнгард М. В., Скакун Н. Н. Итоги и перспективы развития производства твердых лекарственных средств // Фармаком. -1999. N 3/4. - С. 47-52.

61. Қамбаров Х.Ж., Азизов У.М., Усуббаев А.М. “Sharq tabibi” таблетка дори тури технологиясини ишлаб чиқиш. Farmatsevtika jurnali 2012 №4. 56-59 б.

62. Кариева Ё.С., Юнусова Х.М. Определение биоэквивалентности таблетированных лекарственных форм мелоксикама с использованием теста «растворение» Фармацевтический журнал 2009 №2. 62-64 с.

63. Карманова Т.М. и др. Сравнительная оценка уровня требований к качеству диклофенака натрия / Т.М. Карманова, Е.Л. Ковалева, Н.П. Садчикова, В.Л. Багирова // Фармация. - № 1. - С. 13-15.

64. Кузнецов А. В. Разработка метода оптимизации выбора вспомогательных веществ при таблетировании прямым прессованием. // Фармация. 2002. - N 5. - С. 21-25.

65. Кузнецов А. П. Валидация методик количественного определения ортофена в мягких лекарственных формах // Разработка, №3. 40-42

исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов. Пятигорск, 2004. - Вып. 59. - С. 190-192.

66. Кукес В.Г. и др. Проникновение ортофена через биологические мембраны / В.Г. Кукес, Л.В. Мурашкина, В.И. Волченко, М.В. Журавлёва // Хим.-фарм. журнал. 1991. - № 12. - С. 77-79.

67. Мавлянов И.Р. Нестероидные противовоспалительные средства: механизм действия, поиски новых эффективных и безопасных препаратов // Медицинский журнал Узбекистана, №1. - С. 94-97.

68. Мавлянов И.Р., С.Р.Усмонова-Кодирова. Баъзи ностероид яллиғланишга қарши дори воситаларининг меъда монооксигеназ тизимида таъсири. // Фармацевтика журнали. №2. - Б.44-48.

69. Мавлянов И.Р., Г.П.Акбаров и др. Нестероидные противовоспалительные средства и поражение почек у больных ревматоидным артритом (по данным ретроспективного анализа) // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси, №4, -С.35-48.

70. Максудова Ф.Х., Хайдаров В.Р. Диклофенак натрий субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш. O'zbekiston farmatsevtik xabarnomasi. 2011 №4. 15-17 б.

71. Максудова Ф.Х., Хайдаров В.Р., Назаров Э.А. Ўзбекистон фармацевтика бозорида диклофенак натрий асосидаги дори воситаларининг тутган ўрни. Farmatsevtika jurnali 2011 №3. 7-11 б.

72. Мамасолиева Ш.А., Худойбердиев М., Камилов Х.М. Разработка состава и получения таблеток асфинол Фармацевтический журнал 2009 №3. 30-32 с.

73. Мамасолиева Ш.А., Худойбердиев М., Камилов Х.М. Асфинол таблеткасининг биосамарадорлигини in vitro тажрибаларида аниқлаш. Farmatsevtika jurnali 2009 №2. 60-62.

74. Махмуджонова К.С., Умарова Ф.А. Махаллий хом ашёлардан табиий ёрдамчи мода олиш бўйича изланишлар. Farmatsevtika jurnali 2009 №3. 40-42

75. Махмуджонова К.С., Умарова Ф.А. Махаллий хом ашёлардан табиий ёрдамчи моддалар олиш бўйича изланишлар (3-хабар. Шолғом асосида ёрдамчи моддалар мажмуасини олиш) *Farmatsevtika jurnali* 2010 №1. 52-55.
76. Махмуджонова К.С., Умарова Ф.А. Махаллий хом ашёлардан табиий ёрдамчи модда олиш бўйича изланишлар. 2-хабар. Шолғом иштирокида ёрдамчи моддалар мажмуасини олиш. *Farmatsevtika jurnali* 2009 №4. 44-45.
77. Миролимов М.М. Ибн Синонинг “Дори миждоз”- назарияси асосида дори ишлаб чиқаришнинг истиқболлари // *Farmatsevtika jurnali*. - Тошкент, - 2005. - №4. - С. 24-26.
78. Миролимов М.М. Биофармация асослари ва Ибн Синонинг “Дори миждози” – назарияси // *Farmatsevtika jurnali*. –Тошкент, - 2010. - №1. - С. 12-16.
79. Муравьев Ю.В., Осипова Е.В.и др. Токсическое повреждение печени диклофенаком натрия. // *Клиническая фармакология и терапия*. №11. – С.94-96.
80. Мухитдинов С.А., Юнусходжаев А.Н. Технология таблеток покрытых оболочкой на основе цинка глюконата. *Фармацевтический журнал* 2010 №2. 57-60 с.
81. Насыбуллина Н.М. Нестероидные противовоспалительные препараты и их лекарственные формы // *Химико-фармацевтический журнал*. 1999. - № 2. -С.30-35.
82. Олюнин Ю.А. Вольтарен в современной фармакотерапии // *Рус.-мед. журнал*. 2007. - Т. 15, № 8. - С. 657-662.
83. Пазилбекова З.Т., Махмуджонова К.С. Анжабор таблеткасининг биосамарадорлигини in vitro усулида аниқлаш. *Farmatsevtika jurnali* 2012 №4. 50-52 б.

84. Пазилбекова З.Т., Махмуджонова К.С., Фуломов А.К. Анжабор курук экстракти аосисда таблетка технологиясини ишлаб чиқиш. *Farmatsevtika jurnali* 2012 №2. 53-55 б.

85. Сравнительная оценка уровня требований к качеству диклофенака натрия /Т.М.Карманова и др. //Фармация.-2002.-Т.51, № 1.-С. 13-16.

86. Усуббаев М.У., Рахимова Г.Р., Усуббаев А.М., Маманазарова М. Шамоллашга қарши ишлатиладиган таблетка технологияси. *Farmatsevtika jurnali* 2011 №3. 50-52 б.

87. Ўзбекистон Республикаси Вазирлар маҳкамасининг “Фармацевтика фаолиятини лицензиялаш тартибини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарори // *Farmatsevtika jurnali*. – Тошкент, - 2010. - №3. - С. 3.

88. Ўзбекистон Республикасининг қонуни. “Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисида”ги Ўзбекистон Республикаси қонунига ўзгартириш ва қўшимчалар киритиш ҳақида // *Farmatsevtika jurnali*. – Тошкент, - 2009. - №3. - С. 4.

89. Хамдамов М.М., Назаров Э.А., Усуббаев А.М., Усуббаев М.У. Декспантенолдан таблетка дори турини ишлаб чиқаришдаги изланишлар (хабарнома 1). *Farmatsevtika jurnali* 2012 №1. 62-64 б.

90. Хамдамов М.М., Усуббаев А.М., Назаров Э.А., Усуббаев М.У. Декспантенол таблеткасини таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш (Хабарнома-2) *Farmatsevtika jurnali* 2012 №3. 65-66 б.

91. Шарипов А.Т., Хайдаров В.Р., Аминов С.Н. Адсобцион усулда тозаланган олтингугутнинг технологик хоссалари. *Farmatsevtika jurnali* 2009 №4. 46-49

92. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х., Комилов Х.М., Муллажонова М.Т. Исследование в области подбора оптимального состава и технологии таблеток «Мелифлос». *Фармацевтический журнал* 2011 №4. 49-52 с.

93. Шарипова С.Т., Юнусова Х.М., Комилов Х.М., Муллажонова М.Т. Результаты изучения качественных и количественных показателей рекомендуемых таблеток «Мелифлос». Фармацевтический вестник Узбекистана. 2011. №4. 13-14 с.
94. Шодиев Қ.Қ. Ўзбекистон Республикаси фармацевтика саноатининг ривожланиши // Farmatsevtika jurnali. - Тошкент, - 2004. - №1. - С. 5-7.
95. Юнусходжаев А.Н. Фармацевтический сектор Узбекистана. Состояние и перспективы // Фармацевтический журнал. – Ташкент, - 2011. - №1. - С.3-6.
96. Юнусходжаева Х.Г., Туреева Г.М. Разработка оптимального состава таблеток кардиотоник. Фармацевтический журнал 2013 №1. 46-49 с.
97. Юнусхўжаев А.Н. Фармацевтик илмий фаолият ва таълим масалалари // Farmatsevtika jurnali. - Тошкент, - 2004. - №1. - С. 7-9.
98. Юнусхўжаев А.Н., Зайнутдинов Х.С. Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисидаги қонун ҳужжатларини такомиллаштириш: муаммолар ва уларнинг ечимлари // Farmatsevtika jurnali. – Тошкент, - 2011. - №4. - С. 17-22.
99. Яцюк А. Н., Ведмеденко Ю. В., Штейгарт М. В. Исследование критических параметров промышленной технологии получения многокомпонентного анальгетического препарата // Фармаком. 2001. -N4. - С. 1-4.

Иловалар

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИКНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**



**ПРОФЕССОР МАННОН АЗИЗОВИЧ АЗИЗОВ ТАВАЛЛУДИНИНГ
100 ЙИЛЛИГИГА БАҒИШЛАНГАН ТАЛАБАЛАР ИЛМИЙ
ЖАМИЯТИНИНГ АНЪАНАВИЙ 70-ИЛМИЙ АНЖУМАН**

МАТЕРИАЛЛАРИ



**24-25 май, 2013 йил
Тошкент, Ўзбекистон**

ЯНГИ ТАРКИБЛИ ДИКЛОФЕНАК НАТРИЙ ТАБЛЕТКАСИНИНГ СИФАТ КЎРСАТКИЧЛАРИ

Ш.Шомуротов – 2 курс магистратура талабаси
Тошкент фармацевтика институти, Тошкент ш.
Дори воситаларининг sanoat технологияси кафедраси
Илмий раҳбар: доц. В.Р.Хайдаров

Илмий ишнинг долзарблиги: Ностероид яллиғланишга қарши ишлатиладиган дори моддаларидан дори воситаларини ишлаб чиқариш, айниқса юқори сифат даражасига эга бўган, ичиш учун муъжалланган дори тури - таблетканинги янги таркиби ва технологиясини маълумотга жорий этиш, ҳозирги фармацевтик технологиянинг олдида турган долзарб масалалардан биридир.

Ишнинг мақсади: янги таркиб ва технология бўйича таклиф этилган қобикли диклофенак натрий таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш.

Тадқиқот услуби ва материаллари: Танланган муътадил таркиб ва технология бўйича таблетканинги сифат кўрсаткичлари МХлар талабалари асосида текширилди. Таблетканинги ташқи кўриниши қуролланмаган кўз билан, 20 донга таблетканинги ташқи кўринишини баҳолаш билан белгиланди. Ўртача оғирлиги ва ундан фарқи. Бунинг учун 20 та таблетка олиниб, уларнинг биргаликдаги оғирлиги аналитик тарозида тортилди ва олинган натижа 20 га бўлиниб битта таблетканинги ўртача оғирлиги аниқланди. Кейин ҳар битта таблетканинги оғирлиги алоҳида алоҳида аналитик тарозида тортилиб, олинган 20 та натижанинги орасидан энг катта ва энг кичик натижалар танлаб олинди. Танлаб олинган натижаларни битта таблетканинги ўртача оғирлиги нисбатан % миқдори ҳисобланди ва олинган ҳар икки натижа 100 дан айрилиб, четланишининг энг катта ва энг кичик қийматлари ҳисобланди. Олинган натижалар қўшилиб икки бўлинди ва "+" ва "-" қийматлар топилди. Таблетканинги ишқаланишга бўлган қаттиқлигини аниқлаш. Бунинг учун Х! ДФ да келтирилган 545 Р-АК-8 маркали "айланадиган дўмбира" асбобидан фойдаланилди. Асбобнинг ишчи қисмига олдиндан аналитик тарозида тортиб олинган 20 донга таблетка солиниб, асбоб 5 дақиқа давомида ҳаракатга келтирилди ва белгиланган вақт ўтгандан сўнг таблеткалар асбобдан олиниб, чанглардан тозаланди ва уларнинг оғирлиги яна аналитик тарозида тортилиб аниқланди. Таблеткаларнинг бошланғич оғирлигига нисбатан кейинги оғирлигининг фоиз миқдори ҳисобланди. Таблетканинги синишга бўлган қаттиқлигини аниқлаш. Бунинг учун ТДТ кафедрасининг ходимлари томонидан таклиф этилган асбобдан фойдаланилди. Асбобнинг ишчи қисмига битта таблетка ўрнатилиб, унга то у синиб кетгунга қадар маълум оғирликдаги куч берилди. Оғирлик кучи Ньютонга ўтказилди. Таблетканинги парчаланишини аниқлаш. Парчаланишни аниқлашда ҳам Х! ДФ да келтирилган усулдан фойдаланилди. Бу усул бўйича махсус 545-Р-АК-1 маркали асбоб "идентификатор" деб номланиб, асбобнинг йиғма қорзинкасига 6 та таблетка ўрнатилди ва қорзинка сизими 1 л, ҳарорати +37 С бўлган тозаланган сувга туширилиб, электр тармоғига уланди. Бу вақт секундомер орқали вақт белгилаб олинди, таблеткалар тўлиқ парчаланиб, қорзинанинги тўридан ўтиб кетгандан сўнг, кетган вақт яна белгилаб олинди. Баландлигини диаметрига нисбати штангенциркуль ёрдамида аниқланди.

Натижалар: Таблеткалар оқ рангли, цилиндрсимон, четлари бутун, қирралари текис, бир хил кўринишга эга. Таблетканинги ўртача оғирлиги 1,05 г ни ташкил этган ҳолда ўртача оғирликдан четланиш +4,4% ни ташкил этган ҳолда, ишқаланишга бўлган қаттиқлиги 98,8% ни синишга бўлган қаттиқлик 100 Нга, парчаланиш 646 сонияни таблетка баландлиги диаметрига нисбати эса 34,8% ни ташкил этган.

Хулосалар: таклиф этилган янги таркибдаги диклофенак натрий қобикли таблеткалари барча сифат кўрсаткичлари бўйича МХ талабларига тўлиқ жавоб беради. Бу эса ўз навбатида танлаб олинган таркиб ва технологияни мақсадга мувофиқлигидан далолат беради.

ДИКЛОФЕНАК НАТРИЙ СУБСТАНЦИЯСИНИНГ ГИГРОСКОПИКЛИГИНИ ЎРГАНИШ

Ш.Шомуротов – 2 курс магистратура талабаси
Тошкент фармацевтика институти, Тошкент ш.
Дори воситаларининг саноат технологияси кафедраси
Илмий раҳбар: доц. В.Р.Хайдаров

Илмий ишнинг долзарблиги: Ностероид яллиғланишга қарши ишлатишга мўлжалланган диклофенак натрийдан тайёрланган дори шакллари (таблеткалар, капсулалар, шамчалар, суртмалар ва инъекцион эритмалар) Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорида тутган ўрни жуда юқори (йилига икки юз миллион АҚШ доллори). Бундан келиб чиққан ҳолда диклофенак натрийдан таблетка тайёрлаш учун бу дори шаклини таркиби ва технологиясини қайта кўриб чиқиб, такомиллаштириб, маҳаллий ишлаб чиқаришга татбиқ қилиш ички бозорни маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчи корхоналар маҳсулотлари эвазига қондириш масаласини хал қилишда муҳим аҳамият касб этади.

Ишнинг мақсади: дори моддаларини нам тортиш хоссасини ўрганиш катта амалий аҳамиятга эга, хусусан бу кўрсаткич таблетка дори тури технологиясини ишлаб чиқиш ва такомиллаштиришда муҳим аҳамият касб этади. Нам тортиш хоссаси юқори бўлган фаол субстанциялардан олинган прессланадиган массаларни адгезион хоссаси юқори бўлади, бу эса массанинг сочилувчанлигига, таблеткани қолипдан итариб чиқариш кучига салбий таъсир кўрсатади ҳамда таблетка ташки кўриниши ва парчаланиши бўйича кўпинча талаб даражасида бўлмайди. Лекин шунинг ҳам таъкидлаб ўтиш лозимки, нам тортиш хоссаси деярли бўлмаган массалардан таблетка олиш учун юқори босим талаб этилади, таблеткани четлари уваланиб кетиб, каттиклиги бўйича талаб даражасида бўлмайди, чунки массадаги мўътадил колдик намлик заррачалар аро кўприкча вазифасини бажаради. Босим остида заррачаларнинг бир-бирига нисбатан силжиши осонлашади ва молекулалар аро куч таъсирида таблетка ҳосил бўлади.

Тадқиқот услуби ва материаллари: текширилаётган қуқунларнинг нам тотиш хоссалари С.А.Носовицкая ва унинг муаллифдошлари таклиф этган усулга мувофиқ аниқланди. Бунинг учун 4 та эксикаторлар олиниб, 1-эксикаторга натрий бромиднинг тўйинган эритмаси, 2-эксикаторга рух сульфатнинг тўйинган эритмаси, 3-эксикаторга рух хлориднинг тўйинган эритмаси, 4-эксикаторга эса тозаланган сув жойлаштирилади. Бунда эксикаторларда тегишли равишда 58, 79, 90 ва 100% нисбий намликка эга бўлган муҳитлар ҳосил бўлади. Ҳар бир алоҳида эксикаторда жойлашган қуқун томонидан сорбцияланган намликнинг миқдори ҳар 24 соатдан сўнг 7 кун давомида аниқланди

Натижалар: ҳар хил нисбий намликларда сақланган субстанцияларнинг нам тортиш хоссаси, эксикаторлардаги нисбий намликларнинг миқдорига қараб ортиб борган. Яъни 58% нисбий намликда сақланган диклофенак натрий субстанциясининг нам тортиш кинетикаси 3 кунда 12,4% ни ташкил этган бўлса, 12 кунда бу кўрсаткич 36,4% ни, 79% нисбий намликда сақланган субстанциянинг нам ютиш кўрсаткичи 3 кунда 18,5% ни ташкил этган бўлса, 12 кунда 37,8% ни ташкил этган. Шунингдек, 90% нисбий намлик сақлаган эксикаторга жойлаштирилган субстанция 3 кунда 26,6% намликни ютган бўлса, 12 кунда 38,9% намликни, ва нихоят 100% нисбий намлик сақлаган шароитда сақланган диклофенак натрий субстанцияси 3 кунда 38,8% намлик ютган бўлса, 12 кунда 40,1% намликни ютган. Хулоса қилиб айтадиган бўлсак, диклофенак натрий субстанцияси 40,1% гача намликни ютиши мумкин экан. Бу унинг юқори гигроскопик модда эканлигини кўрсатади.

Хулосалар: Бундай юқорий гигроскопик хоссани намоён этган моддалар таблетка ишлаб чиқариш амалиётида бир қанча ноқулайликларни келтириб чиқаради. Бу ноқулайликларни олдини олиш учун таблетка тарки учун танланадиган ёрдамчи моддалар тури ва миқдорини тўғри танлаш лозим бўлади.

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ САНОАТ ТЕХНОЛОГИЯСИ КАФЕДРАСИ

2013 йил 16 майдаги 17-сонли мажлис

баёнидан кўчирма

Қатнашдилар: каф. мудир в/б, доц. Хайдаров В.Р., проф. Х.М.Юнусова, доцентлар Таджиева А.Д, Усуббаев А.М., катта ўқитувчи Зуфарова З.Х, Рахимова О.Р, ассистентлар Рахимова Г.Р, Шарипова С.Т, Абдиджалилова З.Х, Шодиева Н.Б., Маматмусаева Н.Э.

Кун тартиби: 2011-2013 ўқув йили магистри Шомуротов Ш.нинг "Диклофенак натрий қобикли таблеткаларининг янги таркиби ва технологияси" мавзуси асосида магистрлик диссертациясининг кафедрада химоя олди муҳокамаси.

Эшитилди: Магистр Шомуротов Ш.сўзга чиқиб, "Диклофенак натрий қобикли таблеткаларининг янги таркиби ва технологияси" мавзуси бўйича маърузасини ўқиб эшиттирди ва кафедра профессор ўқитувчилари томонидан қуйидаги саволлар берилди:

Савол: проф.Юнусова Х.М.

1.Қайси усулда қобик билан қопладиз?

Жавоб: пуркаш усулида

2. Республикамизда қобик билан қопланган таблетка ишлаб чиқарадиган корхона борми?

Жавоб йўқ

Савол: доц.Усуббаев А.М

3.Россиядан келтириладиган Ортофен билан нима фарқи бор?

Жавоб йўқ

Савол: асс.Маматмусаева Н.Э.

4.Таблеткани оғирлиги қобиклангандан кейин неча %га ортди?

Жавоб йўқ

Савол: доц.Таджиева О.Ж

5.Таблеткани ташқи кўринишида қобикланган таблетка билан қобикланмаган таблетка орасида фарқ бўладими, сизни жадвалларизда қобикланмаган таблетканинг ташқи кўриниши ёзилган.

Жавоб йўқ

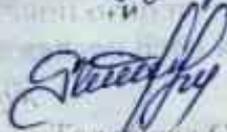
Қарор қилинди: Магистр Шомуротов Ш. нинг магистрлик диссертацияси химояга тавсия этилсин.

Мажлис раиси, каф.мудир в/б,
ф.ф.н. доц.



В.Р.Хайдаров

Котиба



Н.Б.Шодиева

III боб. Диклофенак натрий қобикли таблеткаларининг янги таркиби, технологияси ва сифатини баҳолаш.

1. Диклофенак натрий қобикли таблеткаларининг янги таркиби учун ёрдамчи моддалар тури ва миқдорини танлаш

Таблетка таркиби ёрдамчи моддалар тури ва миқдорини танлаш учун амалда ишлаб чиқаришда мавжуд бўлган диклофенак натрий таблеткаларининг таркибларини ўргандик. Жумладан, Украинанинг “Красная звезда” Химфармзавод ОАЖ 0,05 г таблеткалари ва Россиянинг “Синтез” ОАЖ томонидан ишлаб чиқарилаётган диклофенак натрийнинг 0,025 г таблеткаларининг таркиблари таҳлил қилинди (2-жадвал).

Жадвалдаги натижаларнинг кўрсатишича, ишлаб чиқаришда мавжуд бўлган диклофенак таблеткалари микрокристаллик целлюлоза, лактоза моногидрат, картошка крахмали, кремний диоксид (коллоид сувсиз), кальций стеарат, сут қанди (лактоза), сахароза, поливинилпирролидон (повидон), стеарин кислотаси, ацетилфталил целлюлоза, канақунжут мойи, титан диоксид, тропеолин О, амарант 2 С каби ёрдамчи моддалар иштирокида ишлаб чиқариш экан.

2-жадвал

Ишлаб чиқаришда мавжуд бўлган диклофенак натрий таблеткалари ва уларнинг таркиблари

т/р	Таблетка таркибига кирган ингредиентлар	“Красная звезда” Химфармзавод ОАЖ. Украина	“Синтез” ОАЖ. Россия
1.	Диклофенак натрий	0,5	0,25
2.	Микрокристаллик целлюлоза	+	-
3.	Лактоза моногидрат	+	-
4.	Картошка крахмали	+	+
5.	Кремний диоксид (коллоид сувсиз)	+	-
6.	Кальций стеарат	-	-