

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Кўлёзма ҳуқуқида

ТУРДИЕВА Зилола Вахобжоновна

**“ДИКЛОФЕНАК НАТРИЙ СУРТМАСИНИНГ
ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ”**

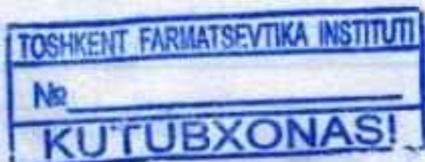
Ихтисослик: 5A720701: - «Саноат миқёсида дори воситаларини ишлаб чиқариш
технологияси» мутахасислиги

Магистр даражасини олиш учун ёзилган

ДИССЕРТАЦИЯ

Илмий раҳбар: фарм.ф.н., доц. В.Р.Хайдаров

Опонент: фарм.ф.д., проф. З.А.Назарова



ТОШКЕНТ-2012

“ТАСДИКЛАЙМАН”

Кафедра муdiri

“ 06 ” 06 2012 й

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИНИ ЁЗИШ
БЎЙИЧА ТОПШИРИҚЛАР

Тошкент Фармацевтика институти ректорининг 2011 й “ 19 ” февраль 22
сон буйруғи билан тасдиқланган Фарм воситалари саноат
технологияси кафедраси бўйича

Диклофенак натрий сўрт масининг

магистрлик диссертациясининг номи

технологиясини такомиллаштириши

мавзудаги магистрлик диссертацияси

Илмий рахбар Фарм ф.и., доц В.Р. Хайдаров

бошчилигида

(илмий рахбарнинг исми-фамилияси, лавозими, илмий даражаси ва илмий унвони)

Журдиёва Зилола

томонидан

(тингловчининг исми-фамилияси)

тугалланган ҳолда 2012 й “ 13 ” июнь да ФВСТП

кафедрасига дастлабки химоя учун такдим этилади.

Тадқиқот ишида Мавзуга оид ҳозиргача эълан қилинган адабиёт
манбаалари, илмий ресурслари

УВ-спектрофотометрия, газ хроматографик,
гравиметрик, потенциалометрик фойдаланилади

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

Ишда Диклофенак натрий сўрт масининг
технологиясини такомиллаштириши

берилиши кўзда тутилади

Ишда куйидаги масалалар баён этилади:

1-боб Адабиётлар шарҳи

(номи)

2-боб Тажриба қилиши

(номи)

3-боб Диклофенак натрий сўрт масининг янги
таркиби ва технологияси.

(сана, ой, йил)

Илмий рахбар Фарм ф.и., доц В.Р. Хайдаров

(исми, фамилияси, илмий даражаси ва унвони)

Магистрант 2011 й “ 20 ” февралда топширикни қабул қилди.

Мундарижа

Кириш.....	4
I Боб. Адабиётлар шархи.	
1.1. Ўзбекистон Республикаси фармацевтика саноатининг ривожланиш истиқболлари.....	8
1.2. Ностероид яллиғланишга қарши воситалар ва уларнинг умумий таҳлили.....	10
1.3. Суртмалар, уларни тайёрлашда ишлатиладиган ёрдамчи моддалар.....	12
1.4. Суртмаларни тайёрлаш технологияси ва сифатини баҳолаш.....	17
II Боб. Тажириба қисми.	
2.1. Ўзбекистон фармацевтика бозорида диклофенак натрий асосидаги дори воситаларининг тутган ўрни.....	24
2.2. Диклофенак натрий суртмасининг таркиби учун танланган дори ва ёрдамчи моддалар, уларнинг умумий тавсифи.....	29
III Боб. Диклофенак натрий суртмасининг янги таркиби ва технологияси	
3.1. Диклофенак натрий суртмасининг янги таркиби учун ёрдамчи моддалар тури ва миқдорини танлаш.....	32
3.2. Янги таркибли диклофенак натрий суртмасини технологияси.....	35
IV Боб. Янги таркиби ва технология билан тайёрланган диклофенак натрий суртмасининг стандартизацияси.	
4.1. Янги таркибли диклофенак натрий суртмасини сон кўрсаткичларини аниқлаш.....	39
4.2. Янги таркибли диклофенак натрий суртмасини миқдорий кўрсаткичларини аниқлаш.....	43

Кириш

Мавзунинг долзарблиги. Хукуматимиз 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.

Ўзбекистоннинг бой табиий захираларидан юқори самарали дори воситаларини яратиш ва уларни ишлаб чиқаришга жорий этиш, шунингдек Республика дори мустақиллигини таъминлаш, мамлакатимиз фармацевтика фанининг муҳим вазифаларидан бири ҳисобланади.

Касалликларнинг асосий қисми, айниқса юқумли, аллергияк касалликлар яллиғланиш жараёни билан кечади. Яллиғланиш организмнинг жароҳатловчи омилларга жавобдир. 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 - суртмаларнинг янги таркиби ва технологиясини амалиётга жорий этиш, ҳозирги фармацевтик технологиянинг олдида турган долзарб масалалардан биридир.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ностероид яллиғланишга қарши ишлатишга мўлжалланган диклофенак натрийдан тайёрланган дори шаклларини (таблеткалар, капсулалар, шамчалар, суртмалар ва инъекцион эритмалар)

Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорида тутган ўрни жуда юкори (йилига икки юз миллион АКШ доллори). Бундан келиб чиққан холда диклофенак натрийдан суртма 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 қилишга сабабчи бўлади деб ўйлаймиз

Диссертация ишини институт илмий текшириш ишларининг мавзулари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент Фармацевтика институтининг илмий-тадқиқот ишларининг режасига муовфиқ (Давлат қайд қилиш рақами №01910000744) “Диклофенак натрий суртмасининг технологиясини такомиллаштириш” мавзуси асосида бажарилади.

Тадқиқотнинг мақсади. Диклофенак натрийдан суртма тайёрлаш технологиясини такомиллаштириш орқали уни маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчи корхоналар амалиётига татбиқ қилиш.

Тадқиқот вазифалари:

- 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 суртма дори турини ишлаб чиқиш ва сифатини баҳолаш;

- таклиф қилинган дори турининг фармакологик таъсирини ўрганиш;

- 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 – суртма.

Тадқиқот методлари. Спектрофотометрия усули.

Химояга олиб чиқилаётган асосий ҳолатлар. Касалликлар ва уларнинг кечиши тўғрисида умумий тушунчалар; яллиғланишга қарши ишлатиладиган препараталар, хусусан ностероид яллиғланишга қарши ишлатиладиган препаратлар таҳлили; дори шакллари, турлари ва уларнинг ривожланиш истикболларини 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 суртма 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.

Тадқиқот ишининг илмий-амалий аҳамияти. Таклиф қилинаётган янги таркиб ва технология асосидаги диклофенак натрийнинг суртма дори тури илмий асосланган таркиб ва технология асосида таклиф қилинади. Натижада маҳаллий бозордаги хориждан келтирилаётган ностероид яллиғланишга қарши ишлатиладиган диклофенак натрийнинг суртма дори турининг улуши уларни маҳаллий ишлаб чиқаришдаги ўрни ҳисобига тўлдирилади.

Натижаларини жорий қилиниши. Янги таркиб ва технология асосида таклиф қилинган суртма ҳам маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчи корхона амалиётига татбиқ қилинади.

I Боб. Адабиётлар шархи

1.1. Ўзбекистон Республикаси фармацевтика саноатининг 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 [7, 35].

Фармацевтика тармоги 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 кондириш 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 тармоги корхоналарини модернизация қилиш, техникавий ва технологик қайта жиҳозлаш дастури тўғрисида”ги ПҚ-731 сонли қарорлари қабул қилинди [1, 41].

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

Ҳозирда Ўзбекистон Республикаси ҳудудида 109 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 [36, 39, 42].

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 кўламдаги 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 олинadиган дори турларини ишлаб чиқаришга жорий этиш.
5. Мамлакатимизнинг ички ва ташқи фармацевтика бозорига чиқарилишини таъминлаш билан давлат салоҳиятини кўтаришга ҳисса қўшиш вазифаларида белгиланади [42, 43, 44].

Фармацевтика соҳасининг олдига нафақат Республика аҳолисини сифатли тиббиёт маҳсулотлари билан талабни қондириш, балки экспорт миқдори ҳам ошириш масаласи мақсад килиб 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 қўллаб 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 [39].

1.2. 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 [22].

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 мукополисахаридлар кўпаяди, булар гидрофил бўлиб, ўзининг юзасига суюкликни ҳамда оксилларни камраб олади, тўқималар шишади, хужайралараро модда-гиалурон кислота бўлина бошлайди, натижада яллиғланишнинг полифенрация босқичи рўёбга чиқади. Яллиғланиш туфайли бемор оғриқ сезади, ҳарорати кўтарилади.

Яллиғланиш билан кечадиган касалликлар кенг тарқалган, атама охирида “ит” суффикси бўлган касалликлар – миокардит, конъюктивит, плеврит, перитонит, неврит, миозит, гепатит, нефрит, артрит ва хакозоларнинг ҳаммаси яллиғланишдан далолат беради. Шунинг учун бу касалликларнинг асосий сабабларига даво қилиш билан бирга яллиғланишга қарши моддаларни қўллашга катта эҳтиёж туғилади [20, 22].

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.

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 [17, 22].

Ностероид яллиғланишга қарши мўлжалланган моддалар таснифи:

Кучли яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган ностероид моддалар

1. Салицилатлар:

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

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

2. Пиразолидинлар – азапропазон (реймокс), клофезон, фенилбутзон (бутадион), 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, нуروفен, солпафлекс), напроксен (напросин), напроксенни натрийли тузи (апранакс), кетопрофен (кнавон, профенид, орувель), флурбипрофен (флугалин), фенпрофен (фенопрон), фенбуфен (ледерлен), тиапрофен 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) [22, 37].

Бундай суртмалар да пасталардан яна тирегиридиография

1.3. Суртмалар, уларни тайёрлашда ишлатиладиган ёрдамчи моддалар

Суртмалар (Unguēnta) – юмшоқ дори шакллари бўлиб, асосан маҳаллий ишлатиш учун мўлжалланган. Уларнинг дисперс мухитлари шундай реологик (етарли ковушқоклик, пластиклик ва псевдопластик) кўрсаткичларга эгаки, унинг натижасида суртмалар белгиланган ҳароратда ҳам ўзининг турғунлигини етарлича сақлаб қола олади [22].

Ушбу ва шунини суртмаларга бўладиган. Суртмаларни, бундай тилла

Суртмалар XI ДФ га расмий дори шакллари кўринишида киритилган бўлиб, терига, яраларга ва силлик қаватларга суртиш учун мўлжалланган [5].

Бугунги кунда барча фармакологик гуруҳларга мансуб бўлган дори моддаларидан суртмалар тайёрлаш имконияти мавжуд бўлиб, айниқса антисептик воситалар, сульфаниламидлар, гормон препаратлар ва уларнинг аналоглари, антибиотиклар, витаминлар, антисептиклар, замбуруғларни даволашда ишлатиладиган дори препаратларидан суртмалар ишлаб чиқариш кенг йўлга қўйилган. Шунингдек бу дори моддалари ҳам органик ҳам ноорганик моддалар бўлиб, улар турлича физик-кимёвий ва агрегат хоссаларни номоён қилади (металл оксидлар ёки уларнинг тузлари, асослар, эфирлар ва бошқалар). Агрегант хоссаларига қараб асосан қуруқ ва қаттиқ моддалар, баъзан ҳар хил қовушқоқликка эга бўлган суюқ консистенцияли (Буров суюқлиги, эфир мойи, қора мой винилин ва бошқалар) дори моддалари ҳам суртам технологиясида кенг кўламда ишлатилади [8].

Суртмалар нафақат бирон-бир касалликни даволаш балки, касалликни олдини олиш, ташхис қўйиш, терини ишлаб чиқариш ва маиший хизмат чиқиндиларидан химоя қилишда ҳам қўлланилади. Бу суртмаларнинг асосини терини парвариш қили ва юмшатиш учун мўлжалланган кремлар ташкил қилади. Улар гигиеник, даволаш ва олдини олиш шунингдек, декоратив мақсадлар учун ишлатилади. Уларнинг таркибидаги гормонлар ва витаминларнинг бўлиши, бу кремларни даволавчи хоссаси борлигини кўрсатади.

Шунингдек, “электрод” суртмалар ва пасталар, биотокларни ҳаракатини стимуллайтиди. Бундай суртмалар ва пасталардан электрокардиография, энцефалография, электромиография ва бошқаларда фойдаланилади. Улар терининг силлик қавати билан электродларнинг мулоқотини яхшилайтиди.

Дисперс тизимига кўра юмшоқ дори шакллари гомоген (қотишмалар ва эритмалар) ва гетероген (суспензион, эмульсион ва аралаш), консистенциясига кўра суртмалар, пасталар, кремлар, геллар ва линиментларга бўлинади [19].

Қўлланилишига қараб суртмалар дерматологик, уретраль, бурун, кўз, ректал ва вагинал суртмаларга бўлинади. Суртмаларни бундай тарзда

таснифланиши уларни технологик ва биофармацевтик нуқтаи назаридан баҳолаш учун асос бўлиб хизмат қилади, қайсики бунда, яраларни сиртини қоплаш учун мўлжалланган суртмаларни асептик шароитда, кўз учун мўлжалланган суспензион типдаги суртмаларни эса дори ва ёрдамчи моддаларни максимал даражада дисперслигини оширган ҳолда тайёрлашни тақозо этади. Шунингдек, танланган технологик жараён биофармацевтик нуқтаи назаридан ҳам тўғри бўлиши керак [9, 14, 25, 33, 38].

Суртмаларнинг ишлатилиши

- тери ва силлик қаватларни ташқи муҳит таъсиридан химоя қилишда
- куйганда ва совук уриш натижасида ҳосил бўлган яраларни юзасига дори моддасини суртиш учун
- тери касалликларида уларни маҳаллий даволаш ёки дори моддасини лимфа томирлари орқали қонга сўрилиб, ҳар хил патологик жараёнларга умумий таъсир қилишини таъминлаш учун
- организмнинг ҳар бўшлиқларида юзага келадиган касалликларни даволашда ва противозачаточний воситаларни тайёрлаш учун
- тўғри ичак касалликларини даволашда ва шиллик қават орқали дори моддаларининг организмга резорбтив таъсирини таъминлаш учун
- кўз ва бурун касалликларида дори моддасини шиллик қават орқали таъсирини юзага келтириш учун
- соч касалликларини даволашда ёки сочни олишда
- терининг тук билан қопланган майдонларида инсектицид таъсирни амалга ошириш учун
- косметик мақсадлар учун (терини юмшатиш, пигментатив доқларни теридан тозалаш, терини озиклантириш) [29].

Суртмалар технологиясида ёрдамчи моддаларни бажарадиган функциясига қараб таснифланиши

- юмшоқ асослар (вазелин, ланолин ва бошқалар)

- асоснинг суякланиш ҳарорати ва ковшоклигини оширувчи моддалар (парафин, спермацет, гидрогенланган ўсимлик мойлари, мумлар, юқори молекуляр массага эга бўлган полиэтиленгликол ва бошқ.)

- гидрофоб эритувчилар (минерал ва ўсимлик мойлари, изопропилпальмитат, изопропилмирикат, полиалкилсилоксанлар, бензилбензоат ва бошқ.)

- сув ва гидрофиль эритувчилар (этил ва изопропил спиртлари, полиэтиленгликол 200-600, пропиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин, димексид ва бошқ.)

- мойни сувдаги типли эмульгаторлар (натрий лаурилсульфат, №1 рақамли эмульгатор, твинлар, юқори молекулалан спиртларнинг полиоксиэтиленгликолли эфирлари, цетилпиридин хлорид, юқори ёғ кислоталарининг тузлари, оксиэтилланган канақунжут мойи, стеарин кислотасининг полиоксиэтиленгликолли эфири ва бошқ.)

- сувни мойдаги типли эмульгаторлар (юқори молекулали ёғ спиртлари, холестерин, шерст мумли спиртлар, кўпиклар, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат ва бошқ.)

- гел ҳосил қилувчилар (карбомерлар, альгин кислотаси ва унинг тузлари, целлюлоза ҳосилалари, полиэтилен, полоксамерлар ёки проксаноллар, полиэтиленгликол 1500-8000, бентонит, каолин, кремний (II) оксидининг коллоиди, араб туганаги, трагакант, желатин ва бошқ.)

- аңтимикроб консервантлар (бензалконий хлорид, мирамистин, цетримид, цетилпиридин хлорид, хлоргексидин, бензой ва сорбин кислоталари ва уларнинг тузлари, парабенлар, бензил спирти, крезол, хлоркрезол, имидомочевина, феноксиэтанол, пропиленгликоль, этил спирти ва бошқ.)

- антиоксидантлар (а-токоферол, аскорбин кислотаси ва унинг ҳосилалари, бутилгидроксианизол ва бутилгидрокситалуол, этилендиаминтетрасирка кислотаси ва унинг тузлари, лимон кислотаси, пропилгаллат, натрий метабисульфит ва бошқ.)

- солюбилизаторлар (б-циклодкстрин, гидрофил хоссалари сирт фаол моддалар ва бошқ.)
- отдушка ва дезодорирловчи моддалар (ментол, эфир мойи, фенилэтил спирти ва бошқ)
- рН мухитининг регуляторлари (лимон кислотаси, натрийни нордон фосфат кислотали тузи ва бошқ.) [5, 22, 13, 34]

Баъзи ёрдамчи моддалар бир вақтнинг ўзида бир нечта вазифани ҳам бажариши мумкин, шунингдек юмшатовчи, намловчи, кўпик хосил килувчи ва аралаштирувчи бўлиб ҳам хизмат килади. Корхона шароитида суртмалар ишлаб чиқаришнинг 10% ни ташкил килади. Улар дерматологик, офтолмологик, оталорингологик, жаррохлик, акушерлик, гинекологик, проктологик ва бошқа касалликларни даволашда кенг кўламда ишлатилади.

Суртмаларни таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишда, қадоклашда, сақлашда, ташишда ва кўлланилишида доимо уларнинг микробиологик тозаллигини сақлаб қолиш чоралари кўрилиши шарт. Уларнинг бу кўрсаткичи кўшимча тарзда суртма таркибига консервантларнинг киритилиши ёки ишлаб чиқаришни тўғри ташкил этиш билан таъминланади. Очик яраларни даволаш ёки терининг кучли зарарланган майдонлари учун мўлжалланган суртмалар таркибига киритилган консервантлар албатта стерил бўлиши керак [37, 45].

Суртмаларга қўйилган талаблардан яна бири уларни тайёрлаш, сақлаш ва кўллаш давомида бир хиллигини (дори ва ёрдамчи моддаларни бегона кўшимчаларсиз бир хил аралашганлиги ва физик жиҳатдан тургунлиги) таъминлашдир. Агар технологик жараён давомида суртмаларни бир хиллиги бузилган бўлса махсус намуна олиш йўли орқали танланган суртмалар таркибидаги асосий таъсир этувчи модда миқдори аниқланилади [5, 31].

Дори ва ёрдамчи моддаларни дисперслигини ошириш билан тайёрланадиган суртмаларда модда заррачаларининг ўлчамлари алохида назоратга олиб борилади.

Суртмалар учун танланган асослар дори моддасини ташувчи ва суртмага етарли физик кўрсаткичларни таъминловчи вазифаларини ўтайди. Асослар дори



моддасининг физик-кимёвий хоссаларига ва суртманинг умумий хоссасига қараб танланади. Суртмага максимал даражадаги терапевтик самарадорликни берувчи асосларга қуйидаги талаблар қўйилади:

- зарурий тузилиш-механик ва яхши суртилиш хоссаларига эга бўлиши,
- дори моддаси билан яхши келиша олиши ва яхши абсорбциялаш хоссасига эга бўлиши,
- ташқи муҳит таъсиридан ўзгармаслиги ва дори моддаларининг сувдаги эритмаларини яхши қабул қилиши,
- фармакологик нуқтан назаридан индифферент, терини китикламаслиги ва сезувчанлигига, шунингдек терининг бошланғич рН кўрсаткичига (3-4) таъсир қилмаслиги,
- микроорганизмлар яшаши ва кўпайиши учун шароит туғдирмаслиги,
- қўллаш учун кўзда тутилган мақсадга тўғри келиши керак.

Бугунги кунга келиб, суртмалар учун алоҳида моддалардан ташқари бир неча хилдаги асослардан кенг қўламда фойдаланилмоқда. Улар мураккаб тизимли физик-кимёвий тузилишларга эга бўлиб, уларнинг катта миқдордаги ассортименти суртмаларни турли йўналишлар бўйича турлича таснифланишига сабаб бўлмоқда [29, 37].

1.4. Суртмаларни тайёрлаш технологияси ва сифатини баҳолаш.

Суртмаларни ишлаб чиқариш технологиясида қуйидагилар асосий омил бўлиб хизмат қилади:

- дори моддасининг дисперслик даражаси,
- дори моддасини асос таркибига киритиш усули,
- вақт,
- таркибга кирган компонентлар ва аралаштириш тартиби ва тезлиги,
- ҳароат режими ва бошқалар.

Бу омиллар суртмаларнинг консистенцияси, реологик хоссалари, бир хиллиги, сақланиш давомидаги турғунлиги ва фармакотерапевтик самарадорлигига бевосита таъсир кўрсатади. Масалан “Антивабосин”, хандалея

экстракти асосидаги суртма ва ацикловир суртмалари бунга мисол бўла олади [2, 10, 14].

Кимё-фармацевтика корхоналарида суртмаларни ишлаб чиқариш куйидаги асосий жараёнлардан иборат бўлади:

- ишлаб чиқаришни санитар қайта ишлаш,
- хом ашё ва материалларни тайёрлаш (дори моддаси, асос, қадокловчи материал, идишлар ва бошқ),
- дори моддасини асос таркибига киритиш,
- суртмаларни гомогенизациялаш,
- тайёр махсулотни стандартлаш,
- тайёр махсулотни қадоклаш, ўраш ва жиҳозлаш.

Бу жараёнлардан ташқари суртмаларни мураккаб таркибли технологияларида яна бошқа қўшимча жараёнлардан ҳам фойдаланиш мумкин. Лекин шунга қарамай бутун содир бўладиган технологик жараён бошидан-охиригача каттик назоратга олинади. Масалан ацикловир суртмаси, “Олтин ёшлик” гели, эритромицилли гель, вирусларга қарши полифлан суртмалари алоҳида технологик жараёнлар асосида таркиби ва технологияси таклиф қилинган [15, 21, 26, 27].

“Ишлаб чиқаришни қайта ишлаш” жараёни ходимларни соғлиқларини сақлаш, самарали меҳнат қилиш шарт-шароитини яратиш, тайёр махсулотни сақлаш, ташиш давомида микробларга нисбатан турғунлигини таъминлашга қаратлигандир.

Асосни тайёрлаш жараёни асосни эритиш ва механик аралашмалардан тозалаш учун филтрлашдан иборат. Асоснинг таркибий қисмлари (вазелин, ланолин, мум, эмульгатор №1, 2, эмульсион мум, полиэтиленоксид 1500 ва бошқалар) ЭК-40, ЭК-60, ЭК-125, ЭК-250 маркали ёки ПК-125, ва ПК-250 пар қўйлакли электр қозонларида эритилади. Улар тузилишига кўра цилиндр ёки сферик ўриншда бўйлаш мумкин. Эриган асослар қозоннинг жўмраги орқали қуйиб олинади. Электр қозонлар мисдан ёки пўлатдан тайёрланиб ички юзаси калай ёки эмал билан қопланган бўлади. Бу –

озонлар ишлаб чиқариш учун ёрдамчи асбоб-ускуналар ҳисобланади. Эритилган асос иссиқ ҳолатда ўтказувчи трубалар орқали суртма тайёрловчи реакторларга ўтказилади. Бу реакторларда асос ва дори моддасининг яхши аралшини таъминлаш учун турли хилдаги насос қурилмалардан фойдаланилади. Юқори қовушқокликка эга бўлган эритмаларни аралаштиришда шерстернали насослардан фойдаланилади. Айнан шу усуллар ёрдамида инебрин, далачой мойли экстракти асосидаги косметик кремлар амалиётга татбиқ этилган [30, 40].

Дори моддасини асос таркибига киритиш, агар дори моддаси суртма таркибига суспензия ҳолида киритиладиган бўлса, дори моддасини майдалаш ва элаш, агар эмульсия ҳолатида киритиладиган бўлса, дори моддасини сувда эритиш ёки суртма асосининг компонентларида эритиш орқали амалга оширилади. Агар суртма аралаш типли суртама тайёрлаш технологияси билан тайёрланса юқоридаги ҳар икки жараён ҳам амалга оширилади.

Дори моддаси билан асосни ўзаро бир-бири билан аралаштиришда якорли, грабелли ёки планетарли яралаштиргичлардан фойдаланилади. Шунингдек, ТММ-1М маркали хамир аралаштиргичдан суртма тайёрлашда асос ва дори моддасини аралаштириш учун фойдаланилади.

Англиянинг "А.Джонсон и К^о" фирмаси "Юнитрон" номи билан универсал аралаштиргични таклиф этган.

Бу аралаштиргичлар ёрдамида ҳар доим ҳар бир хил тақсимланган суртмаларни олиш имконияти йўқ. Шунинг учун ҳам, суртма тайёрлашда дори ва ёрдамчи моддалар олдинда дискли, валли ва тошли мазотёркаларда фойдаланилади [8, 16].

Дискли мазотёрка иккита дискдан ташкил топган бўлиб, улар бир-бир билан ўзаро устма-уст қўринишда, горизонтал тарзда жойлашган. Пастки дискни айланувчан, юқориги диск эса суртмани узатиб терувчи воронкага маҳкамланган бўлиб ҳаракатланмайди. Воронкага аралаштиргич ёки қистиргич ўрнатилган бўлиб, улар суртмани диск юзасига суртилиш давомийлигини таъминлайди. Дискли мазотёрканинг ишлаб чиқариш унумдорлиги соатига 50-60 кг га тенг.

Валли мазотёрка иккита ёки учта параллел ёки горизонтал жойлашган айланувчи юпка юзали валдан иборат. Улар форфор, вулконлардан чиққан каттик шишасимон тоғ жинси, ёки металдан ташкил топган. Суртмаларга оптимал хароратни яратиш учун валнинг ички қисмига трубалар орқали иссиқ сув юборилади. Валлар хар хил айланиш тезлигида харакат қилади (6,5 – 16 ва 38 ай/дақ.) Вал жараён нихоясида тебранма харакат қилади. Валларнинг айланиш тезликлари махсус шестерна орқали бошқариб турилади.

Майдалаш жараён учта асосий жараёндан иборат:

- каттик заррачаларни валлар орасида урилиш ёки сикилиш жараёни,
- янчиш орқали доимий куч давомийлигида, вални катта айланиш тезлигида эзиб майдалаш жараёни,
- учинчи вални ўз ўқи атрофида айланиши хисобига валлар орасидаги бўшлиқни кенгайиб торайишини таъминлаш жараёни.

Бу мазотёрка химоя қурилмасига эга бўлиб, валлар орасига бирон бир жисм ташқаридан тушганда у автоматик тарзда тўхтайтиди. Унинг ишлаб чиқариш унумдорлиги соатига 50 кг ни ташкил қилади [32, 45].

Аморф моддалардан суртмалар тайёрлашда (олтингугут, рух оксиди, крахмал ва бошқ.) РПА қурилмасидан фойдаланилади. Бунда юқоридаги дори моддасини олдиндан майдалаш жараёни бажарилмайди. Мустахкам кристалл панжарадан ташкил топган дори моддалардан суртмалар тайёрлашда (борат кислотаси, стрептоцид) уларни олдиндан қисман майдаланиб сўнг, РПА қурилмасига солинади.

Хар икки ҳолатда ҳам бу қурилма орқали суртмаларни тайёрлашда вақт, электр энергияси сезиларли тарзда тежалади. Шунингдек, суртмаларни анъанавий усул бўйича тайёрлашга нисбатан ёрдамчи моддалар миқдори анча камаяди.

Суртмаларни тайёрлаш жараёни даврий ёки узлуксиз бўлиши мумкин. Даврий жараён кўп босқичли бўлиб, у асбоб-ускуналарнинг сони ва ишлаш кетмакетлигига боғлиқ [25, 28, 29].

Ишлаб чиқариш корхоналарида, суртмаларни ишлаб чиқариш цехларининг ўзида ҳар бир босқич ва жараён қаттиқ назоратга олинади. Айниқса кадоклашдан олдин тайёр маҳсулот сифатига тўла ишонч ҳосил қилиш лозим. Тайёр маҳсулот сифатига охириги хулосани ишлаб чиқариш корхонасининг техник назорат бўлими беради (ОТК).

Суртмалар дори моддасининг сифат ва миқдор таҳлили бўйича стандартланади. Шунингдек, ташқи кўриниши органолептик таҳлил орқали, унинг таркибига кирган дори моддаларига нисбатан чинлик реакцияларини ўтказиш орқали белгиланади [5, 31].

Суртманинг таркибига кирган дори моддаларнинг сифат ва миқдорий таҳлил усуллари ДФ, ФМ, ВФМ, ДСТ, ТШ ва бошқа МТХ ларда келтирилган усуллар ёрдамида бажарилади. Суртмаларни оғирликларидаги фарқи кадокланган 10 кадоқ суртма оғирлигини тортиш орқали аниқланади. Эмульсион суртмаларда дисперслик даражаси диспер фазани ўлчаш орқали, окуляри мкм ли бўлган электрон микроскопи орқали аниқланилади. Бунинг учун 1000 томчи эмульсион суртманинг диаметри аниқланилиб, ҳар хил ўлчамли томчиларнинг % миқдори топилади. Бу усул осон бажарилади, бироқ биронта ҳам фармакопеяда эмульсион суртмалар учун аниқ меъёр келтирилмаган. 2 ва 10% ли салицил кислотасининг суртмаси, 3% ли дихлотазол суртмаси айнан юқорида келтирилган кўрсаткичлар бўйича стандартланган [5, 6, 12, 18].

Алоҳида номдаги ёки турдаги суртмалар тегишли МТХ лар бўйича стандартланади. МТХ талабига кўра суртмаларнинг рН кўрсаткичи ҳам аниқлаш талаб этилади. Бунинг учун тортиб олинган суртма тортмаси 50 мл тозаланган сув билан аралаштирилиб, 50-60С ҳароратда, 30 дақиқа давомида чайкатилади. Олинган ажратма филтрланади ва потенциометрик усулда рН киймати аниқланилади [5, 6].

XI ДФ суртмалар учун яна микробиологик тозаллигини аниқлашни ҳам талаб этади. Шунингдек, баъзи ҳолларда суртмаларнинг механик тузилиш хоссалари, суртма таркибидан дори моддасининг ажралиб чиқиш тезлиги, уларни сақланиш шароитларидаги тургунлигини ҳам аниқлашга тўғри келади.

Асосан бу кўрсаткичлар янги суртмаларнинг технологиясини кашф этилишида ёки технологияси такомиллаштирилганда аникланилади [5, 31].

Шунингдек суртмалар биологик самарадорлик кўрсаткичи бўйича ҳам баҳоланади. Масалан, ханделия гели, ацикловир суртмаси, натрий салицилат гели ва витамин В6ни рух ва мис билан биргаликдаги координацион бирикмаси асосида олинган суртмаларнинг биологик самарадорлиги аниқланган ва танланган таркиб ва технологиянинг мақсадга мувофиқлиги исботланган [9, 14, 23, 24, 33].

Таркибида сув ва учувчан компонентлар сақлайдиган суртмалар уларни парланишини олдини оладиган идишларга қадокланади. Суртмаларни қадоклашда шиша, чинни, полимер (полистирол) банкалардан (ҳажми 10, 20, 30, 50 ёки 100 мл бўлган, оғзи бурама қопқоқ билан ёпиладиган) фойдаланилади.

Андро суртмаларни қадоклашда ҳажми 50-100 кг бўлган ёғоч бачоклардан, ҳажми 5, 10 ва 20 кг бўлган тунука ёки шиша баллонларга қадокланади. Суртмалар шнекли ёки поршенли дозаларга бўлувчи машиналар орқали қадокланади. Ҳозирги замон фармацевтик ишлаб чиқариш технологиясида суртмаларни тубикларга қадоклаш урф бўлган. Тубиклар бошқа қадокловчи идишларга нисбатан қулай ва гигиеник талабларга тўлиқ жавоб беради. Суртмалар пласмассалардан тайёрланган тубиклар ёки А6 ва А7 маркали алюминийли металл тубикларга қадокланади. Тубикларнинг ички томони ФЛ-559 маркали лак билан қопланган бўлади. Ташқи томони эса жиҳозлаш учун қулай бўлган эмал бўёқ билан бўялади [3, 4, 11].

Тубикларни тайёрлаш учун полимер маҳсулот сифатида паст ва юқори зичликка эга бўлган полиэтилен, полипропилен, поливинилхлоридлардан фойдаланилади. Қадокнинг герметиклигини таъминлаш учун тубикнинг оғзи юпқа алюминийли қатлам билан қопланади.

Тубикларни суртмалар билан тўлдиришда чизикли ва айланма типдаги автоматлардан фойдаланилади. Масалан, Colibri "GA-40", "GA-85" (Италия), А-85, шунингдек, Германиянинг Ивка фирмаси томонидан ишлаб чиқилган ТИ-23, ТФ-24, ТФ-51, "Гофлигер – Карг" фирмасининг туботўлдирувчи "Rossi" маркали

машинаси, металл, полиэтилен ва поливинилхлоридли тубаларга суртмаларни кадокловчи Швециянинг "Аренко" фирмасининг "Arencomatic-1000" ва "Arencomatic-2000" шулар жумласидандир.

Суртмалар тури, тайёрлаш технологияси ва кадоклаш туридан катъий назар ёруглик нуридан химоя қилинган холда, салкин жойда сақланади. Ошловчи моддалар, йод ва симоб сақлаган суртмалар металл буюмлардан узоқда сақланиши лозим. Эмульсион суртмалар ва эмульсион асосларда тайёрланган суртмалар идишларга тўла холда кадокланиб сақланади (сувни парланишини олдини олиш мақсадида). Шунингдек, ҳарорат 0С дан пасайиши ёки 30-40С ҳароратдан ортиши мумкин эмас. Мойли асосларда тайёрланган суртмалар имкон даражасида паст ҳароратда сақланади. Шунингдек, термолабил моддалардан тайёрланган суртмалар ҳам худди шуддай шароитда сақланиши лозим [3, 11].

II Боб. Тажриба қисми.

2.1. Ўзбекистон фармацевтика бозорида диклофенак натрий асосидаги дори воситаларининг тутган ўрни

Мустақил Ўзбекистон Республикаси аҳолисини юкори самарадор, тургун ва арзон дори-дармон билан таъминлаш, фармацевтик технологиянинг устувор вазибаларидан хисобланади. Ҳозирги кунда Республикамизда ишлаб чиқарилаётган дори-дармон, аҳоли эҳтиёжини 10%ни қондира олади холос. Бундан кўринадики, аҳоли учун зарур бўлган дори воситаларининг асосий қисми хорижий давлатлардан валюта ҳисобига келтирилмоқда. Бу эса, дорининг таннархига салбий таъсир кўрсатмоқда, шунингдек ундан фойдаланиш имкониятини чеклаб қўймоқда. Марказий Осиё Республикаларида XX асрнинг иккинчи ярмидан бошлаб, экологик мувозанатнинг бузила бошлаши, қолаверса Орол фожеаси, қишлоқ хўжалигининг турли соҳаларида, узоқ йиллар давомида захарли, кимёвий моддаларни назоратсиз фойдаланиш айрим касалликларни кескин кўпайишига олиб келди. Хусусан қандли диабет, аллергия, бўқок, жигар, буйрак ва камқонлик каби касалликлар билан касалланган беморларнинг сони кўпайиб, дори дармонга бўлган эҳтиёж йил сайин ошиб кетди. Республикада дори таъминотини яхшилаш усулларидан бири, шу соҳадаги мутахассисларнинг илмий тадқиқот ишларини жадаллаштириш, уларни аниқ мақсад сари йўналтириш, доришунос, фармаколог ва кимёгарларнинг ўзаро ҳамкорлигини кенгайтиришдир.

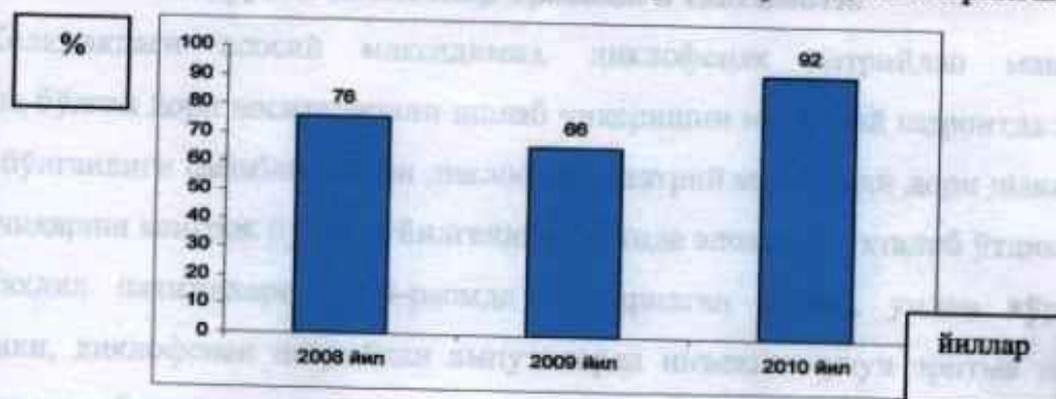
Диклофенак натрий асосидаги дори воситаларининг таҳлил натижалари ностероид яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган препаратларнинг ишлатишига кўра кетма-кетлиги қуйидагича эканлигини кўрсатди: диклофенак натрий, парацетамол, ибупрофен, кетопрофен, индометацин, ацетилсалицил кислотаси ва бошқалар.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, диклофенак натрийни ностероид яллиғланишга қарши препаратлар орасида тутган ўрнини атрофлича таҳлил қилишни лозим деб топдик. Бунинг учун сўнгги 2008, 2009 ва 2010 йиллар маълумотлари билан қифояландик. Таҳлил ишлари шу йиллар мобайнида

диклофенак натрий асосидаги препаратлар номенклатурасини ўрганишдан бошланди (2.1.1-расм).

Расмдаги натижаларнинг кўрсатишича, 2008 йилда 76, 2009 йилда 66, 2010 йилда эса 92 номдаги диклофенак натрий асосидаги дори воситалари Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорига кириб келган бўлиб, улар диклофенак, ортофен, вольтарен, диклоран, диклоген ва бошқа номлар билан номланган (2.1.2-расм).

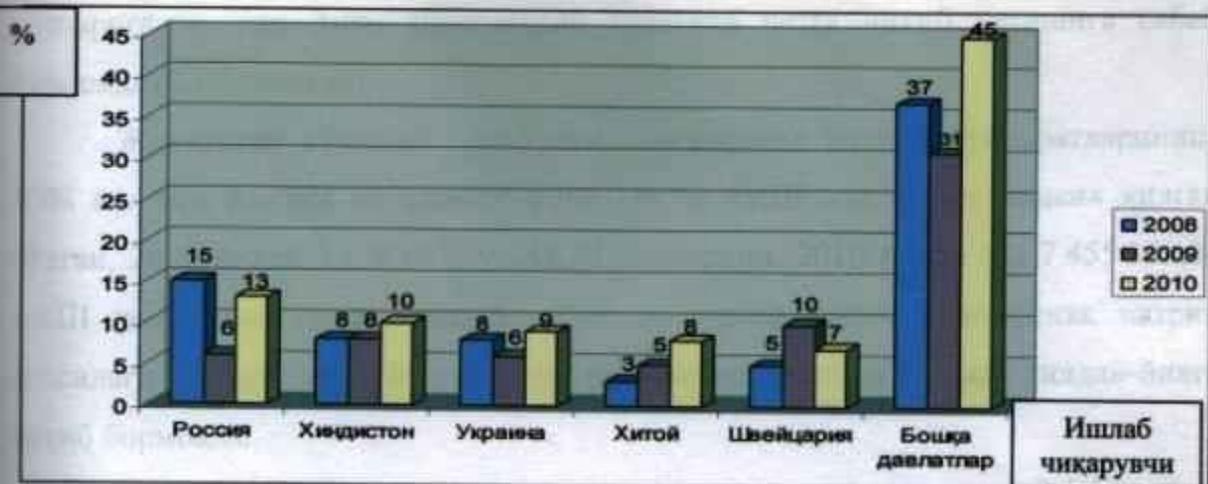
Бу препаратлар Россия, Хиндистон, Украина, Хитой, Швейцария ва бошқа давлатлар фармацевтик компаниялари ва фирмалари томонидан тўлақонли ишлаб чиқарилмоқда. Улар ҳақидаги маълумотлар 2.1.3-расмда келтирилган.



2.1.1-расм. Диклофенак натрий асосидаги дори воситаларининг Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорига кириб келиш динамикаси (номенклатура ёки номда).



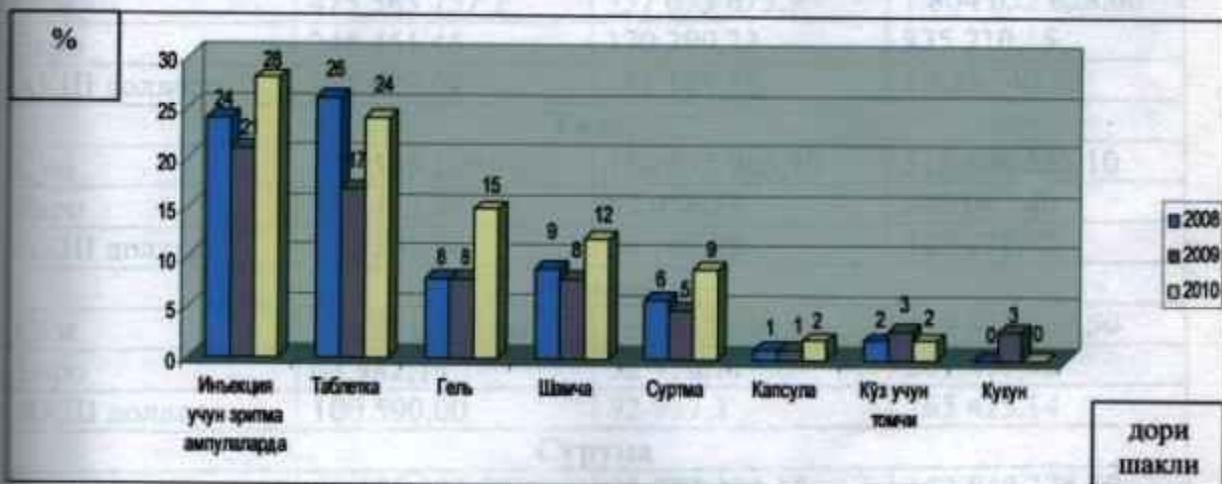
2.1.2-расм. Диклофенак натрий асосидаги дори воситаларининг сотувдаги номлари бўйича тақсимланиши.



2.1.3-расм. Диклофенак натрий асосидаги дори воситаларини ишлаб чиқарувчи давлатлар орасидаги тақсимоти.

Келажакдаги асосий мақсадимиз, диклофенак натрийдан мақсадга мувофиқ бўлган дори воситаларини ишлаб чиқаришни маҳаллий шароитда йўлга қўйиш бўлганлиги сабабли, айнан диклофенак натрийдан қандай дори шакллари ишлаб чиқариш кенгрок йўлга қўйилганлиги устида алоҳида тўхталиб ўтдик.

Таҳлил натижалари 2.1.4-расмда келтирилган бўлиб, ундан кўриниб турибдики, диклофенак натрийдан ампулаларда инъекция учун эритма ишлаб чиқариш ишлаб чиқаришда асосий ўринни эгаллаб турибди. Шунингдек ундан таблетка, гель, шамча ва суртма ишлаб чиқариш ҳам етарлича йўлга қўйилган.



2.1.4-расм. Диклофенак натрий асосидаги дори воситаларини дори шакллари бўйича тақсимланиши.

Республикаимиз аҳолисини бу препаратларга бўлган эҳтиёжини қондириш учун ҳориждан валюта ҳисобига олиб келинаётган диклофенак натрий

препаратлари, ҳар йили миллионлаб суммани четга чикиб кетишига сабаб бўлмоқда (2.1.1-жадвал).

Жадвалдан кўриниб турибдики, 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.

2.1.1-жадвал

Диклофенак натрий асосидаги препаратларини маҳаллий фармацевтика бозоридаги 2008-2010 йиллардаги айланмаси

Валюта бирлиги	Йиллар		
	2008	2009	2010
Сўм	5 953 813 443,38	7 625 263 823,81	11 847 058 677,92
Евро	3 078 595,62	3 669 483,03	5 550 774,79
АҚШ доллари	4 507 755,78	5 176 847,49	7 455 361,04
Инъекция учун эритма ампулаларда			
Сўм	4 722 903 779,20	6 650 418 491,7	8 479 695 906,00
Евро	2 443 426,82	3 200 938,91	3 980 128,39
АҚШ доллари	3 574 630,90	4 515 817,29	5 347 066,12
Таблетка			
Сўм	475 583 757,2	357 073 673,9	1 804 052 628,00
Евро	248 461,46	170 299,33	835 210,15
АҚШ доллари	358 679,06	241 189,16	1 125 540,58
Гель			
Сўм	255 565 209,90	130 633 986,30	515 480 555,10
Евро	130 423,58	63 058,73	242 067,40
АҚШ доллари	194 291,26	89 100,39	322 271,72
Шамча			
Сўм	132 671 712,00	105 932 654,9	419 451 177,50
Евро	68 482,19	52 916,11	201 415,92
АҚШ доллари	100 590,00	72 937,3	265 425,14
Суртма			
Сўм	69 695 402,85	32 883 229,16	163 849 338,60
Евро	36 841,40	15 806,95	73 769,69
АҚШ доллари	52 768,26	22 255,45	101 804,32
Капсула			
Сўм	261 625 867,46	233 661 930,84	354 826 596,90

Евро	132 527,06	111 208,14	166 452,83
АҚШ доллари	199 176,30	158 100,90	222 144,30
Кўз учун томчи			
Сўм	35 767 714,60	103 093 752,50	109 702 474,3
Евро	18 433,13	49 158,10	51 720,51
АҚШ доллари	27 620,00	69 420,00	71 108,86
Куқун			
Сўм	-	11 566 104,3	-
Евро	-	6 096,76	-
АҚШ доллари	-	8 027,00	-

Олиб борилган таҳлил натижаларига кўра, диклофенак натрий препаратларини (ампулаларда инъекция учун эритма, таблетка, гель, шамча ва суртма) маҳаллий шароитда ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш, ички бозорни валюта ҳисобига келтириладиган хориж препаратларига эмас, балки маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчилар томонидан ишлаб чиқариладиган тайёр маҳсулотлар эвазига қондиришга асос бўлади.

Бугунги кунга келиб 25 дан ортиқ яллиғланишга қарши мўлжалланган ностероид моддалар синтез қилинган бўлиб, улардан тайёрланган 1000 дан ортиқ дори воситалари тиббиёт амалиётида кенг қўламда ишлатилмоқда. Диклофенак натрий кучли, ностероид, яллиғланишга қарши ишлатиладиган фенилсирка кислота унуми ҳисобланиб, унинг асосидаги аксарият препаратлар республикамизга хорижий фармацевтик ишлаб чиқарувчи компаниялар томонидан вольтарен, ортафен, диклофенак натрий ва бошқа сотувдаги номлар билан кириб келади. Бироқ мустақиллик шарофати билан маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчилар фаолиятининг ривожланиши билан диклофенак натрий асосидаги препаратларнинг ишлаб чиқарилиш кўлами ҳам кенгайиб борди. Шундай бўлсада республикамизда диклофенак натрий асосидаги суртма дорилар (крем, гель, паста, линимент) ишлаб чиқаришни ташкил қилиш 2010 йилгача қузатилмади. 2010 йилга келиб эса, ДЕНТАФИЛ ПЛЮС корхонаси томонидан “Диклофенак натрий ДФ” номи билан 136 800 кадок суртма ишлаб чиқарилди ва у Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорида 129,12 млн. сўмга сотилди. Ва ҳоланки шу йилнинг ўзида диклофенак натрий асосидаги 24 номдаги (419,45

млн. сўм) диклофенак натрий асосидаги суртма дорилар хорижий давлат фармацевтик компаниялари томонидан республикамизга кириб келган.

Диклофенак натрий асосидаги суртма дори турларини маҳаллий шароитда ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш, ички бозорни валюта хисобига келтирилайётган хориж препаратларига эмас, балки маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқарувчилар томонидан ишлаб чиқарилайётган тайёр маҳсулотлар эвазига қондиришга асос бўлади.

2.2. Диклофенак натрий суртмасининг таркиби учун танланган дори ва ёрдамчи моддалар, уларнинг умумий тавсифи.

Диклофенак натрий (100% куруқ моддага нисбатан,БФ)

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

Оқ, тахир мазали кристалл, тилга теккизилганда қарахтланиш кузатилади, хидсиз кристалл, молекуляр массаси 165,19, сувда жуда кам эрийди, спиртда осон эрийди, органик эритувчиларда ҳам осон эрийди гигроскопик эмас, эриш ҳарорати +89 - 91,5С

Глицерин (ФС 42-Уз-0035-2007, ГОСТ 6824-96)

1,2,3-тригидроксипропан ёки 1,2,3-пропантриол

Рангсиз кристаллар бўлиб, зичлиги 1,25 г/см³, суюкланиш ҳарорати +18°С, қайнаш ҳаорати +290°С, нур синдириш кўрсаткичи 1,452-1,475, эрувчанлиги: сувда 500 г/л дан кўп (+20°С ҳароратда), бугланиш ҳарорати 160°С. 100С ҳароратгача қиздирилганда ўзига хос хидга эга.

Пропиленгликол (ВФС 42-1594-86, БФ)

1,2-пропандиол – икки атомли спиртлар гуруҳига мансуб бўлиб (C₃H₆(ОН)₂), рангсиз, сал хидли суюклик, таъми ширин бироқ кучли гигроскопиклик хоссасига эга. Пропиленглюколь жуда яхши эритувчи, қайсики, гидрофил хоссали моддаларни ҳам, гидрофоб хоссали моддаларни ҳам яхши

эрита олади. Бу уни ўзаро яхши аралашмайдиган моддаларни бир бири билан аралаштиришда жуда қўл келади. Унинг қайнаш ҳарорати 187,4 °С, музлаш ҳарорати - 60С, зичлиги 20°С ҳароратда 1, 037 г/см³. ЛД50 – 34,6 мг/кг.

96% ректификатланган этил спирти (ГОСТ 5962-67,ФС 42 Уз -0171-2010)

Этил спирти учувчан, кўзгалувчан, ачиштирадиган мазали суюқликдир. Этил спирти сув, эфир, ацетон, глицеринлар билан хоҳлаган нисбатда аралашади. Зичлиги 0,8060-0,8054 бўлиб, бу 96,2-96,5% C₂H₅ОН га тўғри келади. Сувсиз спиртнинг зичлиги (абсолют спиртнинг) 0,78927 га тенг бўлиб, 100% этил спиртига тўғри келади, Ишлаб чиқаришда асосан 96,2% ли спирт бўлади. Этил спирти +78,3°С ҳароратда қайнайди ва -144°С ҳароратда музлайди.

Карбомер 934 Р,974 Р ёки карбопол 934 Р, 974 Р, ЕФ

Карбопол оқ рангли, пахтасимон, гигроскопик кукун бўлиб, у кучсиз кислотали хоссага эга. Сув ва бошқа эритувчиларга бўкади (150% гача) ва тургун мухит ҳосил қилади. Зичлиги 1,39-1,41 кг/м³, суюқланиш ҳарорати 100-105 С, заррачаларининг ўлчамлари ўртача 2-7 мкм ни ташкил қилади. рН>6

Аммиакнинг 15% ли эритмаси (ГОСТ 3760-79)

Аммиак рангсиз газ бўлиб, молекуляр массаси 17,2, суюқ аммиакнинг нур синдриш кўрсаткичи 1,43 м³/кг, суюқ аммиакнинг зичлиги 0,86 кг/м³, абсолют ковушқоқлиги 0,01с Пуаз, суюқланиш ҳарорати 77,75С, қайнаш ҳарорати 33,42С. Ацетонда яхши эрийди, бошқа турдаги органик эритувчиларда эрийди.

Формальдегид эритмаси (ГФ Ч, 628 б)

Рангсиз газ, молекуляр массаси 30,03, суюқланиш ҳарорати 92С, қайнаш ҳарорати 19,2С. Сувда, диэтилэфирида, этанолда эрийди. Зичлиги 0,8153 (-20°С, г/см³), 0,9151 (-80°С, г/см³). Унинг 40% ли сувли эритмаси формалин деб аталиб, тиббиётда дезинфекцияловчи восита ва консервант сифатида ишлатилади.

Тозаланган сув (ФМ 42 Уз -0511-2007)

Тозаланган сув рангсиз, хидсиз, тиник суюклик бўлиб, рН кўрсаткичи 5,0-6,8. Курук колдик миқдори 0,001% дан ортмаслиги керак. Қайтарувчи моддалар, карбонат ангидриди, нитрат ва нитритлар умуман бўлмаслиги лозим. Аммиакнинг миқдори 0,00002% дан ортмаслиги керак. Шунингдек тозаланган сув хлоридлар, сульфатлар, кальций ва оғир металлларга нисбатан ижобий реакция бермаслиги лозим.

Шунингга, дори муоамаласи билан бир қаторда, дори муоамаласининг таъсирини ва бродани моддаларнинг ёмғирлик самараларинингга ҳутор етказишнингга, муоамаларнинг реология, физикосанъий ҳолатларига, микроорганизмларнинг тарқалишига ва савданиш мурдатига таъсир этишларига эътибор қилинади.

Диклофенак натрий суртмасининг аниқ таркиби ва технологиясини янада яхшилаш ишлаб чиқаришда мажбул бўлган диклофенак натрий восисининг суртмасининг таркиби урғабилда. Бундан учун АОА "Синтез" Россия, СХУ "Агро" Украина ва "Dentabi plus" ХК Ўзбекистон фирмаларининг ишлаб чиқарувчи суртмаларини ўзaroлида қамаловчи таъбиқ қилишга суртмаларининг таркиби қўшилди (3.1.1-жадвал)

3.1.1-жадвал

Ишлаб чиқаришда мажбул бўлган диклофенак натрий восисининг суртмаларининг таркиблари

Таркиби қилинган дори ва бродани моддалар	Ишлаб чиқаришчилар		
	АОА "Синтез" Россия	СХУ "Агро" Украина	Dentabi plus ХК Ўзбекистон
Синтез фирмаси таркиби			
Россия			
Украина			
Ўзбекистон			
Италия			
Россия			
Ўзбекистон восиси (80)			

Жадвалдин кўриниб турибдики, ишлаб чиқаришда мажбул бўлган диклофенак натрий восисининг суртмалар восисини ўзaroлида, диклофенак, амидини, протазини, мипракс,

III Боб. Диклофенак натрий суртмасининг янги таркиби ва технологияси

3.1. Диклофенак натрий суртмасининг янги таркиби учун ёрдамчи моддалар тури ва миқдорини танлаш.

Суртма таркиби ва технологияси учун асослар суртманинг самарадорлигига, зарарсизлигига, дори моддаси билан мос келишлилигига ва дори ва ёрдамчи моддаларнинг биологик самарадорлигига путур етказмаслигига, суртмаларнинг реологик, физик-кимёвий хоссаларига, микробиологик турғунлигига ва сақланиш муддатига таъсир этмаслигига қараб танланади.

Диклофенак натрий суртмасининг янги таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишда ишлаб чиқаришда мавжуд бўлган диклофенак натрий асосидаги суртмаларнинг таркиби ўрганилди. Бунинг учун АОА“Синтез” Россия, ООО “Акри” Украина ва “Dentafil plus” ХК Ўзбекистон фармацевтик ишлаб чиқарувчи корхоналари томонидан амалиётга татбиқ қилинган суртмаларнинг таркиби ўрганилди (3.1.1-жадвал)

3.1.1-жадвал

Ишлаб чиқаришда мавжуд бўлган диклофенак натрий асосидаги суртмаларнинг таркиблари

t/p	Таркибга кирган дори ва ёрдамчи моддалар	Ишлаб чиқарувчилар		
		АОА“Синтез” Россия	ООО “Акри” Украина	“Dentafil plus” ХК Ўзбекистон
1.	Диклофенак натрий	+	+	+
2.	Вазелин	-	-	+
3.	Димексид	+	+	-
4.	Ланолин	-	-	+
5.	Нипагин	+	-	-
6.	Нипазол	+	-	-
7.	Полиэтиленоксид 400	+	+	-
8.	Пропиленгликол	+	+	-
9.	Твин 80	-	-	+
10.	Қахрабо кислотаси	-	+	-

Жадвалдан кўриниб турибдики, амалда мавжуд бўлган диклофенак натрий асосидаги суртмалар асосан вазелин, димексид, ланолин, нипагин, нипазол,

полиэтиленоксид 400, пропиленгликокол, твин – 80 ва қаҳрабо кислотаси каби ёрдамчи моддалар асосида ишлаб чиқарилмоқда.

Ишлаб чиқаришда мавжуд бўлган диклофенак натрий асосидаги суртмаларнинг таркибиларини ўрганиш, қолаверса адабиётларда суртмаларнинг таркиби учун ишлатилиши мумкин бўлган ёрдамчи моддаларнинг бажарадиган функцияларига қараб, шунингдек ички имкониятларимизга таяниб, диклофенак натрий суртмасининг янги таркиби учун ўнлаб таркиблар танлаб олинди ва ўрганилди. Бу таркибларни танлашда димексид, вазелин, ланолин, глицерин, полиэтиленоксид 400, пропиленгликокол, этиленгликокол, этил спирти, карбомер, карбопол, ментол, нипагин, нипазол, аммиак, формальдегид ва тозаланган сув каби бир қатор ёрдамчи моддалардан фойдаланилди. Уларнинг орасидан 3.1.2-жадвалда келтирилган 5 та таркиб асосий тадқиқотлар учун танлаб олинди.

3.1.2-жадвал

Диклофенак натрий суртмасининг янги таркибини танлаш учун ўрганилган таркиблар

т/р	Таркиб учун танлаб олинган дори ва ёрдамчи моддалар	Ўрганилган таркиблар, г				
		1	2	3	4	5
1.	Диклофенак натрий	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
2.	Димексид	8,0	-	-	8,0	8,0
3.	Вазелин	8,0	8,0	-	-	-
4.	Ланолин	-	8,0	-	-	-
5.	Глицерин	-	-	8,0	8,0	8,0
6.	Полиэтиленоксид 400	10,0	10,0	-	-	10,0
7.	Пропиленгликокол	-	-	7,5	7,5	7,5
8.	Этиленгликокол	-	-	-	-	-
9.	Этил спирти	-	-	8,0	8,0	8,0
10.	Карбомер ёки карбопол	-	-	1,0	-	-
11.	Ментол	-	0,5	0,5	0,5	-
12.	Нипагин	1,0	-	-	-	1,0
13.	Нипазол	-	1,0	-	1,0	-
14.	Аммиак	0,6	-	0,6	-	0,6
15.	Формальдегид	-	0,1	0,1	0,1	-
16.	Тозаланган сув	100,0 гача	100,0 гача	100,0 гача	100,0 гача	100,0 гача

Жадвалда келтирилган таркиблар бўйича тайёрланган суртмаларнинг асосий кўрсаткичларидан ташқи кўриниши, кислотали ёки ишқорийлиги,

заррачалар ўлчами ва бир хиллиги (гомогенность, однородность) адабиётларда келтирилган усуллар бўйича аниқланди.

Олинган натижалар 3.1.3-жадвалда келтирилган

3.1.3-жадвал

Диклофенак натрий суртмасининг янги таркибини танлаш учун ўрганилган таркиблар асосидаги суртмаларнинг сифат кўрсаткичлари

Ўрганилган кўрсаткичлар ва ўлчов бирликлари	Ўрганилган таркиблар ва уларнинг сифат кўрсаткичлари				
	1	2	3	4	5
Ташқи кўриниши	Қаймоқ рангли, бир хил консистенцияли, ўзига хос хидли суртма	Сарғиш рангли, бир хил консистенцияли, ўзига хос хидли суртма	Оқ рангли, бир хил консистенцияли, ўзига хос хидли суртма	Сарғиш рангли, консистенцияси коникарсиз, ўзига хос хидли суртма	Сарғиш рангли, бир хил консистенцияли, ўткир хидли суртма
Кислотали ёки ишқорийлиги	5,5	5,5	6,5	4,5	5,0
Заррачалар ўлчами	100 мкм гача бўлган заррачалар 10 та	100 мкм гача бўлган заррачалар 18 та	100 мкм гача бўлган заррачалар 7 та	100 мкм гача бўлган заррачалар 12 та	100 мкм гача бўлган заррачалар 10 та
Бир хиллиги (гомогенность, однородность)	Заррачалар кўзга деярли кўринмайди	Заррачалар аниқ кўзга кўринади	Заррачалар умуман кўзга кўринмайди	Заррачалар аниқ кўзга кўринади	Заррачалар кўзга деярли кўринмайди

Жадвалдаги натижалардан кўришиб турибдики, 3-таркиб бўйича танланган суртманинг сифат кўрсаткичлари бошқа таркибларга нисбатан анча яхши. Яъни бу таркиб бўйича тайёрланган суртма оқ рангли, бир хил консистенцияли, ўзига хос хидли суртма бўлиб, рН 6,5, 100 мкм гача бўлган заррачалар 7 та, заррачалар умуман кўзга кўринмайди.

Юқоридагилардан хулоса килиб, диклофенак натрийни қуйидаги янги таркиби таклиф қилинди:

Диклофенак натрий

Таркиби

Диклофенак натрий

(100% курук моддага нисбат, БФ)

-3.0 г

Глицерин

(ФС 42-Уз-0035-2007, ГОСТ 6824-96)

-8.0г

Пропиленгликол

(ВФС 42-1594-86, БФ) -7,5г

96% ректификатланган этил спирти

(ГОСТ 5962-67,ФС 42 Уз -0171-2010) -8,0г

Карбомер 934 Р,974 Р

карбопол 934 Р, 974 Р, ЕФ -1,0г

Ментол ёки рацемик ментол

(ГФ Х,387 б.ФС 42-1866-90,АҚШ Ф,ЕФ) -0.5г

Аммиакнинг 15% ли эритмаси

(ГОСТ 3760-79) -0.6г

Формальдегид эритмаси

(ГФ Ч, 628 б) -0.1г

Тозаланган сув

(ФМ 42 Уз -0511-2007) -100,0г гача

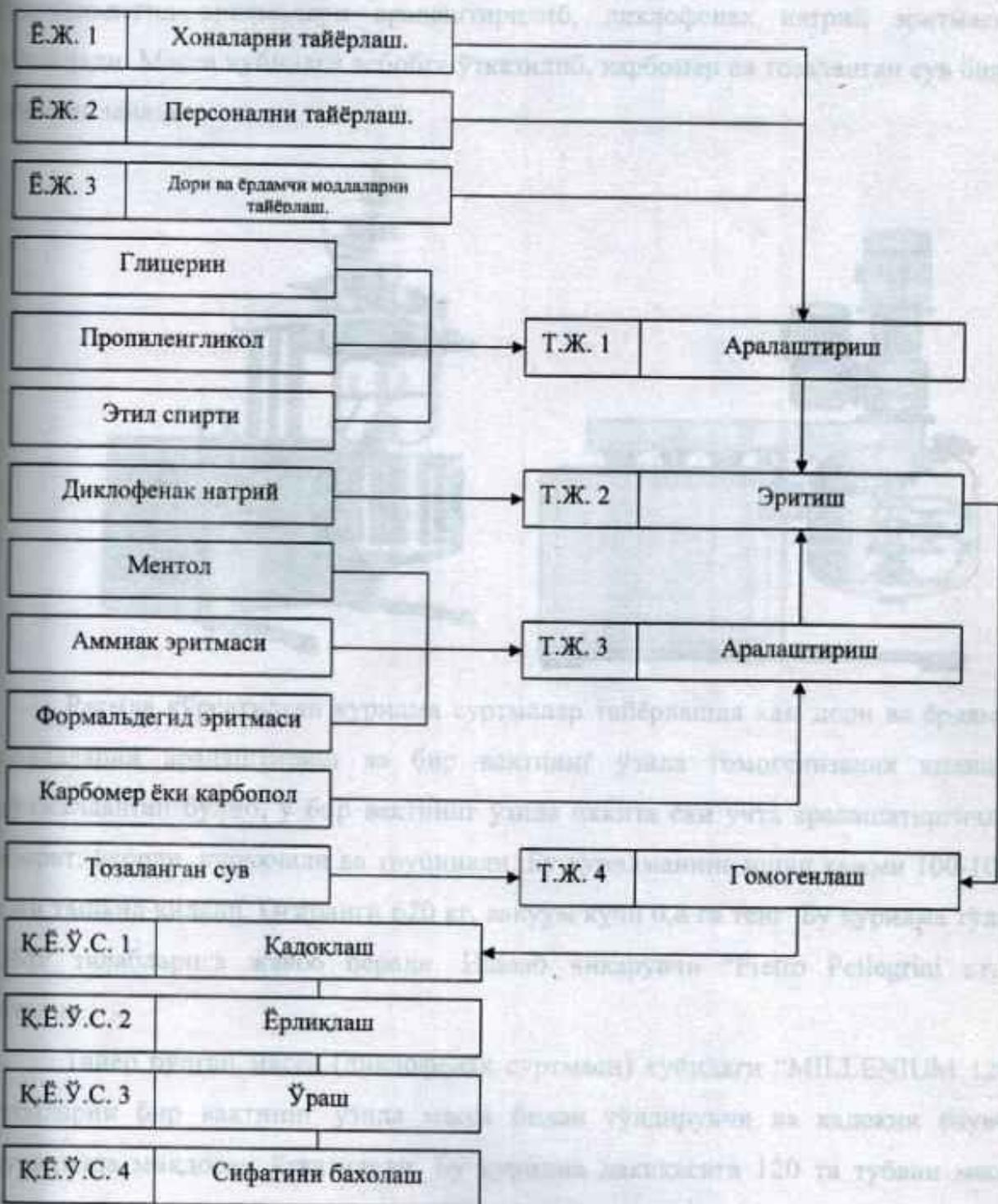
Изох: аммиакнинг 15% ли эритмаси аммиакнинг концентрланган эритмасидан тайёрланади.(ГОСТ 3760-79)

3.2. Янги таркибли диклофенак натрий суртмасини технологияси.

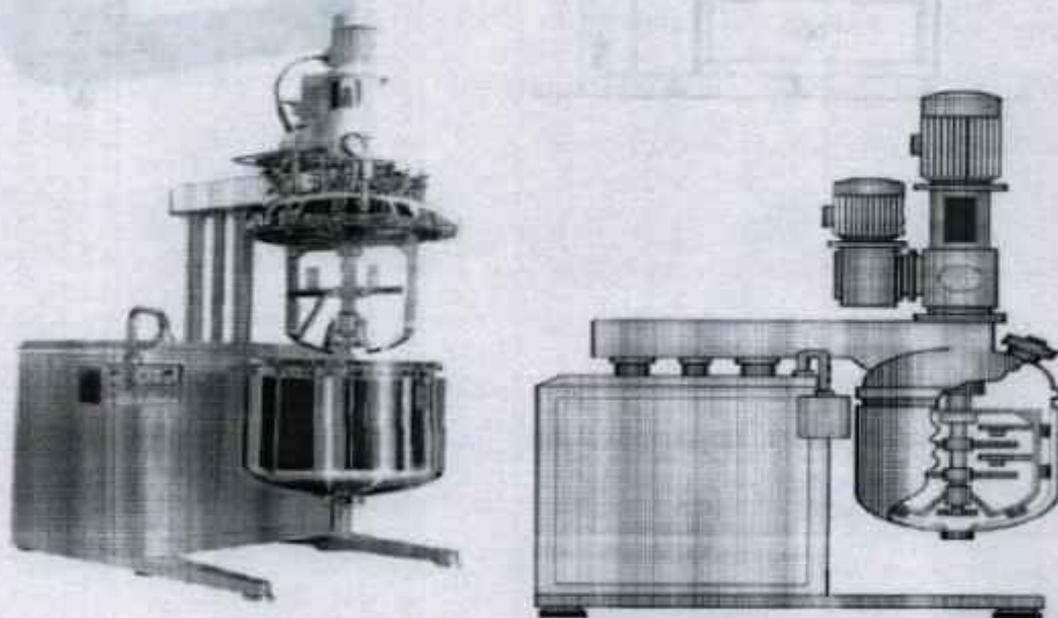
Фармацевтик ишлаб чиқаришда сувда ёки асосда эрийдиган ёки эримайдиган аралаш типли суртмаларни ишлаб чиқариш тез-тез учраб туради. Шундай экан бундай ҳолатларда суртмалар ишлаб чиқариш технологияси ва ишлатиладиган асбоб-ускуналарни тўғри танлаш лозим бўлади. Суртмаларни корхона шароитида ишлаб чиқаришнинг ўзига хос томонлари, уларни тайёрлашда, меъёрий техник ҳужжатлар томонидан белгиланган, камида 2 йиллик сақланиш муддатидаги турғунлигини таъминловчи алоҳида цехларда, мураккаб технологик жараён ва асбоб-ускуналарни тўғри танлашдадир.

Таклиф қилинаётган суртманинг тайёрланиш технологияси тасвири 3.2.1-расмда келтирилган бўлиб, суртмани тайёрлашда «REMEDY GROUP» ҚҚ, МЧЖнинг суртма ишлаб чиқариш линиясидаги асбоб ускуналардан фойдаланилди.

Янги таркибли диклофенак натрий суртмасини тайёрлаш технологияси тасвири.



Суртмани тайёрлаш учун керакли бўлган глицерин, пропиленгликокол ва этил спирти керакли миқдорда тортиб олиниб, аралаштирилади ва унда диклофенак натрий эритилади. Алохида идишда ментол, аммиак ва формальдегид эритмалари аралаштирилиб, диклофенак натрий эритмасига қўшилади. Масса қуйидаги асбобга ўтказилиб, карбомер ва тозаланган сув билан гомогенланади.



Расмда кўрсатилган қурилма суртмалар тайёрлашда ҳам дори ва ёрдамчи моддаларни аралаштириш ва бир вақтнинг ўзида гомогенизация қилишга мўлжалланган бўлиб, у бир вақтнинг ўзида иккита ёки учта аралаштиргичдан иборат: якорли, куракчали ва трубинали. Бу қурилманинг ишчи ҳажми 100-1000 л ни ташкил қилади. Оғирлиги 620 кг, вакуум кучи 0,8 га тенг. Бу қурилма тўлик GMP талабларига жавоб беради. Ишлаб чиқарувчи “Pietro Pellegrini s.r.l.” Италия.

Тайёр бўлган масса (диклофенак суртмаси) қуйидаги “MILLENIUM 120” тубаларни бир вақтнинг ўзида масса билан тўлдирувчи ва кадокни ёпувчи қурилмага миқдоран ўтказилади. Бу қурилма дақиқасига 120 та тубани масса билан тўлдириб, кадоклаш имкониятига эга. Ишлаб чиқарувчи “Marchesini Group” Италия.

IV Боб. Янги таркиби ва технология билан тайёрланган диклофенак натрий суртмасининг стандартизацияси.

4.1. Янги таркибли диклофенак натрий суртмасини сон кўрсаткичларини аниқлаш.

Ташқи кўриниши. Специфик хидли, бир хил консистенцияли, оқ рангдаги суртма.

Чинлиги. Диклофенак натрийни миқдор жихатдан аниқлаш учун тайёрланган эритмани ультрабинафша нур ютиш спектори 220 нм дан 300 нм гача бўлганда, тўлқин узунлиги 276 ± 2 нм ҳолатида максимум нур ютиш кўрсаткичига эга бўлиши керак.

Ўт моддаларни аниқлаш. Бунинг учун, стандарт эритма хроматограммасида асосий доғ, диклофенак натрий гувоҳ моддаси стандарт намунасининг А эритмадаги (СОВС) доғ билан бир сатҳда кўриниши керак.

0,5 г препаратни чинни идишга солиб, кетма-кет равишда 0,1 мл перидол эритмаси ва 0,15 мл концентратланган сульфат кислотаси қўшиб, аралаштирганда йўқолиб кетувчи бинафша ранг ҳосил бўлади (диклофенак натрий).

Сигими 25 мл бўлган чинни идишга 2,0 г препарат солиб, сульфат кислотасидаги 1 мл ванилин (0,1 г ванилин 10 мл сульфат кислотасида) эритмаси қўшилади. Натижада малина тусли қизил ранг ҳосил бўлади (ментол).

Ментол, этил спирти, пропиленгликоль ва глицеринни миқдорий аниқлаш учун тайёрланган стандарт эритма хроматограммасида ментол (тахминан 0,15), этил спиртини (тахминан 0,15), пропиленгликолини (тахминан 0,42) ва глицеринни (тахминан 1,46) ушлаб турилиш нисбий вақтларини пиклари ментолни, этил спиртини, пропиленгликолини ва глицеринни СО эритмасидаги этил спирти, пропиленгликол ва глицерин хроматограммасидаги ушлаб туриш нисбий вақтлари пиклари билан фарқи 0,2% аниқликда бир хил бўлиши керак. Бутандиолни пикни ушлаб туриш вақти -1,4 бирлик деб қабул қилинган (XI ДФ, I нашр, 105 бет) (ментол, этил спирти, пропиленгликол, глицерин).

pH кўрсаткичи. Бу кўрсаткич 6,0 дан 7,5 гача (потенциометрик XI ДФ, 1 нашр, 113 бет) бўлиши керак.

Сигими 50 мл бўлган шиша кимёвий стаканга 2,0 г препарат солиб, 20 мл янги қайнатиб совутилган сув қўшилади ва 10 дақиқа давомида аралаштирилади. Хосил бўлган бир турдаги аралашмани XI ДФ 1 нашр, 113 бетга асосан потенциометрик усулда pH аниқланади.

Қадоқ ичидаги масса. Қадоқ массасини таркиби ОСТ 64-492-85 га асосан аниқланади. Учта туба ёки банка, ичидаги билан ҳар бири торозида алоҳида-алоҳида тортилади, майда қадоқ учун 0,01 г аниқликда ва 1 г гача аниқликда - йирик қадоқ учун. Тубани узинасига қайчи билан кесилади, сўнгра туба ёки банкани ичидагидан масса ажратилади. Препарат қолдикларини қайноқ сув билан ювиб, намликни фильтрловчи коғоз билан тозаланади. Туба (банкани) яна торозида тортилади. Қадоқ ичидаги массани, доривор моддани кодоқдаги массаси ва ичидагидан тозаланган қадоқ массасини нисбати аниқланади.

10 г дан 50 г гача бўлган қадоқ учун рухсат этилган аниқлик $\pm 4\%$, 100г лик қадоқ учун $\pm 2,5\%$ ташкил этади.

Қониқарсиз натижа олинганда синов, препарат миқдорини икки баробар ошириб бажарилади.

Ёт қўшимчалар. 0,67 г препаратни 6 мл совуқ метил спирти-уксус кислотаси билан аралашмаси (9:1) ёрдамида 10 мл сигимли ўлчов колбасига солиниб, 10 дақиқа давомида аралаштирилади, берилган эритувчилар аралашмаси билан эритмани хажмини белгисигача этказилиб, аралаштирилади ва таркибида сув бўлмаган коғоз фильтр ёрдамида филтрланади. Таркибида сувсиз 1,0 г натрий сульфати бўлган ўлчамлари 7,5x15 см бўлган Кизельгель 60 F 254 (Мерк фирмаси) хроматографик пластинка старт чизигига 100 мкг (200 мкг диклофенак натрий) олинган эритма суртилади. 100мкг (0,5 мкг) диклофенак натрийнинг А (СОВС) ёрдамчи моддасини эритмасини стандарт намунаси ва 100 мкг (0,4 мкг) диклофенак натрий Б (СОВС) эритмаси.

Пластинка хавода 5 дақиқа давомида куритилади ва хлороформ-ацетон чумоли кислотаси (80:1:3) эритувчилар аралашмаси билан камерага жойлаштириб, ошиб борувчи усул билан хроматрографияланади.

Эритувчилар fronti старт чизигидан 10 см ўтганда, пластинкани камерадан олиб, 10 дақиқа хавода куритилади ва ультра бинафша нурини тўлқин узунлиги 254 нм да кўрилади ёки олтингугурт кислотасидаги калий бромати эритмаси пуркалади, кўнғир-бинафша доғлар кўринади.

Текширилаётган эритма хроматограммасида асосий доғдан ташқари қўшимча доғларни борлигига рухсат этилади, лекин бу доғларни ҳар бирининг катталиги ва рангининг интенсивлиги натрий диклофенакни А (СОВС) эритмасини хроматограммасидаги доғдан катта бўлмаслиги керак (0,25% дан кўп эмас).

Қўшимчаларни йиғинди миқдори 10% дан ошмаслиги керак. "Хроматографик жадвални яроклигини текшириш" тестини талаблари бўйича бажарилган анализ натижалари тўғри ҳисобланади.

Эслатма:

1. Диклофенак натрий А эритмаси ва Б СОВС эритмаларини тайёрланиши. 0,063 г диклофенак натрий (Бр 2004) 25 мл сиғимли ўлчов колбасига солиниб, совуқ 15 мл метил спирти-сирка кислотаси (9:1) аралашмасида эритилиб, эритмани ҳажмини шу эритувчилар ёрдамида белгисигача олиб борилади ва аралаштирилади (асосий эритма).

Асосий эритмани қоронғи ерда сақланганда сақлаш муддати 10 кун.

0,1 мл асосий эритмани 50 мл сиғимлик ўлчов колбасига солиб, эритма ҳажмини метил спирти-сирка кислотаси (9:1) совуқ аралашмаси ёрдамида белгисигача суюлтирилади ва аралаштирилади (А эритма).

0,08 мл асосий эритмани 50 мл сиғимлик ўлчов колбасига солиб, метил спирти-совуқ сирка кислота аралашмаси ёрдамида эритманинг ҳажмини белгисигача етказилиб аралаштирилади (Б эритма).

Диклофенак натрийнинг А ва Б СОВС эритмалари янги тайёрланган ҳолда ишлатилади.

Хроматографик жадвални яроклигини текшириш.

Хроматографик жадвал ярокли деб хисобланганиши учун:

- диклофенак натрий Б СОВС эритмасини хроматограммасида доғ аниқ кўриниши керак,

- диклофенак натрий Б СОВС эритмасини хроматограммасида Rf доғлар 0,6 қисмини ташкил этиши керак.

Заррачаларини ўлчамлари. Бунинг учун 0,02 г бўлган препаратни предмет шишасига жойлаштириб, 15x15 мм лик ёпувчи шиша билан беркитилади, препарат заррачаларини ёпувчи шиша тагида бир хил жойлаштириш учун ёпувчи шишани препарат игнасини тўмтоқ учи билан босилади (ТУ 64-1-464-74) ва окуляри 16 х, объективи 10х марта катталаштирилган микроскопда кўрилади.

Микроскопни 10 та кўриш майдонида заррачаларнинг асосий массасини ўлчамлари 60 мкм дан катта бўлмаслиги керак; 10 тадан кўп бўлмаган заррачаларни ўлчамлари 60 дан 90 мкм гача бўлиши рухсат этилади.

Аниқлаш ўртача бешта пробада бажарилади.

Бир хиллик. Суртма биртурли бўлиши керак. Препаратни 0,02 г массалик 4 та намунасини 2 тадан предмет шишасига қўйилади. Иккинчи предмет шишаси билан ёпилиб, диаметри 2 см атрофидаги доғлар ҳосил бўлгунча зичлаштирилади ва кўздан 30 см узоқликдан кўрилади; намуналарни тўртадан уртасида заррачалар кўринмаслиги керак.

Агар заррачалар кўп сонли доғларда кўринса, аниқлаш саккизталиқ текширувда қайта бажарилади, заррачаларни мавжудлиги иккита синовда аниқлаш рухсат этилади. Бунда 12 талиқ синовларда заррачаларни мавжудлиги 3 та синовдан кўп бўлмаган ҳолда аниқлаш рухсат этилади.

Микробиологик тозалик. Препарат XI ДФ, 2 нашр, 193 бетда келтирилган усул бўйича, шунингдек Н 2 от 12.10.2005 й, категория 2 ўзгартириш бўйича кўрсатилган талабларга жавоб бериши керак. 1 г препаратда аэробик бактериялар ва замбируғлар умумий сони 10² дан ошмаслиги рухсат этилади, 10 тадан кўп бўлмаган эктробактериялар ва бошқа граммусбат

бактериялар, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* бўлмаслиги керак. Препарат тажрибалар ўтказиш шароитида микробларга қарши хоссага эга эмас (суюлтириш 1:10).

4.2. Янги таркибли диклофенак натрий суртмасини миқдорий кўрсаткичларини аниқлаш.

Диклофенак натрийни миқдорини аниқлаш. Эритмалар ишлатилиш олдида тайёрланади. Тахминан 0,5 (аниқ ўлчов) препарат 50 мл ли колбага солинади, углерод диоксиддан озод бўлган 20 мл сув қўшилиб, бир турдаги аралашма хосил бўлгунича магнит аралаштирувчи кажавада аралаштирилади, углерод диоксиддан холи бўлган 20 мл сув ёрдамида 50 мл сигимлик ўлчов колбасига ўтказилади. 3 мл 0,1 м натрий гидроксид эритмаси қўшилади, шу эритувчи ёрдамида эритманинг хажми белгисигача етказилади, аралаштирилади ва айланиш тезлиги 8000 об/мин бўлган центрифугада 10 дақиқа давомида центрифугаланади. 2 мл хосил бўлган эритмани 25 мл сигимли ўлчов колбасига солиниб, углерод диоксиддан озод қилинган сув ёрдамида эритманинг хажмини белгисигача етказилади ва аралаштирилади. Текширилаётган эритмани ва стандарт эритмаларнинг нур ютиш кўрсаткичи спектрофотометрда, тўлқин узинлиги 276 нм да 10 мм ли қатлам қалинлигидаги кюветада оптик зичлиги ўлчанади, солиштирилувчи эритма сифатида углерод диоксиддан озод бўлган сув солиштириш учун эритма сифатида ишлатилади.

Диклофенак натрийни 1 г препаратдаги грамм миқдори қуйидаги формула ёрдамида аниқланади

$$X_1 = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 50 \cdot 25 \cdot P}{D_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot m_1 \cdot 2 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot P}{D_0 \cdot m_1 \cdot 4 \cdot 100}$$

D_1 - текширилаётган эритманинг оптик зичлиги

D_0 - стандарт эритманинг оптик зичлиги

m_0 - диклофенак натрий СО ўлчов массаси, г

m_1 - препарат массасини аниқ тортмаси, г

P - диклофинак натрий СО сидаги асосий моддани миқдори, %

1 г препаратда $C_{14}H_{10}C_{12}N NaO_2$ (диклофенак натрий) миқдори 0,027 дан 0,033 г гача бўлиши керак.

4.2.1-жадвал

Суртмадаги диклофенак натрийни сон жихатдан аниқлаш метрологик характеристикалар натижалари

Диклофенак натрий миқдори	X_{cp}	S^2	S	P	Delta X	DeltaX _{cp}	E_{ps}	$E_{ps\ cp}$
0,031								
0,031								
0,030	0,0306	0,0000003	0,00054	0,05	0,0031	0,0014	10,4532	4,6748
0,030								
0,031								

Эслатма! Стандарт эритмани тайёрлаш. Тахминан 0,05 г (аниқ тортма) диклофенак натрий СО си ёки Евр.ф CRS 100 мл сигимлик ўлчов колбасига солинади, унга олдиндан 3 мл 0,1 м натрий гидроксиди эритмаси солинган, углерод диоксидидан озод этилган 60 мл сувда эритилади. Ўша эритувчи ёрдамида белгигача етказилади ва аралаштирилади. Хосил қилинган эритмани 1,0 мл ни 25 мл сигимлик ўлчов колбасига солинади, углерод диоксидидан озод қилинган сув ёрдамида эритмани хажмини белгисигача олиб борилади ва аралаштирилади.

Ментол, 96%этил спирти, пропиленглюколь, глицерин. Аниқлаш газ хроматография усули билан бажарилади, ички стандартлар сифатида камфора ва бутанолдан фойдаланилади. Эритмалар ишлатилишидан бир оз олдин тайёрланади.

Тахминан 1,0 г (аниқ тортма) препарат 100 мл сигимлик зич ёпиладиган тикинли колбага солиниб, унга 30 мл метанол қўшилади, тикин ёпилади, 15 дақиқа давомида магнитли аралаштиргичда аралаштирилади, 15 мл метанол ёрдамида эритмани 50 мл сигимли ўлчов колбасига миқдоран ўтказилади, ишчи стандарт эритмасидан 10 мл қўшилиб, эритманинг хажми ўша эритувчи

ёрдамида белгисигача олиб борилади, аралаштириб, 15 дақиқа давомида 8000 айл/дақиқа тезлик билан центрифугаланади.

Солиштирилувчи ва текширилувчи эритмалардан 1 мкл дан галма-гал оловли ионизация детекторли газли хроматографда хроматографияланади, қуйидаги шароитларда 6 тадан кам бўлмаган хроматограммалар олинади.

- 2 мкм лик ҳаракатланмайдиган фазали таркиб қатлами билан қопланган колонка- CP-WAX 57 CB, оловли кварцдан тайёрланган, ўлчамлари 25 см x 0,53 мм, фирма спгопраск, Varian (CША);

- Юқори поляр полиэтиленгликоль ёки аналоги хроматографик системани яроқлигини текшириш тести талабларига жавоб берувчи;

- колонка ҳорорати -40°C - 4 дақиқа давомида, 8 град/дақиқа тезлик билан 220°C гача кўтариш, 15 дақиқа давомида 220°C да ушлаб туриш;

- буғлантирувчи ва детектор ҳароратлари 220°C ва 240°C

- газ тезлиги (азот ёки гелий хроматография Р учун) -30 мл/дақиқа

- колонкадан ўтган газ тезлиги -10 мл/дақиқа

Айтилган шароитда хроматографияланганда пикларни чиқиш кетма-кетлиги қуйидагича бўлиши керак: метанол (эритувчи), 96% этил спирти, бутанол (ички стандарт), камфора (ички стандарт), пропименглеколь, метанол, глицерин.

Қуйидаги шартлар бажарилса, хроматографик система яроқли ҳисобланади:

- метанол ва 96% этил спирти, стандарт эритма хроматограммасидан ҳисобланган, пикларни бўлиниш коэффициентлари 1,0 дан кам бўлмаслиги керак;

- пропиленгликол ва метанолларни, стандарт эритма хроматограммасидан ҳисобланган, пикларни бўлиниш коэффициентлари 1,5 дан кам бўлмаслиги керак;

- 96% этил спирти ва глицерин, стандарт эритма хроматограммасидан, пикларидан ҳисобланган хроматографик колонкани унумдорлиги 10000 назарий тарелкаларидан кам бўлмаслиги керак;

- Метанол пикларини майдонлари ва камфора (ички стандарт) пиклари майдонлари нисбати учун ҳисобланган, стандарт эритма хроматограммасидан, нисбий стандарт чекиниш 2% дан ошмаслиги керак.

Метанолни (X_2) 96% этил спиртини (X_3), пропиленгликолни (X_4), глицеринни (X_5) миқдорлари 1 г препаратда грамм миқдорида қуйидаги формуладан ҳисобланади:

$$X_{2,3,4,5} = \frac{B_{2,3,4,5} \cdot m_{st} \cdot 50 \cdot 1,0}{B_{st} \cdot 50 \cdot 50} = \frac{B_{2,3,4,5} \cdot m_{st}}{B_{st} \cdot m_1 \cdot 50}$$

Бу ерда:

B_2 – текширилувчи эритма хроматограммасидан ҳисобланган, ментолни пиклари майдонларини камфора (ички стандарт) пиклари майдонларига нисбатини ўртача қийматлари;

$B_{3,4,5}$ – текширилувчи эритма хроматограммасидан ҳисобланган, 96% этил спирти ёки пропиленгликол ёки глицеринни пикларини майдонини бутанол Р (ички стандарт) пиклар майдонига нисбатини ўртача қиймати;

m_{st} - стандарт эритма хроматограммасидан ҳисобланган, метанол пиклари майдонларини камфора (ички стандарт) пиклари майдонларига нисбатини ўртача қиймати ёки 96% этил спиртини, ёки пропиленгликолни, ёки глицеринни пикларини майдонини бутанол Р (ички стандарт) ни пиклар майдонига нисбатини ўртача қиймати;

m_1 - препарат массасини ўлчови, граммда

m_1 - ментол 96% этил спирти ёки пропиленгликол ёки глицеринни массаларини ўлчови граммда.

$C_{10}H_{20}O$ (ментол) ни миқдори 1 г препаратда 0,0045 г дан 0,0055 г гача бўлиши керак.

C_2H_5OH (этил спирти) ни миқдори 1 г препаратда 0,072 г дан 0,088 г гача бўлиши керак.

$C_3H_8O_2$ (пропиленгликол) ни миқдори 1 г препаратда 0,068 г дан 0,083 г гача бўлиши керак .

$C_3H_8O_3$ (глицерин)ни миқдори 1 г препаратда 0,072 г дан 0,088 г гача бўлиши керак.

Эслатма

1. Стандарт эритмани тайёрлаш. Тахминан 0,25 г (аниқ тортма) метанол (ГФ Х, с. 387, ФС 42-1866-90, Ф. США, Евр. Ф), 4,0 г (аниқ тортма) 96% этил спирти (ГОСТ 5962-67; ФС 42 У3-0171-2005; O'z DSt 958:2000), 3,75 г (аниқ тортма) пропиленгликол (ВФС 42-1594-86, Брит.Ф), 4,0 (аниқ тортма) глицеринлар (ФС 42-2202-84, ГОСТ 6824-96) сизими 50 мл бўлган ўлчов колбасига солинади, 30 мл метанолда эритилиб, эритманинг ҳажмини ўша эритувчи ёрдамида белгисигача етказилади ва аралаштирилади.

1,0 мл олинган эритмани 50 мл сизимлик ўлчов колбасига солинади, ишчи стандарт эритмасидан 1,0 мл кўшилади, эритманинг ҳажмини метанол ёрдамида белгисигача олиб бориб, аралаштирилади.

Ишчи стандарт эритмасини тайёрлаш. Тахминан 0,25 г камфора ва 4,0 г бутанол 50 мл лик ўлчов колбасига солинади, 30 мл метанолда эритилади, эритманинг ҳажмини шу эритувчи ёрдамида белгисигача олиб борилади ва аралаштирилади.

4.2.2-жадвал

Таклиф қилинган янги таркибли диклофенак натрий суртмасининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

№/р	Ўрганилган кўрсаткичлар ва ўлчов birlikлари	Усуллар ва меъёрлар	Олинган натижалар
1.	Ташқи кўриниши	Органолептик, визуаль	Оқ рангли, бир хил консистенцияли, ўзига хос хидли суртма
2.	Чинлиги	СФ, 276 нм	220-300 нм тўлқин узунлиги оралигида 276±2 нм тўлқин узунлигида максимум нур ютади
3.	Кислотали ёки ишқорийлиги	XI ДФ, 1 навр, 113 б (потенциометрик)	6,0-7,5
4.	Қадоқ ичидаги масса	Гравиметрик, ОСТ 64-492-85 бўйича	± 4% гача
5.	Ёт аралашмалар	Хроматографик	1% гача
6.	Заррачалар ўлчами	Микроскопик окуляр 16х, объектив 10х	10 тагача 60-90 мкм ли заррачалар бўлиши мумкин
7.	Бир хиллиги (гомогенность)	Органолептик, визуаль	Заррачалар умуман кўзга кўринмаслиги керак

	однородность)		
8.	Микробиологик тозалиги	XI ДФ, 2 нашр, 193 б ва №2 ўзгартириш: 12.10.2005 й, категория 2.	1 г суртмада 100 тадан ортиқ умумий азроб бактериялар ва замбуруғлар (йигиндиси), 10 тадан ортиқ энтеробактериялар ва грамманфий бактериялар, умуман <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> бўлмаслиги керак
9.	Микдорий таҳлили: - диклофенак натрий - ментол - этил спирти - пропиленгликол - глицерин	СФ, 276 нм Газ хроматографик	0,0270 - 0,0330 г 0,0045 - 0,0055 г 0,0720 - 0,0880 г 0,0680 - 0,0830 г 0,0720 - 0,0880 г

4.3. Янги таркибли диклофенак натрий суртмасини қадоқлаш, ёрликлаш, ташиш ва сақлаш.

Қадоқлаш. 15 г, 40 г ли алюмин тубаларга мўлжаланган ёки тиббий суртмалар учун ламинарланган полипропилен плёнкали фольгадан тайёрланган ТУ 64-7-678-90 бўйича, ГОСТ 16337-85Е бўйича паст босимли полиэтилендан, ТУ 5-05-1105-78 бўйича полипропилендан, ГОСТ 20282-86 Е бўйича полистирол ПСС дан ёки ОСТ 6-05-406-90 бўйича зарбага чидамли полистиролдан, ёки 25, 30 г ли ТУ 64-2-281-84 бўйича дротдан тайёрланган банкаларда, ёки ТУ 64-2-239-79 бўйича БДС банкаларда, ёки TSh 64- 17490735-01:2001 ОСТ 64-2-281-84 бўйича зичловчи полиэтилен қопқоқли банкаларда ёки ТУ Уз-64-1696647-01-98, ёки TSh 64-15390981-02:2003, ёки ТУ 64-203636735>02-2007 OzDSt 936:20004 бўйича пласмасс банкалар, ёки TSh 64 -22956650-01:2009 бўйича доривор моддалар учун полимерлар маркаларидан тайёрланган қопқоқли пластик банкаларда ёки TSh 64 - 15390981- 02:2003 бўйича №1 ўзгартириш хар бир банка ёки тубаларни ишлатилиш бўйича йўриқномаси билан картон пеналларга жойлаштирилади ГОСТ 7933-80 бўйича. Банка ва тубаларни, бир-биридан ажратиш учун орасига картон қўйиб ГОСТ 7376-89 бўйича гофриланган картондан тайёрланган қутиларга жойлаштирилади, ёки ГОСТ 7933-89Е бўйича қутилар учун картондан тайёрланган, ёки стекломасс ёки дротлардан тайёрланган тўплашларни ўров қўғози, ГОСТ 8273-75 бўйича ўралади, ГОСТ 2228-81Е бўйича картон тагли қоғозларга, ёки ГОСТ 25951-83 бўйича термокиришувчан

полиэтилен плёнкалардан тайёрланган пакетлар ичига этикеткалар солиниб жойлаштирилади.

Кути ёки тўпламларни ГОСТ 8273-75 бўйича ўрам коғоз билан ўралади, ёки коғоз қоп билан ГОСТ 2228-81Е бўйича, ёки ГОСТ 18251-87 бўйича ёпишқоқ елимли этикеткалар билан, ёки ГОСТ 17308-88 бўйича каноп билан боғланади, ёки ТУ 17-05- 009-80 бўйича пропилен ип билан боғланиб, уларни учига ўзи ёпишувчи этикетка ёпиштирилади, ёки ГОСТ 7625-86Е бўйича этикетка коғозидан, ёки ГОСТ 18510-87Е бўйича ёзув коғозидан.

Контейнерда ташилганда коробка, тўпламлар ёки пакетларни яшиқларга жойлаш рухсат этилмайди.

Грухлаб транспорт кодоқлаш ГОСТ 17768-90Е бўйича.

Маркалаш. Тубада, пачкада ёки банкани этикеткасида ишлаб чиқарувчи корхонани номи, товар белгиси, манзили, препарат номи лотин, ўзбек ва рус тилларида, 100г препаратда таъсир этувчи модда миқдори, препарат миқдори граммда, “Врач тавсияси билан ишлатилсин”, сақлаш шароитлари, рўйхатга олиш гувоҳномасини тартиб рақами, серия рақами, сақлаш муддати, штрих-коди, серия рақами ва ишлатиш муддати тубани думига ўйиб туширилади. Тубани пеналга жойлаштиришда график безашни қисқартиришган матнини, ишлаб чиқарувчи корхона номи билан, савдо белгиси, манзили, препарат номи лотин, ўзбек ва рус тилларида, 100г препаратда таъсир этувчи моддани миқдорини препарат миқдори граммда, рўйхатдан ўтказиш гувоҳномасини рақами, серия рақами, ишлатиш муддатини кўрсатиш рухсат этилади.

Гурух этикеткасида кўшилган кодоқлар сони кўрсатилади.

Транспорт тарасини маркалаштириш ГОСТ 14192-96 бўйича.

Транспортлаш. ГОСТ 17768-90Е бўйича

Сақлаш. Курук, ёруғлик тўсилган ерда, +10°C дан +20°C гача хароратда.

Асосий фармакологик гуруҳи. Ревматизмга қарши, шамоллашга қарши, оғриқ қолдирувчи модда.

Эслатма: Юқорида келтирилган реактивлар ва титрланган эритмалар Давлат фармакопеяси, XI нашр 1 ва 2 жилдларидан олинган.

У Боб. Янги таркиби ва технология билан тайёрланган диклофенак натрий суртмасининг фармакологик таъсири ва турғунлиги.

5.1. Янги таркибли диклофенак натрий суртмасини ўзига хос таъсирини ўрганиш.

Диклофенак натрий суртмасининг ўткир заҳарлилиги ва ўзига хос таъсири, АОА “Синтез” Россия фармацевтик ишлаб чиқарувчи корхонаси томонидан ишлаб чиқарилаётган суртмага нисбатан қиёсий ўрганилди. Тажриба ишлари Тошкент Фармацевтика институтининг Фармакология ва клиник фармация кафедрасининг профессори Х.У.Алиев ва доцент Н.В.Шильцовалар раҳбарлигида амалга оширилди.

Препаратга фармакодинамик нуқтаи назаридан баҳо бериш учун унинг ўткир заҳарлилиги адабиётларда келтирилган усул бўйича аниқланди.

Бунинг учун массаси 22-24 г бўлган, ҳар икки жинсли лаборатория сичқонларидан фойдаланилди. Тажриба ишлари 48 соат давомида олиб борилди. Аввал тажриба ҳайвонлари танлаб олиниб, бевосита тажриба ишларига тайёрланди. Яъни бунда ҳайвонларнинг елка қисмидан $1 \times 1,2$ см² майдони жундан тозаланиб, ўрганилаётган суртмалар 0,1; 0,25; 0,5; ва 0,75 г миқдорида, ҳайвонларнинг умимий оғирлигига нисбатан тозаланган майдонга суркалди. Аниқроқ қилиб айтганда ўртача 4,55 г/кг дан 34,1 г/кг миқдорида ишлатилди. Ҳар бир тажриба учун ўртача 6 та ҳайвондан фойдаланилди. Тажриба ҳайвонлари 7 кун давомида кузатиб борилди, яъни уларнинг умумий ҳолати ва ҳатти ҳаракати назорат қилинди.

Тажрибалар шуни кўрсатдики, тажриба ҳайвонларида шу 7 кун мобайнида интоксикация ҳолатлари умуман кузатилмади. Олинган натижалар 5.1.1-жадвалда келтирилган.

Жадвалда келтирилган натижалардан кўриниб турибдики, тажриба ишларини олиб бориш мобайнида тажриба ҳайвонларининг нобуд бўлиши кузатилмади, шунинг учун LD_{50} аниқлашнинг ҳолати йўқ.

**Диклофенак натрий суртмаларини ўткир заҳарлилигини аниқлаш
натижалари**

т/р	Препарат дозалари, мг/кг	Тажриба хайвонларининг соли	Нобуд бўлган ёки тирик қолган тажриба хайвонларининг соли	
			Таклиф қилинган янги таркибли Диклофенак натрий суртмасини қабул қилган тажриба хайвонлари	АОА "Синтез" Россия Диклофенак натрий суртмасини қабул қилган тажриба хайвонлари
1.	0,100 (0,1 г/кг)	6+6	0/6	0/6
2.	0,250 (0,25 г/кг)	6+6	0/6	0/6
3.	0,500 (0,5 г/кг)	6+6	0/6	0/6
4.	0,750 (0,75 г/кг)	6+6	0/6	0/6

Юқоридагилардан келиб чиқиб, шунини хулоса қилиш мумкинки, таклиф қилинаётган янги таркибли диклофенак натрий суртмаси билан АОА "Синтез" (Россия) томонидан ишлаб чиқарилаётган диклофенак натрий суртмаси ўткир заҳарлилиги бўйича деярли бир хил натижаларни кўрсатди.

Маълумки, диклофенак натрий тиббиётда ҳам яллиғланишга қарши, ҳам оғриқ қолдирувчи восита сифатида кенг ишлатилади. Бундан келиб чиқиб, таклиф қилинаётган препаратнинг ўзига хос таъсирини ўрганишда унинг айнан яллиғланишга қарши таъсирини ўрганиш бўйича белгилашни лозим деб топдик.

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

Олинган натижалар қуйидаги 5.1.2-жадвалда келтирилган.

Жадвалда келтирилган маълумотларга қараганда, 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 маротаба ошади ва 24 соат давомида ўзгаришсиз сақланиб қолади.

Стандарт дори тури 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.

Тадқиқотларда қўлланилган ҳар беш таркиб бўйича тайёрланган препаратларнинг яллиғланишга қарши таъсир кучи ва таъсир давомийлиги стандарт дори тури таъсир кучи ва таъсир давомийлигидан кескин фарқланмайди. Яъни ҳар икки препарат бўйича тайёрланган препаратларнинг 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. АОА “Синтез” (Россия) ишлаб чиқарган препаратнинг яллиғланишга қарши таъсир самарадорлиги, таклиф қилинган таркиб бўйича тайёрланган суртманинг таъсир самарадорлигидан бир оз юқорилиги кўзга ташланади.

**Диклофенак натрий суртмасини яллиғланишга қарши таъсирини ўрганиш
натижалари**

№	Текширилаётган препаратлар	Тадқиқотларни олиб бориш давомийлиги	Яллиғланишга қарши таъсир				
			Назорат қилинаётган ҳудуд ҳажмининг камайиши				
			Препарат юборилгунча, мл	Абсолют миқдор,		Самара дорлиги	
		мл	%	%			
1.	Назорат гуруҳ	1-24	0,65	1,300	100	-	
2.	Стандарт дори тури	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.	Таклиф қилинган янги таркибли Диклофенак натрий суртмасини қабул қилган тажриба хайвонлари	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.	АОА "Синтез" Россия Диклофенак натрий суртмасини қабул қилган тажриба хайвонлари	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	

5.2. Янги таркибли диклофенак натрий суртмасини турғунлигини ўрганиш.

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

«Тезлаштирилган эскиртириш» усули бўйича дори воситаси яроқлилик 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 , - тажрибавий ҳароратни $\pm 1^{\circ}\text{C}$ аниқликда сақлаб туриши керак.

Яроклилик 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 кадоқларда ишлаб чиқарилса, уни худди шу материалдан тайёрланган кичик идишларга қайта кадоқлаш зарур.

Юқори тажрибавий сақлаш ҳарорати кичик вақт оралиғида яроклилик муддатини белгилашни таъминлаши зарур. Бироқ бу ҳарорат дори воситасини агрегат ҳолатини ўзгариши ёки кадоқ материални бузилишида олиб келадиган чегарадан ортмаслиги керак. Текшириляётган 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_{sp} – 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 таҳлил усуллари дори воситаси сифат кўрсаткичлардаги узгаришларни аниқлаш имконини бермаса, дори воситасини сақлаш вақтида қўшимча равишда сифатидаги аниқлашга узгаришларни имкон берадиган таҳлил олиб бориш, мақсадга мувофиқдир. Бу яроклилик 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 курсатгичлар, оддий шароитда олти ойга эквивалентга тенг бўлган вақтлар оралигида аниқланади. Сифат кўрсаткичи назорати босқичлари тажрибавий сақлаш ҳароратига боғлиқлиги жадвалда келтирилган.

$(t_s - t_{xp})^{\circ}\text{C}$	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 эскиритиш» 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 К 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. Курсатгичлар 180 суткага фарк қилса, «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. $t_{x(I)}$ ва $t_{x(II)}$ 40°C ва 60°C га тенг. Тажрибавий яроқлилик муддати $C_{x(I)}$ ва $C_{x(II)}$ 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 яроқлилик муддатлари фарқ қилса, олинган натижанинг энг кичиги яроқлилик муддати деб ҳисобланади.

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

Максимал назарий сақлаш ҳарорати учун дори воситаси яроқлилик муддати уч йилга тенг бўлган ҳарорат қабул қилинган. У ҳисоб йўли билан яроқлилик 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;

$3 \cdot 365$ – суткада белгиланган 3 йиллик яроқлилик муддати;

$C_{20^{\circ}\text{C}} - 20^{\circ}\text{C}$ ҳароратда суткада белгиланган яроқлилик 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 яроқлилик муддати _____ $^{\circ}\text{C}$ да _____ сутка

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

Топилган яроқлилик муддати 20°C да _____ сутка

Янги таркибли диклофенак натрий суртмасининг турғунигини
«тезлаштирилган эскиртириш» усули бўйича ўрганиш натижалари

t/p	Ўрганилган кўрсаткичлар ва ўлчов birlikлари	Бошланғич натижалар	30 С ҳароратда “тезлаштирилган” усул бўйича ҳар (кун)			
			92	184	276	368
1.	Ташқи кўриниши	Оқ рангли, бир хил консистенцияли, ўзига хос хидли суртма	Оқ рангли, бир хил консистенцияли, ўзига хос хидли суртма			
2.	Чинлиги	276±2 нм тўлкин узунлигида максимум нур ютади	276	276	276	276
3.	Кислотали ёки ишқорийлиги	6,0-7,5	6,0-7,5	6,0-7,5	6,0-7,5	6,0-7,5
4.	Қадоқ ичидаги масса	± 4% гача	39,7	39,5	38,9	38,8
5.	Заррачалар ўлчами	10 тагача 60-90 мкм ли заррачалар бўлиши мумкин	7	7	7	8
6.	Бир хиллиги (гомогенность, однородность)	Заррачалар умуман кўзга кўринмаслиги керак	Заррачалар умуман кўзга кўринмайди			
7.	Микдорий таҳлили, 1 г суртмада: - диклофенак натрий - ментол - этил спирти - пропиленгликол - глицерин	0,0330 0,0054 0,0870 0,0820 0,0870	0,0320 0,0053 0,0870 0,0830 0,0880	0,0310 0,0053 0,0870 0,0820 0,0880	0,0310 0,0052 0,0860 0,0820 0,0870	0,0300 0,0051 0,0860 0,0820 0,0850

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 суртмасининг яроқлилик муддати «тезлаштирилган эскиртириш» усули бўйича ўрганилиб, 2 йил деб белгиланди. Олинган натижалар 5.2.1-жадвалда келтирилган.

3. Янги таъриб бўйича суртмасининг тайёрловчи технологиясини янгиликлар билан таъриб мақсулатининг сифат кўрсаткичлари амалдаги "Дори воситаларнинг сифат етказкичлари" Тест ҚУ 2002 йилдаги стандартларига

4. Янги таъриб бўйича тайёрланган диклофенак натрий суртмасининг биологик қамардорлиги унинг қилинишига қарши таъриб ервали амалда мажбур бўлган диклофенак натрий воситасини суртмасинга қийсан ўрганилади.

5. Тайёр маҳсулатининг сақлавиш муддати "таърибловчи" усулда белгиланди ва у ҳақида 2 йил деб белгиланди.

ЎЙДЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎИХАТИ

1. Азимова М.Н. Аҳолини сифатли дори воситалари билан таъминлашнинг асосий муаммолари ва ечимлар // Ёшларнинг йили - Тошкент, - 2011. - №4. - С. 9-12.

2. Аминов С.Н., Таллоев Х.С., Закирова Р.Ю., Цирпанов А.Т., Умарова Д.Д. Маз "Ангчабастин" - дотор риноларимолловчи сродство // Фармацевтический журнал. - Тошкент, - 2009. - №4. - С.50-52.

3. Арисастанов Ж.М. Инновационный тип гарантии фармацевтической организации и предприятия // Качество в фармацевтике. - Тошкент, - 2007. - №2. - С. 14-27.

Умумий хулосалар

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.

2. Янги таркибни танлашда ишлаб чиқаришда мавжуд бўлган диклофенак натрий асосидаги суртмаларнинг таркиби ўрганилиб, ички имкониятларни ҳисобга олган ҳолда ёрдамчи моддалар тури ва миқдори илмий асосланган ҳолда белгиланди.

3. Янги таркиб бўйича суртманинг тайёрланиш технологияси ишлаб чиқилди. Тайёр маҳсулотнинг сифат кўрсаткичлари амалдаги “Дори воситаларининг сифат стандартлари” Тст 42 Уз 2002 асосида стандартланди.

4. Янги таркиб бўйича тайёрланган диклофенак натрий суртмасининг биологик самарадорлиги унинг яллиғланишга қарши таъсири орқали амалда мавжуд бўлган диклофенак натрий асосидаги суртмаларга қиёсан ўрганилди.

5. Тайёр маҳсулотнинг сақланиш муддати “тезлаштирилган” усулда аниқланди ва у ҳозирча 2 йил деб белгиланди.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

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

2. Аминов С.Н., Талипова Х.С., Заикрова Р.Ю., Шарипов А.Т., Казанцева Д.С. Мазь “Антибавосин” – новое ранозаживляющее средство // *Фармацевтический журнал*. – Ташкент, - 2009. - №4. - С.50-52.

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

4. Ботирова З.Б. Аҳолини сифатли дори воситалари билан таъминлаш – ижтимоий ҳимоянинг муҳим омили // *Farmatsevtika jurnali*. – Тошкент, - 2011. - №4. - С. 4-9.
5. Государственная фармакопея СССР. Одинацатое издание. Выпуск 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё. Москва. «Медицина». 1990. 400 с.
6. Гузев К.С., Поляченко Л.Н., Маркина Н.А. Исследование показателя «рН водного извлечения» препарата мазь салициловая 2% и 10% // *Фармация*. – 1999. - №4. – С. 29-30.
7. Жалилов Х.К. Дори воситалари муомиласининг бугунги кундаги ҳолати ва истикболлари // *Farmatsevtika jurnali*. – Тошкент, - 2011. - №4. - С. 12-17.
8. Загорий В.А., Кричевский А.О., Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. Организация производства жидкостей, кремов и мазей в соответствии с требованиями GMP в АО «Фармацевтическая фирма Дарница» // *Фарматека*. – 1998. - №4. – С. 44-47.
9. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А., Алиев Х.У. Изучение биологической активности гели ханделии // *Фармацевтический журнал*. – Ташкент, - 2012. - №1. - С.74-77.
10. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А., Ахмедова М.А. Структурно-механическая характеристика мазей с экстрактом ханделии волосистой // *Фармацевтический журнал*. - Ташкент, - 2005. - №2. - С.42-43.
11. Ибрагимова М.Я. Нормативное регулирование рекламы лекарственных средств в Республике Узбекистан // *Фармацевтический журнал*. – Ташкент, - 2011. - №4. - С.29-32.
12. Иминова И.М., Тожиев М.А., Саидвалиев А.К. Янги асосдан тайёрланган 3 фоизли дихлотазол суртма дори шакли таҳлили ва сақланиш муддатини ўрганиш // *Kimyo va farmatsiya*. - Тошкент, - 2001. - №2. - С. 30-32.

13. Инагамов С.Я., Каримов А.К., Мухамедов Г.И. Поликомплексные гели на основе натрий карбоксиметилцеллюлозы – новые пролангаторы лекарственных препаратов // Фармацевтический журнал. – Ташкент, - 2008. - №1. - С.61-63.
14. Кариева Ё.С. Оценка биофармацевтической активности мази ацикловира в опытах in vitro // Фармацевтический журнал. – Ташкент, - 2009. - №3. - С.37-39.
15. Кариева Ё.С., Юнусова Х.М. Исследования по подбору состава и технологии мази ацикловира // Фармацевтический журнал. – Ташкент, - 2010. - №4. - С.53-55.
16. 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.
17. Ляпунов А.Н., Воловик Н.В. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщ. 2. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами // Фармаком. – 2001. - №2. – С. 52-61.
18. Ляпунов Н.А., Хованская Н.П., Безуглая Е.П., Долейко Н.В. К вопросу о стандартизации мягких лекарственных средств // Фармаком. – 1999.- №2. – С. 36-41.
19. Мавлянова М.Б., Гаибназарова Д.Т., Убайдуллаев К.А. Основные требования к качеству космецевтических препаратов // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2010. - №4. - С.31-34
20. Максумов А.А., Закиров А.У., Азизов У.М. Изучение противовосполительной активности мазей нового отечественного препарата бензкетозона // Фармацевтический журнал. - Ташкент, - 2005. - №4. - С.68-71.
21. Махмуджонова К.С., Искандарова Ш.Ф., Ахророва Ш. Ковок асосида олинган “Олтин ёшлик” гелъ таркиби ва технологияси // Farmatsevtika jurnali. – Тошкент, - 2008. - №1. - С. 40-42.

22. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Том 1 и 2. Ташкент. Абу Али Ибн Сино. 1998.
23. Миролимов М.М. Ибн Синонинг “Дори мижоз”- назарияси асосида дори ишлаб чиқаришнинг истиқболлари // *Farmatsevtika jurnali*. - Тошкент, - 2005. - №4. - С. 24-26.
24. Миролимов М.М. Биофармация асослари ва Ибн Синонинг “Дори мижози” – назарияси // *Farmatsevtika jurnali*. –Тошкент, - 2010. - №1. - С. 12-16.
25. Назарова З.А. Современное состояние и перспективы развития мягких лекарственных средств для местного применения // *Фармацевтический журнал*. – Ташкент, - 2007. - №4. - С.78-81.
26. Назарова З.А., Иргашева Н.А. Эритромицилли гел таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш // *Farmatsevtika jurnali*. – Тошкент, - 2008. - №2. - С. 59-61.
27. Орипова Н.Х., Умирова Н. Вирсуга қарши полифлан суртмасининг технологиясини яратиш // *Kimyo va farmatsiya*. - Тошкент, - 2002. - №3. - С. 67-68.
28. Продукция медицинской и микробиологической промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения. Отраслевой стандарт. Tst 19-02: 2003. 73 с.
29. Промышленная технология лекарств /Под ред. Проф. В.И. Чуешова. Том 2. Харьков. 2002. 398 с.
30. Сальникова М.С., миралимов М.М., Алиев Х.У. Разработка технологии и изучение свойств кровоостанавливающей мази с инебрином // *Kimyo va farmatsiya*. - Тошкент, - 2000. - №2. - С. 12-14.
31. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. Отраслевой стандарт. Tst 42-01:2002. 54 с.
32. Теоритические основы технологии лекарственных средств. Учебное пособие. Береговых В.В., Сапожникова Э.А., Джалилов Х.К. и др. Ташкент 2011. 244 с.

33. Туланова А.В., Назарова З.А. Изучение кинетики высвобождения натрия салицилата из гелей опыте *in vitro* // Фармацевтический журнал. – Ташкент, - 2007. - №2. - С.67-68.

34. Тухтаев Х.Р., Алиев Х.У., Абдуллаева Х.К., Махмудова М.А. Получение мазевых основ путем использования триэтаноламмониевой соли цетилитаконата // Фармацевтический журнал. – Ташкент, - 2011. - №2. - С.50-52.

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

36. 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.

37. 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.

38. Ходжаева И.А., Назарова З.А. Биофармацевтическое изучение мази с координационными соединениями витамина В₆ с цинком и медью // Фармацевтический журнал. – Ташкент, - 2011. - №1. - С.40-42.

39. Шодиев Қ.Қ. Ўзбекистон Республикаси фармацевтика саноатининг ривожланиши // *Farmatsevtika jurnali*. - Тошкент, - 2004. - №1. - С. 5-7.

40. Эргашева М.А., Кариева Ё.С. Разработка технологии косметического крема на основе масляного экстракта зверобоя шероховатого // Фармацевтический журнал. – Ташкент, - 2011. - №1. - С.34-35.

41. Юнусходжаев А.Н. Фармацевтический сектор Узбекистана. Состояние и перспективы // Фармацевтический журнал. – Ташкент, - 2011. - №1. - С.3-6.

42. Юнусхўжаев А.Н. Фармацевтик илмий фаолият ва таълим масалалари // *Farmatsevtika jurnali*. - Тошкент, - 2004. - №1. - С. 7-9.

43. 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.

44. Юнусхўжаев А.Н., Умарова Ш.З., Салихўжаева Р.К. Ўзбекистонда фармацевтика фаолияти соҳасида кадрлар тайёрлаш: муаммо ва уларнинг ечимлари // Farmatsevtika jurnali. – Тошкент, - 2011. - №4. - С. 22-28.

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

УТВЕРЖДАЮ

Назначение _____ Главного
управляющего по качеству
и качеству лекарственных средств
и фармацевтической техники
_____ Давлатов Х.С.
_____ 2012 г.

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННОГО СУБСТАНЦИИ

ПРЕМЬЕРНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СТАТЬЯ

Уог. «Диклофенак натрий ВС»	ИФС...
Мать «Диклофенак натрий ВС»	
«Диклофенак натрий ВС» туртинги	Виды итеракт.
	Срок введения установлен
	с _____ 2012 г.
	до _____ 201 г.

Описание: Гель белый вязкий, однородной консистенции, со специфическим запахом.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН

ГЛАВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОМИТЕТ

УТВЕРЖДАЮ

Начальник Главного
управления по контролю
качества лекарственных средств
и медицинской техники

Джалилов Х.К.
«...» 2012 г.

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Ung. «Diklofenak natriy RG»	ВФС...
Мазь «Диклофенак натрий RG»	
«Диклофенак натрий RG» суртмаси	Вводится впервые
	Срок введения установлен
	с «...» 2012 г
	до «...» 201 г

Описание. Гель белого цвета, однородной консистенции, со специфическим запахом.

Подлинность. Ультрафиолетовый спектр поглощения испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения диклофенака натрия, в области от 220 нм до 300 нм должен иметь максимум при длине волны 276 ± 2 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при определении посторонних примесей, должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна раствора А стандартного образца вещества свидетеля (СОВС) диклофенака натрия.

0,5 г препарата помещают в фарфоровую чашку, прибавляют последовательно 0,1 мл раствора пергидроля и 0,15 мл кислоты серной концентрированной; появляется фиолетовое окрашивание, исчезающее при перемешивании (диклофенака натрия).

2,0 г препарата помещают в фарфоровую чашку вместимостью 25 мл, прибавляют 1 мл раствора ванилина в серной кислоте (0,1 г ванилина в 10 мл серной кислоте); появляется малиново-красное окрашивание (ментол).

На хроматограмме испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения ментола, спирта этилового, пропиленгликоля и глицерина, относительное время удерживания пиков ментола (около 1,5), спирта этилового (около 0,15), пропиленгликоля (около 0,42) и глицерина (около 1,46) должны совпадать с относительным временем удерживания пиков ментола, спирта этилового, пропиленгликоля и глицерина на хроматограмме раствора СО спирта этилового, пропиленгликоля и глицерина с точностью ± 2 %. Время удерживания пика 1,4 - бутандиола принято за единицу (ГФ XI, вып. 1, с. 105) (ментол, спирт, пропиленгликоль, глицерин).

pH. от 6,0 до 7,5 (потенциметрически ГФ XI, вып. 1, с. 113).

2,0 г препарата помещают в стеклянный химический стакан вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл свежeproкипяченной охлажденной воды и перемешивают в течение 10 мин. pH полученной однородной смеси определяют потенциметрически в соответствии с ГФ XI вып. 1, с. 113.

Масса содержимого упаковки. Определение массы содержимого упаковки проводят согласно ОСТ 64-492-85. Три тубы или банки вместе с содержимым, каждую в отдельности, взвешивают с точностью до 0,01 г для мелкой фасовки и с точностью до 1 г для крупной фасовки. В тубе делают продольный разрез ножницами. Затем тубу (банку) тщательно освобождают от содержимого. Остатки препарата удаляют горячей водой, влагу - фильтровальной бумагой. Тубу (банку) снова взвешивают. Масса содержимого упаковки устанавливается как разность между массой лекарственного средства в упаковке и массой упаковки, очищенной от содержимого.

Для фасовки от 10 г до 50 г допустимые отклонения составляют $\pm 4\%$, для фасовки 100 г - $\pm 2,5\%$.

В случае неудовлетворительного результата испытание повторяют на удвоенном количестве препарата.

Посторонние примеси. 0,67 г препарата с помощью 6 мл смеси спирт метиловый - кислота уксусная ледяная (9:1) переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, перемешивают в течение 10 мин, доводят объем раствора указанной смесью растворителей до метки, перемешивают и фильтруют через бумажный фильтр, содержащий 1,0 г натрия сульфата безводного.

На линию старта хроматографической пластинки Кизельгель 60F 254 (фирма Мерк) размером 7,5 x 15 см наносят 100 мкл (200 мкг диклофенака натрия) полученного раствора; 100 мкл (0,5 мкг) раствора А стандартного образца вещества свидетеля (СОВС) диклофенака натрия и 100 мкл (0,4 мкг) раствора Б СОВС диклофенака натрия. Пластинку сушат на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру со смесью растворителей хлороформ - ацетон - кислота муравьиная (80 : 1 : 3) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм или опрыскивают раствором калия бихромата в кислоте серной, наблюдая буро-фиолетовые пятна.

На хроматограмме испытуемого раствора, кроме основного пятна, допускается наличие дополнительных пятен, каждое из которых по совокупности величины и интенсивности окраски не должно превышать пятно на хроматограмме раствора А СОВС диклофенака натрия (не более 0,25%).

Суммарное содержание примесей не должно превышать 1,0 %.

Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста "Проверка пригодности хроматографической системы";

Примечания.*

1. Приготовление растворов А и Б СОВС диклофенака натрия. 0,063 г диклофенака натрия (Бр 2004 г.) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл смеси спирт метиловый - кислота уксусная ледяная (9 : 1), доводят объем раствора этой же смесью растворителей до метки и перемешивают (основной раствор). Срок годности основного раствора 10 сут при хранении в защищенном от света месте. 0,1 мл основного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора смесью спирт метиловый - кислота уксусная ледяная (9:1) до метки и перемешивают (раствор А).

0,08 мл основного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора смесью спирт метиловый - кислота уксусная ледяная (9 :1) до метки и перемешивают (раствор Б).

Растворы А и Б СОВС диклофенака натрия используют свежеприготовленными.

2. Проверка пригодности хроматографической системы.

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- на хроматограмме раствора Б СОВС диклофенака натрия четко видно пятно;

- на хроматограмме раствора Б СОВС диклофенака натрия R_f пятна составляет около 0,60.

Размер частиц. 0,02 г препарата помещают на предметное стекло, накрывают покровным стеклом размером 15 x 15 мм, равномерно распределяют

перемешивают на магнитной мешалке до образования однородной смеси, количественно переносят с помощью 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют со скоростью вращения 8000 об/мин в течение 10 мин.

2 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора водой, свободной от углерода диоксида, до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и стандартного раствора на спектрофотометре при длине волны 276 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения воду, свободную от углерода диоксида, в качестве компенсационного раствора.

Содержание диклофенака натрия (X_1) в 1 г препарата в граммах, рассчитывают по формуле:

$$X_1 = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 50 \cdot 25 \cdot P}{D_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot m_1 \cdot 2 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot P}{D_0 \cdot m_1 \cdot 4 \cdot 100}, \text{ где}$$

D_1 - оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 - оптическая плотность раствора сравнения;

m_0 - масса навески СО диклофенака натрия, г;

m_1 - масса навески препарата, г;

P - содержание основного вещества в СО диклофенака натрия, %.

Содержание $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ (диклофенака натрия) в 1 г препарата должно быть от 0,027 до 0,033 г.

Примечание. Приготовление стандартного раствора. Около 0,05 г (точная навеска) СО диклофенака натрия или Евр.Ф CRS помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, в которую предварительно вносят 3 мл 0,1М раствора натрия гидроксида, растворяют в 60 мл воды свободной от углерода диоксида, P , доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл,

доводят объем раствора водой, свободной от углерода диоксида, до метки и перемешивают.

Ментол, спирт этиловый 96%, пропиленгликоль, глицерин. Определение проводят методом газовой хроматографии, используя камфору и бутанол в качестве внутренних стандартов.

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Около 1,0 г (точная навеска) препарата помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл метанола, закрывают пробкой, перемешивают на магнитной мешалке в течение 15 мин, количественно переносят с помощью 15 мл метанола мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют со скоростью 8000 об/мин в течение 15 мин.

По 1 мкл раствора сравнения и испытуемого раствора попеременно хроматографируют на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором, получая не менее 6 хроматограмм, в следующих условиях:

- колонка - CP-WAX 57 CB, из пламенного кварца, размером 25 см x 0,53 мм, фирма Chrompack. Varian (США), покрытая 2 мкм слоем неподвижной фазы состава;

- высокополярный полиэтиленгликоль или аналогичная, для которой выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы»;

- температура колонки - 40°C - 4 мин, повышение до 220°C со скоростью 8 град/мин, выдержка при 220°C в течение 15 мин;

- температура испарителя и детектора 220°C и 240°C, соответственно;

- скорость газа (азот или гелий для хроматографии Р) - 30 мл/мин;

- скорость газа через колонку - 10 мл/мин.

При хроматографировании в указанных условиях последовательность выхода пиков должна быть следующей: метанол (растворитель), спирт этиловый

96%, бутанол (внутренний стандарт), камфора (внутренний стандарт), пропиленгликоль, метанол, глицерин.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков метанола и спирта этилового 96%, рассчитанный из хроматограмм стандартного раствора, должен быть не менее 1,0;

- коэффициент разделения пиков пропиленгликоля и метанола, рассчитанный из хроматограмм стандартного раствора, должен быть не менее 1,5;

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пикам спирта этилового 96% и глицерина из хроматограмм стандартного раствора, должна быть не менее 10 000 теоретических тарелок;

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для отношений площадей пиков ментола и площадям пиков камфоры (внутренний стандарт) из хроматограмм стандартного раствора, должно быть не более 2%;

Содержание ментола (X_2) спирта этилового 96% (X_3), пропиленгликоля (X_4), глицерина (X_5) в 1 г препарата в гарммах, вычисляют по формуле:

$$X_{2,3,4,5} = \frac{B_{2,3,4,5} \cdot m_{st} \cdot 50 \cdot 1,0}{B_{01} \cdot 50 \cdot 50} = \frac{B_{2,3,4,5} \cdot m_{st}}{B_{01} \cdot m_1 \cdot 50}, \text{ где}$$

B_2 – среднее значение отношений площадей пиков ментола и площадям пиков камфоры (внутренний стандарт), вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

$B_{3,4,5}$ – среднее значение отношений площадей пиков спирта этилового 96% или пропиленгликоля, или глицерина к площадям пиков бутанола Р (внутренний стандарт), вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

B_{01} – среднее значение отношений площадей пиков ментола и площадям пиков камфоры (внутренний стандарт), или среднее значение отношений площадей пиков спирта этилового 96% или пропиленгликоля или глицерина к

площадям пиков бутанола Р (внутренний стандарт), вычисленное из хроматограмм стандартного раствора;

m_1 – масса навески препарата в гарммах;

m_2 – масса навески ментола или спирта этилового 96% или пропиленгликоля или глицерина в граммах.

Содержание $C_{10}H_{20}O$ (ментола) в 1 г препарата должно быть от 0,0045 до 0,0055 г.

Содержание C_2H_5OH (спирта этилового) в 1 г препарата должно быть от 0,072 до 0,088 г.

Содержание $C_3H_8O_2$ (пропиленгликоля) в 1 г препарата должно быть от 0,068 до 0,083 г.

Содержание $C_3H_8O_3$ (глицерина) в 1 г препарата должно быть от 0,072 до 0,088 г.

Примечания.

1. Приготовление стандартного раствора. Около 0,25 г (точная навеска) метанола (ГФ X, с. 387, ФС 42-1866-90, Ф. США, Евр. Ф), 4,0 г (точная навеска) спирта этилового 96% (ГОСТ 5962-67; ФС 42 У3-0171-2005; O'z DSt 958:2000), 3,75 г (точная навеска) пропиленгликоля (ВФС 42-1594-86, Брит.Ф), 4,0 (точная навеска) глицерина (ФС 42-2202-84, ГОСТ 6824-96) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл метанола, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

2. Приготовление раствора внутреннего стандарта. Около 0,25 г камфоры и 4,0 г бутанола, помещают в мерную колбу 50 мл, растворяют в 30 мл метанола, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Упаковка. По 15 г, 40 г в тубы алюминиевые или из фольги ламинированной полипропиленовой пленки для медицинских мазей по ТУ 64-

7-678-90 с бутонами из полиэтилена низкого давления по ГОСТ 16338-85Е, полиэтилена высокого давления по ГОСТ 16337-77Е, полипропилена по ТУ 5-05-1105-78, полистирола ПСС по ГОСТ 20282-86Е или полистирола ударопрочного по ОСТ 6-05-406-90, или по 25,30 г в банки из дрота по ТУ 64-2-281-84, или в банки БДС по ТУ 64-2-239-79, или в банки по TSh 64-17490735-01:2001 с крышками полиэтиленовыми натягиваемыми по ОСТ 64-2-87-81, или по ТУ Уз-64-1696647-01-98, или TSh 64-15390981-02:2003, или банки пластмассовые по ТУ 64-203636735-02-2007 OzDSt 936:20004, или в банки пластиковые в комплекте с крышками из марок полимеров для лекарственных средств по TSh 64-22956650-01:2009 или TSh 64-15390981-02:2003 Изменение №1.

Каждую банку или тубу вместе с инструкцией по применению помещают в пенал из картона для потребительской тары по ГОСТ 7933-80.

Банки или тубы, отделяя друг от друга прокладками из картона, помещают в коробки из картона гофрированного по ГОСТ 7376-89 или коробочного по ГОСТ 7933-89Е, или банки из стекломассы, или дрота помещают в стопы из бумаги оберточной по ГОСТ 8273-75 или мешочной по ГОСТ 2228-81Е, или в пакеты из пленки полиэтиленовой термоусадочной по ГОСТ 25951-83 с поддоном из картона с вложением внутрь этикетки. Коробки или стопы оклеивают бандеролью из бумаги оберточной по ГОСТ 8273-75 или мешочной по ГОСТ 2228-81Е, или этикеткой липкой клеевой по ГОСТ 18251-87 или обвязывают шпагатом из лубяных волокон по ГОСТ 17308-88, или нитью хлопчатобумажной по ГОСТ 6309-87, или нитью пропиленовой по ТУ 17-05-009-80, на концы которых наклеивают этикетку самоклеющуюся или из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86Е, или писчей по ГОСТ 18510-87Е.

В случае контейнерной отгрузки упаковку коробок, стоп или пакетов в ящики исключают.

Групповая и транспортная упаковка в соответствии с ГОСТ 17768-90Е.

Маркировка. На тубе, пачке или этикетке банки указывают название предприятия изготовителя, товарный знак, адрес, название препарата на

латинском, узбекском и русском языках, количество действующего вещества в 100 г препарата, количество препарата в г, «Применять по назначению врача», условия хранения, номер регистрационного удостоверения, номер серии, срок годности, штрих-код.

При упаковке тубы в пенал допускается наносить сокращенный текст графического оформления с указанием названия предприятия изготовителя, торгового знака, адреса, название препарата на латинском, узбекском и русском языках, количество действующего вещества в 100 г препарата, количество препарата в г, номер регистрационного удостоверения, номер серии, срок годности.

Номер серии и срок годности на тубах наносят путем тиснения на хвостовик тубы.

На групповой этикетке дополнительно указывают количество упаковок.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с ГОСТ I7768-90E.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте, при температуре от +10°C до +20°C.

Срок годности. 2 года.

Основное фармакологическое действие. Противоревматическое, противовоспалительное, анальгетическое средство.

Примечание. Реактивы, титрованные растворы и индикаторы, приведённые в настоящем нормативном документе, описаны в соответствующих разделах Государственной фармакопеи XI издания, вып 1 и 2.

Ректор

Ташкентского Фармацевтического
института

Юнусходжаев А.Н,
«___»_____2012 г.

Директор

СП, ООО «REMEDY GROUP»

Ибрагимова Ш.
«___»_____2012 г.

И.о., зав. каф. ПТЛС

ТашФарми, доц.

Хайдаров В.Р.

«...» _____ 2012 г.

Стажёр-исследователь каф. ПТЛС

ТашФарми

Максудова Ф.Х.

«...» _____ 2012 г.

Магистрант каф. ПТЛС

ТашФарми, доц.

Турдиева З.В.

«...» _____ 2012 г.