

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

*Кўлёзма ҳуқуқида*

*УДК.615.453.62*

**УСУББАЕВА ШАХНОЗА МУҲАММАДЖОНОВНА**

**РОМЕТИН ТАБЛЕТКАСИНИНГ ТАРКИБИНИ ТАНЛАШ ВА  
ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

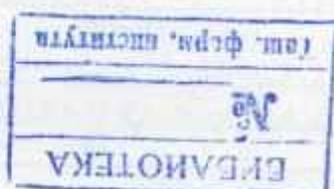
**5А 510603 Дориларнинг саноат технологияси**

**Магистр**

**академик даражасини олиш учун ёзилган диссертация**

**Илмий раҳбар:**

**ф. ф. д., профессор Жалилов Х. К.**



**ТОШКЕНТ – 2013**

“ТАСДИКДАЙМАН”

Кафедра мудир

2013 й

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИНИ ЁЗИШ  
БЎЙИЧА ТОПШИРИҚЛАР

Тошкент Фармацевтика институти ректорининг 2012й “\_\_” февраль\_\_  
сон буйруғи билан тасдиқланган

Дори воситаларини санъат тех. кафедраси бўйича  
Витамин таблеткасининг таркибини таъинлаш ва тех.  
магистрлик диссертациясининг номи

Нолмоннинг ишлаб чиқиш

мавзудаги магистрлик диссертацияси

Илмий раҳбар проф. Исмаилов Х.К.

бошчилигида

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

Шуббаева Шахноза

томонидан

(тингловчининг исми-фамилияси)

туғалланган ҳолда 2013 й “19” май да

ДВСТ

кафедрасига дастлабки химоя учун тақдим этилади.

Таъкидот ишида Витамин таблеткасининг таъкидот ишида ил-  
мий воситалар таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишда  
адабиётларда келтирилган асос-усуллар ва  
технологик усуллардан фойдаланилади

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

Ишда ишлаб чиқиш таркиб, технология ҳақида  
стандартизация усуллари  
берилиши кўзда тутилади

Ишда куйидаги масалалар баён этилади:

1-боб Адабиётлар шарҳи. Интерферон индуктор  
(номи)

таърифи ва препаратлар таърифи  
2-боб Танриба витамин таблеткасини  
(номи)

таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш  
3-боб таблеткаларни сиратини баҳолаш,  
(номи)

стандартизация усуллари ва фармако-  
логик таъкидотлар.

(сана, ой, йил)

Илмий раҳбар проф. Ф.Ф.Д. Исмаилов Х.К.

(исми, фамилияси, илмий даражаси ва унвони)

Магистрант 2012 й “\_\_” февралда топшириқни қабул қилди.

## ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Факультет-- Саноат фармацияси  
Кафедра- Дори воситаларининг саноат  
технологияси

Магистр - Усуббаева Ш.М.  
Илмий раҳбар - Жалилов Х.К.

Ўқув йили - 2011- 2013

Мутахассислиги - Дори воситаларининг  
саноат технологияси

### МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АННОТАЦИЯСИ

**Мавзунинг долзарблиги.** Маҳаллий фармацевтика бозорида грипп касаллигини олдини олиш ва даволашда ишлатиладиган тайёр дори турлари ассортиментини катта. Аммо, янги вирусга қарши импорт ўрнини босувчи биосамарадорлиги юқори, дори препаратларини яратиш ва маҳаллий корхоналар томонидан ишлаб чиқаришни ташкиллаштириш ҳозирги замон фармация саноатининг долзарб муаммоларидан биридир.

**Ишнинг мақсади ва вазифалари.** Маҳаллий табиий бирикмалардан вирусга қарши кенг камровли, юқори самарадорликка эга бўлган “Рометин” фаол субстанциясидан таблетка дори турининг мўътадил технологияси ва сифат назорати усуллари ишлаб чиқиш, шунингдек таклиф этилган таркиб ва технология асосида олинган таблетка дори турининг сифатини баҳолаш.

Бу мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифалар белгилаб олинди:

“Рометин” фаол субстанциясининг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини адабиётларда келтирилган усуллар ёрдамида ўрганиш; ёрдамчи моддаларнинг тури ва миқдорини танлаш, таблетканинг мўътадил таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш; таблеткаларнинг физик – механик кўрсаткичларини ўрганиш; “Рометин” таблеткасининг миқдорий таҳлил усуллари ишлаб чиқиш; “Рометин” таблеткасининг ўзига хос таъсирини ўрганиш; таблетканинг сақлаш

**Тадқиқот объекти ва предмети.** Тадқиқотнинг объекти вирусга қарши фаоллика эга “Рометин” субстанцияси.

**Тадқиқот услубияти ва услублари.** Тадқиқотлар адабиётларда келтирилган усулларда ўрганилди. Миқдорий таҳлил усуллари спектрофотометрик усуллари ишлаб чиқилди.

**Тадқиқот натижаларининг илмий жиҳатдан янгилик даражаси.** бажарилган ишнинг илмий янгилиги олиб борилган тадқиқотлар асосида вирусга қарши таблетка таркиби ва технологияси яратилди.

**Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ва тадбиқи.** Тавсия этилаётган таблеткалар учун саноат миқёсида ишлаб чиқариш технологияси таҳлил усуллари яратилди. Керакли МТХлар мажмуаси тайёрланиб ДВ ва ТТСНҚБ Бошқармасига топширилди.

**Иш тузилиши ва таркиби.** Диссертация иши кириш, учта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Иш 80 саҳифада, 10 та жадвал ва 1 та расмда олинган натижалар кўрсатиб ўтилган. Фойдаланилган адабиётлар рўйхати 155 та манбаларни ўз ичига олади.

**Бажарилган ишнинг асосий натижалари.** Субстанциянинг технологик хоссалари ўрганилди ва муайян таркиб ва рационал технология танланди.

**Хулоса ва таклифларнинг қисқача умумлаштирилган ифодаси.** Тавсия этилган таблеткалар маҳаллий ишлаб чиқарувчиларга тавсия этилади.

Илмий раҳбар

Магистр



Жалилов Х.К

Усуббаева Ш.М.

# ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

Факультет-Промышленная фармация  
Кафедра – Промышленная технология  
лекарственных средств

Магистр – Усуббаева Ш.М.  
Научный руководитель – Джалилов Х.К.  
Специальность - Промышленная техно-  
логия

## АННОТАЦИЯ МАГИТРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность темы.** Местный фармацевтический рынок имеет большой ассортимент готовых лекарственных средств используемых для профилактики и лечение гриппа. Разработка технологии новых малотоксичных, импортозамещающих противовирусных препаратов и производство их местными фармацевтическими предприятиями является актуальной задачей современной фармацевтической промышленности.

**Цель и задачи работы.** Целью данной работы является разработка технологии и методов стандартизации таблеток «Рометин», на основе местных природных соединений имеющих широкий спектр противовирусной активности.

Для достижение поставленной цели были определены следующие задачи: Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции «Рометин» при помощи методов приведенных в литературе; подбор вида и количество вспомогательных веществ; разработка оптимального состава и технологи таблеток; изучение физико-механических параметров таблеток; разработка методов стандартизации таблеток «Рометин»; изучение специфической активности таблеток «Рометин»; определение сроков годности таблеток.

**Объект и предмет исследований.** Объектом исследований является имеющая противовирусную активность субстанция «Рометина».

**Методы и методология исследования.** Научные исследование были проведены на основе методологии приведенных в литературных источниках. При разработке метода стандартизации были использованы спектрофотометрические и другие химико-аналитические методы.

**Степень научной новизны результатов исследование.** Научной новизной результатов исследований является разработка состава и технологии таблеток противовирусного препарата «Рометин».

**Практическая значимость и степень внедрения результатов исследование.** Разработана технология производства и методы стандартизации в промышленных условиях рекомендуемых таблеток. Разработана весь перечень НД и сдан для регистрации в Главное управление по контролю качество лекарственных средств и медицинской техники при Министерстве здравоохранение РУз.

**Структура и состав работы.** Диссертационная работа состоит из введение, трех глав, заключение и списка литературы. Работа оформлена на 80 страницах компьютерного текста. Полученные результаты приведены в 10 таблицах и 1 технологической схеме производство. Список использованной литературы включает в себя 155 источников.

**Основные результаты работы.** На основе изучение технологических свойств был подобран оптимальный состав и рациональная технология таблеток.

**Краткое заключение и рекомендации.** Технология разработанных таблеток будет рекомендовано местным производителям.

Научный руководитель, проф.  
Магистр

Джалилов Х.К.  
Усуббаева Ш.М.

## TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

Faculty-industrial pharmacy  
Chair – Industrial technology of medicines

The master – Usubbayeva Sh. M.  
The research supervisor – Djalilov H.K.  
Specialty - Industrial technologiya

### SUMMARY OF THE MAGISTR DISSERTATION

**Relevance of a subject.** The local pharmaceutical market has the big range of finished pharmaceutical products used for prevention and flu treatment. Development of technology of new low-toxic, import-substituting antiviral preparations and production by their local pharmaceutical enterprises is an actual problem of modern pharmaceutical industry.

**Purpose and problems of work.** The purpose of this work is development of technology and methods of standardization of the tablets "Rometin", on the basis of local natural connections having a wide range of antiviral activity.

For achievement of a goal the following tasks were defined: Studying of physical and chemical and technological properties of Rometin substance by means of methods given in literature; selection of a look and quantity of excipients; development of optimum structure and technologists of tablets; studying of physicomachanical parameters of tablets; development of methods of standardization of the tablets "Rometin"; studying of specific activity of the tablets "Rometin"; definition of expiration dates of tablets.

**Object and subject of researches.** Object of researches is Rometina substance having antiviral activity.

**Methods and research methodology.** Scientific research were carried out on the basis of methodology given in references. When developing a method of standardization spektrofotometric and other chemical analysis methods were used.

**Degree of scientific novelty of results research.** Scientific novelty of results of researches is development of structure and technology of tablets of the antiviral preparation "Rometin".

**Practical importance and extent of introduction of results research.** The production technology and standardization methods in industrial conditions of recommended tablets is developed. All list of ND is developed and handed over for registration in Head department on control quality of medicines and medical equipment at the Ministry RUZ health care.

**Structure and work structure.** Dissertation work consists from the introduction, three heads, the conclusion and the list of references. Work is issued on 80 pages of the computer text. The received results are given in 10 tables and 1 technological scheme production. The list of the used literature includes 155 sources.

**Main results of work.** On a basis studying of technological properties the optimum structure and rational technology of tablets was picked up.

**Short conclusion and recommendations.** Technology of the developed tablets it will be recommended to local producers.

Research supervisor, prof.

Djalilov H.K.

Master.

Usubbayeva Sh. M.

## МУНДАРИЖА

	бет
КИРИШ ҚИСМИ .....	4
I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ.....	10
1. Интерферонлар индукцияси ва уларнинг ҳосил бўлиш механизми .....	10
2. Интерферон индукторлари.....	10
3. Интерфероннинг юкори молекуляр индукторлари .....	11
4. Интерфероннинг қуйи молекуляр индукторлари.....	12
5. Интерфероннинг ҳосил бўлиши ва таъсир механизми.....	13
6. Интерферон препаратларининг таснифи ва тавсифи.....	15
7. Таблетка дори шаклининг ҳозирги аҳволи ва ривожланиш истиқболлари.....	16
8. Таблетка технологиясида ишлатиладиган ёрдамчи моддаларнинг таснифи ва тавсифи.....	18
9. Таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларини баҳолаш.....	26
Хулоса.....	29
ТАЖРИБА ҚИСМИ	
II БОБ. РОМЕТИН ТАБЛЕТКАСИНИНГ МЎЪТАДИЛ ТАРКИБИ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ.....	30
1. Рометин субстанцияси ва ишлатилган ёрдамчи моддалар тавсифи .....	30
2. Рометин субстанциясининг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш.....	32
3. «Рометин» таблеткасининг мўътадил таркиби ва технологиясисини ишлаб чиқиш.....	35
4. «Рометин» таблеткасининг физик-механик кўрсаткичларини баҳолаш.....	42
Хулоса.....	44

III БОБ.	«РОМЕТИН» ТАБЛЕТКАСИНИ СТАНДАРТЛАШ, БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ ВА ТУРГУНЛИГИНИ ЎРГАНИШ	
	.....	45
1.	«Рометин» таблеткасини стандартлаш.....	45
2.	«Рометин» таблеткасининг микдорий тахлил усули.....	46
3.	«Рометин» таблеткасининг биосамарадорлигини «in vitro» тажрибаларида ўрганиш.....	49
4.	«Рометин» таблеткасининг фармакологик таъсирини ўрганиш .....	52
5.	Рометин таблеткасининг тургунлигини ўрганиш.....	56
Хулоса.....		64
УМУМИЙ ХУЛОСАЛАР.....		65
АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.....		66
ИЛОВАЛАР.....		81

## КИРИШ ҚИСМИ

**Мавзунинг долзарблиги.** Ҳукуматимиз раҳбарияти томонидан аҳолини юкори сифатли, безарар ва етарли даражадаги самарали дори воситалари билан таъминлаш ишларига алоҳида эътибор бериб келинмоқда.

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 юкори самарали дори воситаларини яратиш ва уларни ишлаб чиқаришга жорий этиш, шунингдек Республика дори мустақиллигини таъминлаш, мамлакатимиз фармацевтика фанининг муҳим вазифаларидан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2006 йил 14-июндаги № ПҚ-416-сонли “Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқарувчи корхоналарни қўллаб қувватлаш чоралари тўғрисида” ги ва 2007 йил 19 ноябрдаги ПҚ-731-сонли қарорлари ҳам, маҳаллий фармацевтика саноати корхоналарини келгусида янада ривожланишини кўзда тутувчи муҳим омиллардан бўлиб ҳисобланади.

Юқоридагилардан янги, маҳаллий хом ашёлар асосида тайёрланадиган, юкори самарадорликка эга бўлган, безарар, импорт ўрнини босувчи дори воситалари технологияларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига жорий этиш, фармацевтика фанининг долзарб масаласи эканлиги кўзга ташланади.

Ҳозирги пайтда кенг тарқалган вирусли касалликларни олдини олиш ва даволаш учун янги доривор моддаларни ўсимлик моддалари орасидан кидириб топиш, амалиётга тадбиқ этиш, вирусология, амалий тиббиёт ва фармацевтик технология фанларининг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Бу муаммоларни ечишда эндоген интерферон (ИФН) индукторларининг яратилиши янги ва долзарб йўналиш ҳисобланади. Интерферон индукторлари-кимёвий тузилиши турлича бўлган препаратлардан иборат бўлиб, иммунитетни модуловчи, радиопротектив, вирусли ва бактерияли, ҳамда саратон касалликларига қарши самарадорлиги билан умумий хусусиятга эгадирлар. Шулардан ўсимлик моддалари муҳим аҳамият касб этади. Улар амалий жихатдан хужайра ва бутун организмда гомеостазни сақлашга йўналтирилган кенг доирадаги назорат-бошқарув вазифасини бажарса, назарий жихатдан етарлича ўрганилмаган индукция механизми катта қизиқиш уйғотади. Ўсимлик моддаларининг нисбатан содда тузилганлиги ва улар устида турли кўринишдаги кимёвий модификацияни амалга ошириш мумкинлиги, уларнинг кимёвий тузилиши билан биологик фаоллиги орасидаги боғлиқликни аниқлашда қулай модел сифатида қўлланилиши мумкин.

Ушбу изланишнинг долзарблиги ўсимлик моддаларининг янги ҳосилалари орасидан вирусларга қарши фаолликка эга, кейинчалик клиникада қўллаш учун яроқли, эндоген интерферон синтезини яратишга имкон берувчи янги интерферон индукторлари асосида дори шаклларини ишлаб чиқишга узвий боғлиқ.

**Тадқиқот объекти ва предмети.** Тадқиқотнинг объекти вирусга қарши фаоллика эга “Рометин” субстанцияси. Тадқиқотнинг предмети эса субстанциянинг ва прессланадиган массаларнинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш, таблеткаларнинг тайёрлаш усуллари, сифатини назорат қилишдир

**Тадқиқот натижаларининг илмий янгилиги.** Республикамиз ҳудудида қўплаб ўсадиган ўсимликлардан ажратиб олинган бирикмалар – госсипол ҳосиласи мегасин ва поливинилпирролидон (ПВП) моддаси асосида интерфероннинг янги оригинал индуктори – “Рометин” дори моддасидан илмий асосланган таблетка дори шаклининг янги таркиби ва технологияси

ишлаб чиқиш. Рометин препаратини тўғри йўналтириш мақсадида уларнинг тажриба ҳайвонлари тана аъзоларида эндоген ИФН ҳосил қилиш ва индукция бўлиши муддатини узайтириш усуллари, ҳамда бир неча тажриба вирусли инфекцияларга қарши эмлаш ҳамда даволаш услубларида берилганда ҳам юқори фаолликни намоён қила олиши аниқланди. Олинган натижалар асосида Рометин таблетка дори шаклининг тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат олиш учун (ВФМ) вактинча фармокопея мақоласи лойиҳаси тузилди.

**Илмий ишнинг амалий аҳамияти.** Ўсимликлардан ажратиб олинган табиий бирикмалар, уларнинг ҳосилалари ва мураккаб анорганик бирикмалардан - Рометин оригинал препарати, вирусли инфекцияларга қарши кенг таъсир спектрига эга бўлган эндоген ИФН индуктори асосида таблетка дори шаклининг мўътадил таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди.

Рометин 0,1 г дозадаги таблетка дори шаклининг тиббиёт амалиётга ва sanoat микёсида ишлаб чиқаришга тадбиқ этиш учун зарур бўлган ҳужжатлар акад. О. С. Содиков номидаги биоорганик кимё институти ходимлари билан ҳамкорликда ЎзР Соғлиқни сақлаш вазирлиги қошидаги дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига топшириш учун тайёрланмоқда.

**Ишнинг муҳокамаси.** Диссертация ишининг асосий мазмуни Тошкент фармацевтика институтининг «Фармациядаги таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжуманида (Тошкент, 2012); Тошкент фармацевтика институтининг «Профессор Маннон Азизов тавалудининг 100 йиллигига бағишланган талабалар жамиятининг аънавий 70 илмий анжуман материаллари» илмий-амалий анжуманида (Тошкент 2013) Дори воситаларини sanoat технологияси кафедрасининг илмий семинарида (баённома №24, 30.05.2013) муҳокама қилинди.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Тайёр дори турлари, хусусан таблеткалар технологиясини ишлаб чиқиш, дори воситаларини яратишда

якуний босқич ҳисобланади. “Рометин” Ўзбекистон олимлари томонидан яратилган вирусга қарши кенг камровли таъсирга эга фаол субстанциядир. Ундан таблетка дори турларини яратиш борасидаги тадқиқотлар биринчи мартаба амалга оширилди. Тадқиқотларда субстанциянинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари ўрганилди ва бу кўрсаткичларга кўра, кейинчалик “Рометин” фаол субстанциясидан таблетка дори турларини ишлаб чиқишда тегишли ёрдамчи моддалар ва технологик усуллар танланди.

**Тадқиқот мақсади.** Маҳаллий табиий бирикмалардан вирусга қарши кенг камровли, юқори самарадорликка эга бўлган “Рометин” фаол субстанциясидан таблетка дори турининг мўътадил технологияси ва сифат назорати усулларини ишлаб чиқиш, шунингдек таклиф этилган таркиб ва технология асосида олинган таблетка дори турининг сифатини баҳолаш.

**Тадқиқот вазифалари.** Мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифалар белгиланди:

- “Рометин” фаол субстанциясининг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини адабиётларда келтирилган усуллар ёрдамида ўрганиш;
- илмий асосланган ёрдамчи моддаларнинг тури ва миқдорини танлаш
- таблетканинг мўътадил таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш;
- таблеткаларнинг физик – механик кўрсаткичларини ўрганиш;
- “Рометин” таблеткасининг миқдорий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш;
- “Рометин” таблеткасининг ўзига хос таъсирини ўрганиш;
- таблетканинг сақлаш муддатини табиий ва «тезлаштирилган» усуллар ёрдамида белгилаш;
- Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг дори воситалар ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тақдим этиш учун, олиб борилган тадқиқотлар натижаларига асосланиб, “Рометин” таблеткаси учун тегишли меъёрий-техник хужжатлар мажмуасини тайёрлаш.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқотларда субстанциянинг ва прессланувчи массаларнинг технологик хоссалари, шунингдек таблетканинг сифат кўрсаткичларини аниқлашда физик, физик-кимёвий ва технологик усуллар қўлланилди. Хусусан, кукунсимон фаол субстанциянинг технологик хоссаларини ўрганишда 545 АК-3, ВП-12 А асбоблари ва таблеткаларнинг физик-механик хусусиятларини ўрганишда ХІ ДФ ва бошқа Халқаро фармакопеларда тавсия этилган методлар қўлланилди.

Таблетка таркибидаги таъсир этувчи ва бошқа моддаларнинг чинлиги ва миқдорини баҳолаш учун ФЭК, СФ ва бошқа усуллардан фойдаланилди.

### **Химояга олиб чиқилаётган асосий ҳолатлар:**

- “Рометин” фаол субстанциясининг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини текшириш натижалари;
- таблетка дори турларини тайёрлашда ёрдамчи моддалар танлашнинг ўзига хос жиҳатлари;
- прессланадиган массанинг технологик хоссалари ва олинган таблетканинг сифат кўрсаткичларига таъсир қилувчи технологик омиллар: ёрдамчи моддалар, технологик услублар ва бошқаларнинг таъсирини ўрганиш натижалари;
- яратилган таблетка дори турининг сифат назорати натижалари;
- таклиф этилаётган таблетка дори турларининг ўзига хос таъсирини ўрганиш;
- таблеткаларнинг сақланиш шароитлари ва турғунлигини ўрганиш натижалари;
- атрофлича амалга оширилган тадқиқотлар натижасида таклиф этилаётган юқори биосамардорликка эга бўлган таблетка дори турларининг мўътадил таркиби ва технологияси.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги.** Атрофлича амалга оширилган физик-кимёвий, технологик ва биофармацевтик тадқиқотлар натижасида биринчи мартаба “Рометин” нинг 0,100 г таблеткасининг илмий жиҳатдан

асосланган мўътадил технологияси, шунингдек сифат назорати усуллари ишлаб чиқилди.

Таклиф этилаётган таблетка дори турларининг сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддатларига ташқи муҳит таъсирини табиий ва “тезлаштирилган” усулларда ўрганиш натижасида мақсадга мувофиқ бўлган технологик омиллар мажмуаси ва яроқлилик муддатлари белгиланди.

**Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти.** Табиий хом ашёлардан тайёрланган вирусга қарши биологик фаолликка эга бўлган “Рометин” фаол субстанциясидан 0,1 г дозада юқори биосамардорликка эга бўлган таблетка дори турининг мўътадил технологияси ишлаб чиқиш.

Тиббиётда қўллашга руҳсат олиш олиш учун, ишлаб чиқилган таблеткаларга Вақтинчалик Фармакопея мақолалари ва тегишли МТХ лар ССВ ДВТТСНҚ Бош бошқармасига тақдим этиш учун тайёрланди.

Яратилган таблетка дори тури учун Давлат Стандартлари – фармакопея мақолалари, Вақтинчалик Фармакопея мақолалари ва бошқа МТХ лар тузилиб, тегишли тарзда синовдан ўтказилди.

Яратилган таблетка дори турларининг технологияси ва сифат назорати усуллари “Ўзкимёфарм” ОАЖ да, Тошкент фармацевтика институти Дори воситаларини стандартлаш илмий марказида муваффақиятли синовдан ўтди.

**Натижаларнинг чоп этилганлиги.** Диссертация иши бўйича 3 та маърузалар тезиси чоп этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация иши 80 саҳифадаги компьютер матнида ёзилган бўлиб, кириш, 1-бобда адабиётлар шарҳи, 2 ва 3 бобларда тажрибалар натижалари, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалар баён этилган. Диссертацияда 1 та схема 10 та жадвал келтирилган. Фойдаланилган илмий адабиётлар маънбайи 155 та.

# Ї БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРХИ

## 1. Интерферонлар индукцияси ва уларнинг ҳосил бўлиш механизми

Интерферонлар яллиғланишга қарши носпецифик фаолликка эга бўлган гликопротеинлар бўлиб, умурткалилар ҳужайраларида синтезланувчи оксиллардир [72,75]. ИФНлар кенг доирадаги табиий ва синтетик моддаларнинг индукцияси натижасида *in vitro* ва *in vivo* шароитида синтез бўлади. ИФНларни тадқиқ қилиш натижасида, уларнинг антипролифератив, вирусга қарши, иммуномодуловчи ва радиоҳимояловчи хусусиятлари аниқланган [25,26]. ИФНлар алоҳида вирусга қарши моддалар оиласига мансуб бўлмаган, эукариотик ҳужайралардаги молекуляр жараёнларни назорат қилувчи кенг камровли тизимнинг бир қисмидир [76].

ИФН тизимида учта асосий бўғинни схематик тарзда кўрсатиш мумкин. Булар: а) ИФН индукцияси; б) синтезланиши ва в) унинг таъсир этиши (вирусга қарши ва вирусга қарши бўлмаган таъсирлар). Аввалги икки бўғин ИФН тизими учун умумий бўлиб, биз улар ҳақида кенгрок тўхталамиз.

## 2. Интерферон индукторлари.

Ҳозирги кунда маълум бўлган ИФН индукторларини табиий ва синтетик синфларга бўлиш мумкин. Ўз навбатида табиий бирикмалар синфига мансуб ИФН индукторларини вирус табиатли ва бу табиатга эга бўлмаган гуруҳга, синтетик ИФН индукторларини эса қўйи молекуляр ва юқори молекуляр бирикмалар гуруҳига ажратиш мумкин [27].

ИФН индукторларига қўйиладиган асосий талаблар: а) препаратни организмга перорал ёки ректал йўл билан юборилганда юқори фаол ИФН ҳосил қила олиши; б) антиген ва тератоген хусусиятларининг бўлмаслиги; в) препаратларнинг захарлилигини камайтириш ва биологик фаоллигини оширишга қаратилган максалди модификациялаш имкониятининг мавжудлиги; г) юқори тозаликда ва нисбатан арзон индуктор синтез қилиш усулининг ишлаб чиқилганлигидир [59, 60].

Вирусларнинг деярли барчаси (ОИТС ва гепатитдан ташқари) мос шароит танланганда ИФН индукциялаш хусусиятига эга. Организмда қайси турдаги ИФН

нинг ҳосил бўлиши хужайра ва вируснинг турига, вируснинг фаоллиги, таъсир этиш (апликация) усули ва бошқа бир қатор омилларга боғлиқ. Вирусли ИФН индукторларига юқори фаолликка эга бўлган паромиксовируслар (Ньюкасл касаллиги вируси ҳамда Сендай вируси) ва альфа вируслар (Венесуэла отларнинг энцефалити) саналади [67]. Вируслар синфига мансуб бўлмаган табиий индукторларга турли микроорганизмлар, грамманфий ва содда бактериялар, хламидиялар, эрувчи антигенлар, эндотоксинлар, маннонлар, оксиллар, замбуруғлар, микроблар ҳамда айрим ўсимликларнинг экстрактлари мисол бўла олади [80,81].

### 3. Интерфероннинг юқоримолекуляр индукторлари.

Юқоримолекуляр ИФН индуктори сифатида табиий (натив) ҳолдаги икки занжирли РНК ни ва инфекцияланмаган хужайраларнинг РНКларидан ташқари қатор вирус ҳамда фагларнинг репликатив шаклидаги РНК ларни мисол келтириш мумкин. Масалан, *E. coli* бактериясидан ажратилган амбер мутант фагнинг репликатив РНКси, тажрибавий ҳайвонлар ва бактерия культураларининг юқори ИФН индукциялаш, яллиғланишга ва вирусга қарши фаоллик намоён қилиши аниқланган [90,93].

Кучли ИФН индукторлари ва вирусга қарши фаолликка эга бўлган шу гуруҳдаги моддалардан бўлмиш полирибоинозин (поли(И)) ва полирибоцитидил (поли(Ц)) кислоталари, бугунги кунда  $\alpha$ - ва  $\beta$ -ИФН индукторлари учун эталон сифатида қўлланилади. Полирибогуанил (поли(Г)) кислотаси комплекс ҳосил қилиш фаоллиги бўйича поли(И) ва поли(Ц) га тенг, лекин кам захарлилиги туфайли уларнинг даволаш индекси 10-20 марта юқоридир [72]. Полинуклеотидлар бошқа ИФН индукторларидан фарқли ўлароқ, кичик дозада бир марта юборилганда, вирусга қарши давомий (5-6 кун) ва яққол ИФН индукциялаш хусусиятига эга.

Ҳайвонларда ўтказилган тажрибаларда, поли(И) ва поли(Ц) кон зардоби нуклеазалари таъсирида тез парчаланиши аниқланган ва бу муаммони ҳал этиш мақсадида поли(И) ҳамда поли(Ц)ларнинг L-лизин ва карбоксиметилцеллюлоза асосида экранланган ҳосилалари олиниб текшириб кўрилганда, бу ҳосилалар ИФН

индукциялаш ва вирусга қарши фаоллиги самараси бўйича поли(И) ва поли(Ц)дан яққол устун экани кўрсатилган [52].

Тадқиқотлар жараёнида молекуляр оғирлиги 10 kDa дан юқори, барқарор икки занжирли конфигурацияга эга, ҳароратга ва нуклеазалар таъсирига чидамли, тартибли учламчи тузилишга ҳамда 2'-гидроксил гуруҳ тутган полинуклеотидларнинг юқори биологик фаоллик намоён этиши аниқланган [66]. Бундан ташқари, полинуклеотидлар радиохимояловчи таъсирга, рақ шишларнинг ўсишини ва метастаза жараёнини тўхтатиши, ҳужайраларнинг  $\alpha$ - ва  $\beta$ -ИФН га таъсирчанлигини ошириш, ҳужайра ичида оксил синтези тизимини қувватлаб, ҳужайра мембраналари билан фаол таъсирлашиш каби хусусиятларга эга [82].

Демак, юқорида келтирилган маълумотлар синтетик полинуклеотидларнинг аҳамиятини янада оширади, аммо бундай препаратларни олиниш технологияси билан боғлиқ бир қатор мураккаблиқлар ва айрим иқтисодий сабаблар уларнинг амалиётда қўллаш доирасини чегаралайди.

#### **4. Интерфероннинг қуйимолекуляр индукторлари.**

ИФН нинг қуйимолекуляр индукторлари устида изланишлар олиб бораётганда, уларнинг юқори даволовчи индексга эга бўлиши, давомий таъсир этиши, нисбатан арзонлиги, кимёвий жиҳатдан барқарорлиги ҳамда перорал ёки ректал усулда қабул қилиниши каби хусусиятларига алоҳида эътибор қаратиш керак. Шунини айтиш лозимки, ҳозирда мавжуд бўлган препаратларнинг ҳеч бири юқорида санаб ўтилган талабларга тўлиқ жавоб бермайди ва шу туфайли сўнгги йилларда қуйимолекуляр ИФН индукторлари тадқиқотчилар эътиборини кўпроқ жалб этмоқда. Бу препаратларнинг юқоримолекуляр табиий ва синтетик бирикмалардан устунлиги ҳайвон организмида ИФН индукциялаб, вирусга, яллиғланишга ва раққа қарши фаолликни намоён этиши, биологик суюқликларда яхши эриши, антиген таъсири йўқлиги ва организмдан осон чиқарилишидир. Бундан ташқари, бу синфга мансуб препаратлар ИФН индукцияси учун махсус, юқори сезгирликка эга бўлган ҳужайра тизимини танлаб олишни талаб этмайди [90].

Маълумки, таркибида ароматик халқа тутган полимер бирикмалар [87,88], алифатик аминлар табиий полифенол бирикмалар ҳамда айрим металлларнинг комплекслари хайвон организми ва хужайра културасида вирусга қарши ва ИФН индукциялаш хусусиятини намоён этади. Юқори самарали  $\alpha$ - ва  $\beta$ -ИФН индуктори “Амиксин” нинг очилиши, қуйимолекуляр ИФН индукторлари устида изланишларнинг кенгайишига сабаб бўлди [78, 79] ҳамда ўзида алифатик, ароматик ва гетероҳалқали ўринбосарлар тутган моддаларнинг ўнлаб ҳосилалари синтез қилинди [86,87] Шунингдек, ИФН индукциялаш хусусиятини намоён этган дипиридамомл, циклоферон, пурин ва унинг ҳосилалари, полифенол бирикмалар, ГК ҳамда бошқа бир қатор қуйи молекуляр бирикмалар устида изланишлар олиб борилди [75,134,135,136]. Олинган натижалар, айрим гуруҳлар, боғлар ва гетероатомларнинг қуйимолекуляр ИФН индукторларида жойлашишига қараб, уларнинг ИФН индукциялаш фаоллиги ортиши мумкинлигини кўрсатди [129,136, 137]. Юқорида келтирилган маълумотларга кўра хотима қилиб шунни айтиш мумкинки, ИФН индукторларининг биринчи клиник синовларида бир қатор ижобий натижаларга эришилди ва бу препаратларни вирусли инфекцияларга қарши тиббий восита сифатида қараш имкониятини берди. ИФН индукторларини тиббий амалиётга қўллаш муаммоси яқин келажакда одам ИФН оммавий ишлаб чиқаришни йўлга қўйилган тақдирда ҳам ўз аҳамиятини йўқотмайди, чунки, олиб борилган тадқиқотларда эндоген ИФН вирусли касалликлардан химоялаш самарадорлиги, экзоген ИФН га нисбатан устунроқ экани маълум [128,130,135,140].

## **5. Интерфероннинг ҳосил бўлиши ва таъсир механизми.**

ИФН индукцияси ва ҳосил бўлишини умумий тарзда қуйидагича тасвирлаш мумкин: ИФН индуктори ва хужайра орасидаги таъсир оқибатида ИФН учун оператор-геннинг депрессияси юзага келади ҳамда полисомаларда унинг транскрипцияси натижаласида ҳосил бўлаётган ИФН хужайра тарафдан хужайралар орасидаги бўшлиққа ажратиб чиқарилади [142,143]. Бунда, индуктор киритилган вақтдан бошлаб аниқланадиган миқдордаги ИФН ҳосил бўлгунча ўтган вақт индукция фазаси бўлиб, у одатда 1-8 соатни ташкил этади. Индукция фазаси -

индуктор ва ҳужайра орасидаги таъсирлашув вақтидан бошлаб, ИФН учун генетик материал транскрипцияси бошлангунга қадар юз берадиган барча жараённи ўз ичига камраб олади.

Ҳосил бўлиш фазаси - ИФН синтез бўлиши ҳамда унинг максимал миқдорга кўтарилиши билан характерланиб, кўп ҳолларда бу жараён қисқа вақт оралиғида содир бўлади, ва ҳосил бўлиш жараёнда ИФН учун информацион РНК транскрипцияланади, ҳамда унинг трансляцияси натижасида секретцияланган ИФН ҳужайрадан ташқарига чиқарилади [145,156].

Индукторлар таъсирлашадиган ҳужайра тизимлари ва индукторларнинг ҳилма-ҳиллиги, ўз навбатида ИФН генларининг кўплиги ҳақида тахмин қилиш имконини беради ва бундай қарашлар бир қатор тадқиқотчилар томонидан исботланган [14,16].

Шундай қилиб, келтирилган адабиётлар шарҳи уч бўлимдан иборат бўлиб, унинг биринчи бўлимида НЯҚП ларнинг синфланиши, таъсир қилиш механизмлари, уларнинг даволашдаги самарадорлиги ва салбий таъсирлари атрофлича таҳлил этилди. Иккинчи бўлимда ГК ва унинг ҳосилалари, уларнинг биологик фаоллиги ҳақида, ва ниҳоят учинчи бўлимда ИФН индукторлари, ИФН нинг ҳосил бўлиши ва унинг таъсир механизми ҳақида маълумотлар келтирилди.

Келтирилган маълумотлардан шуни хулоса қилиб айтиш мумкинки, НЯҚП ларнинг ульцероген таъсирини йўқотиш бевосита бу препаратларнинг сувда эрувчанлик хусусиятларини ошириш билан боғлиқ бўлишидан ташқари таъсир этувчи моддани транспорт воситаси ҳам ўзига хос биологик фаол хусусиятларга эга бўлиши керак. Чунки, натижада синергетик эффект ҳосил бўлиши ва олинган супрамолекуляр комплекс кичик дозаларда юқори самарадорлик кўрсатиши мумкин.

Ҳозирда дори воситалари асосида молекуляр комплекслар олиш янги дори шаклларни яратишнинг истиқболли йўналишларидан бири ҳисобланади, чунки комплекс препарат мембранадан ўтишини таъминлаб, дастлабки босқичдаги метаболизмга учрашдан сақлайди. Агар кўплаб маълум дори воситалари ва бошқа биологик фаол моддалар учун комплекс ҳосил қилувчи агент сифатида 18-β-ГК таклиф қилинганини [14,16,25,26] эътиборга олсак, ГКМАТ ва НЯҚП ларнинг

супрамолекуляр комплексларини олиб, улар асосида турли хил янги дори шаклларни яратиш, НЯҚП ларнинг тиббий амалиётда қўлланилиш доирасини янада кенгайтиради ва юқори сифат босқичига олиб чиқади[27,34].

## 6. Интерферон препаратларининг таснифи ва тавсифи.

Хозирги вақтда интерферонни бир қанча паст молекуляр индукторларини (тилорон, циклоферон, бендазол, дипиридамомл) қўллаш самарали эканини кўрсатади. Бу охириги икки прапарат вазодилататор сифатида қўлланилади.

Интерферон вирусларни бўлинишини тўхтатиб, иммун тизимини фаолиятини оширади ва касалликнинг олдини олади [73,76,109].

*Тилорон (Амиксин)* интерферонни паст молекуляр индуктори хисобланиб, грипсни профилактика қилишда ва даволашда, бошқа ЎРВИ касалликларида қўлланилади.

*Циклоферон* вирусга қарши таъсирга эга бўлиб, интерферонни ажралишини меъёрлаштиради. Кам захарлилиги билан ажралиб туради. Кунига 0,3-0,6 мгдан овқатдан 30 дақиқа олдин 12 кун давомида ичилади.

*Дипиридамомл (Курантил, Персантин, Парседил)* - интерферон индуктори бўлиб, плацебо-назорат изланишлари кўрсатишича, препарат ЎРВИни даволашда 90% самарали натижа беради [34,100]. Бу препаратни ножўя таъсири бошқа препаратларга нисбатан кам бўлиб, у хам бўлса препаратни кўтара олмасликдир. Препаратни узоқ вақт қўллаганда юрак ишемик касаллиги бор одамларда коронар бузилиш синдромини чакириши мумкин. Лекин буни фақат вена орқали юборгандагина кузатиш мумкин. Тавсия дозаси: оч қоринга эрталаб 50 мг, 2 соатдан сўнг яна 50 мг сув билан ичилади. Препарат бир ярим ой давомида ҳафтасига бир марта қабул қилинади [77,110].

Интерферон аллерген бўлмагани учун ген инженериясида интерферонни рекомбинантланган препаратлари қўлланилади.

Сўнгги йилларда фармация бозорига интерферонни рекомбинантланган препаратлари кириб келмоқда. Бу препаратлар ўзида интерферонни юқори дозасини (3-5 млн. бирлик ва ундан юқори) сақлайди ва склероз, ВИЧ, грипп ва бошқа турдаги оғир вирус касалликларини даволайди.

*Виферон* ўз таркибида альфа-2 интерферон сақлайди, гриппни профилактика қилишда ва даволашда қўлланилади. Ректал суппозиторий (кунига бир маҳал) кўринишида бўлиб, таркибида ёшга боғлиқ холда интерферонни хар хил дозаларини сақлайди.

*Гриппферон* 1 мл да 10000 ЕД альфа-2 интерферон сақлайди. Бурунга юборишга мўлжалланган эритма ҳолида чиқарилади. Профилактика самараси 87% ни ташкил этади [77,79,80]. Гриппферон таркибига шишга қарши воситалар киргани учун, уни қўллаётган вақтда нафтизин, санорин, галазолин дори препаратларини қўллаш ман этилади.

## **7. Таблетка дори шаклининг ҳозирги аҳволи ва ривожланиш истиқболлари**

Ўзбекистон Республикасида тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат этилган дорилар ичида тайёр дори воситаларининг улуши 73% ни ташкил этади. Мустақилликка эришганимиздан сўнг эса бу кўрсаткич 90% дан ошиб кетди ва ривожланган хорижий мамлакат кўрсаткичларига тенглашиб қолди. Лекин бу кўрсаткич асосан четдан келтириляётган тайёр дори воситалари ҳисобига эканлигини айтиб ўтиш лозим.

Ўзбекистон ҳукумати тайёр дори воситаларини ишлаб чиқаришни ривожлантириш муаммосини хал қилишда катта амалий ишларни амалга оширмоқда.

Республикамиз фармацевтика саноати томонидан ишлаб чиқарилаётган тайёр дори шакллари орасида таблетка дори шакли етакчи ўринни эгаллайди. Таблеткалар бошқа тайёр дори турларига нисбатан кенг тарқалганлигига сабаб, ўзининг иқтисодий самарадорлиги, ишлаб чиқаришнинг кенг камровлилиги, дозаларга бўлинганлиги, тургунлиги, ички омилларга кам таъсирчанлигидадир[57,60].

Ҳозирги вақтга келиб, таблеткалар ёки бошқа дори турларини таркиби бир хил моддadan иборат бўлган, мавжуд стандарт талабларига жавоб берадиган, аммо ишлаб чиқариш турлича бўлган дориларни самарадорлиги ҳам турлича бўлиши исботланган. Таблеткаларда бу ҳолатни асосий сабаблари тайёрлаш технологиясини ҳар хиллиги, физик – кимёвий хоссаси ва ёрдамчи моддалар миқдори, каттиқлиги ва парчаланишидадир. Дориларни ажралиб чиқиш тезлиги терапевтик самарадорликни таъминлашда муҳим роль ўйнайди.

Шуларни инобатга олган ҳолда таблеткаларни учта асосий гуруҳга бўлиш мумкин:

- бутунлигича қўлланиладиган таблеткалар. Буларга қобикли таблеткалар ва нохуш ҳид ва таъмга эга бўлган таблеткалар ҳамда оғиз бўшлигида сўриладиган таблеткалар киради.
- Сувда эритиш йўли билан қўлланиладиган таблеткалар;
- Майдаланиб қўлланиладиган таблеткалар
- Шимиб қўлланиладиган таблеткалар
- Чайнаб қўлланиладиган таблеткалар
- Инъекция учун қўлланиладиган таблеткалар
- Тил ости орқали қўлланиладиган таблеткалар[30,31,32].



## 8. Таблетка технологиясида ишлатиладиган ёрдамчи моддаларнинг таснифи ва тавсифи

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

Улар ўз табиатига кўра 3 гуруҳга бўлинади:

1. Табиий органик моддалар. Уларга канд, глюкоза, сут қанди, ксилит, маннит, агар-агар, крахмал, коллаген ва бошқалар кирди.
2. Сунъий полимерлар. Буларга целлюлоза ва унинг ҳосилалари: МЦ, ЭЦ, Na-КМЦ, МКЦ, АФЦ, МФЦ, сувда эрийдиган АЦ, ПВП, ПВС, ПЭО-400, ПЭО-2000 ва бошқалар.
3. Минерал моддалар. Буларга магний карбонат, магний оксид, кальций карбонат, натрий фосфат, кальций гидрофосфат, натрий хлорид, кальций сульфат, барий сульфат, алюминий гидроксид, стеарин кислота, унинг кальцийли ва магнийли тузлари, аэросил, тальк, бентонит, ок гил ва бошқалар.

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

мамлакатларнинг фирмалари бу соҳада анча олдинда туради. Ғарбий Европа ва шимолий Америкадаги 450 фирмада 2500 хилда ёрдамчи моддалар ишлаб чиқарилмоқда[29,30,31,88].

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

Адабиётларда магний оксиди ва магний карбонатлар ёрдамчи модда сифатида таблетка технологиясида ишлатилганлиги ҳақидаги

маълумотлар жуда кам учрайди. Бунинг асосий сабани, уларнинг бетараф эмаслиги деб тушунтирилади. Ҳақиқатан ҳам димедрол таблеткаси таркибига магний карбонат қўшиб тайёрланганда, унинг турғунлигига салбий таъсир кўрсатган, магний ва кальций гидрофосфат ишлатилганда эса таблетканинг сифат кўрсаткичлари яхшиланган[37,41,42].

Ҳозирги вақтда турли хил хом ашёлардан олинган микрокристаллик целлюлоза (МКЦ) тиббиётда кенг қўламда ишлатилмоқда, шу жумладан фармацияда. МКЦ рангсиз, кимёвий бетараф, организмга мутлако сўрилмаслиги учун кўпчилик олимлар таблетка технологиясида ишлатишга тавсия этганлар. Бунда ишлатилаётган МКЦ нинг ўзига хос технологик хоссалари борлигини инобатга олиш лозимдир. Ишлатилаётган МКЦ нинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари кўп жихатдан хом ашё турига, сифатига, технологик жараёнга, гидролиз учун ишлатилган кислота турига ва тайёр маҳсулотнинг дисперс даражасига боғлиқ бўлади [ 17,18,37,42].

“Техноцелл” фирмаси мутахассислари дока чикиндисидан МКЦ “Интроцел” ни ишлаб чиқиш технологиясини таклиф этдилар ва у таблетка амалиётида ёрдамчи модда сифатида ишлатишга татбиқ қилинди. Ўзбекистон республикаси полимерлар физика-кимёси илмий текшириш институти олимлари пахта целлюлозасидан МКЦ олишни таклиф этдилар ва тиббиётга татбиқ қилдилар [30,31,32,37,42].

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

болалар ва қариялар фармакотерапиясида муҳимдир [23,24,37,42,147,148,150,151].

Турли мақсадларда қўлланиладиган дори шаклларини яратишда ишлатиладиган одатдаги ва янги ёрдамчи моддаларнинг хилма-хиллигига қарамасдан уларга қўйиладиган талаб бир хилдир. Улар захарсиз, организмда аллергия чақирмаслиги ҳамда минимал дозадаги фаол субстанциясининг таъсирини тaminлаши, фаол субстанция, бошқа ёрдамчи моддалар ва кадокловчи материаллар билан реакцияга киришмаслиги, дори препаратининг органолептик хоссаларини бузмаслиги зарур. Ёрдамчи моддалар берилган дори шаклига маълум бир шакл, қаттиқлик ва дeгpадацион хоссалар бeриб, уларнинг сифати барқарор ва тегишли меъёрий техник ҳужжатларига жавоб бeриши керак. Бундан ташқари ностерил дори препаратларига қўйилган янги микробиологик тозалик талабларига биноан уларни ишлаб чиқаришда қўлланилаётган ёрдамчи моддалар ҳам шу талабларга жавоб бeриши ва осон стерилланадиган бўлиши зарур. Ёрдамчи моддаларнинг таблетка ишлаб чиқаришдаги аҳамияти каттадир. Улар прeссланадиган массанинг технологик хоссаларини яхшилаш билан бир қаторда, таблетканинг аниқ дозаланиши, қаттиқлиги ва парчаланишини таъминлайди. Таблетка тайёрлашда ишлатиладиган ёрдамчи моддалар қўлланилишига кўра асосан тўлдиpувчилар, ғовакловчилар, боғловчилар ва антифpикцион моддаларга турлансада, бу қаторни стабилизаторлар, консервантлар, бўёвчи моддалар, кобикловчи моддалар, корригентлар каби гуруҳлар билан ҳам тўлдиpиш мумкин [151,152,153].

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

микрoкpисталлик целлюлоза (МКЦ), маннит, ксилит, магний оксиди, иккиламчи кальций фосфат, магний карбонат ишлатилади. Ҳозирги фармацевтика саноатида кенг миқёсда қўлланиладиган табиий полисахаридлардан бири микрoкpисталлик целлюлоза бўлиб, у ижобий физик-кимёвий ва биологик хоссаларга эга, шунингдек унинг хом ашёси табиатдан олинади. Шу сабабли уни дока чиқиндисидан ишлаб чиқариш технологияси республикамиздаги “Техноцелл” фирмаси томонидан йўлга қўйилди [29,45,56].

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

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

асосан ҳар хил концентрацияли этил спирти ишлатилади. Препаратнинг гигроскопиклик хоссаси қанча юқори бўлса, спиртнинг қуввати ҳам шунча юқори бўлиши керак [18,45,56,58].

Боғловчи моддаларнинг самарадорлиги унинг қовушқоклигига эмас, балки молекуляр массасининг катталигига ва молекула тузилишига боғлиқ. Шунинг учун крахмал шилимшигининг юқори концентрацияси етарли қовушқокликка эга бўлишига қарамасдан кичик молекуляр массали бўлганлиги учун боғлаш қобилияти юқори эмас. Катта молекуляр массага ва чизиксимон тузилишга эга бўлган моддалар нисбатан юқори боғлаш қобилиятига эга. Бундай хусусиятга эга бўлган моддаларга молекуляр массаси 500 ва ундан ортиқ бўлган моддалар киради. Сунъий ва табиий полимерлар, шу нуқтаи назардан боғлаш фаоллиги бўйича қуйидагича жойлашади: МЦ, ОПМЦ, Na КМЦ, ПВП, желатин, крахмал шилимшиги, УАП, n-КМЦ. Умуман, юқори таранглик хусусиятига эга бўлган моддалар учун боғлаш кучи катта бўлган МЦ, ОПМЦ, КМЦ, ПВС, ВРАЦ ишлатиш мақсадга мувофиқ, ўрта тарангликка эга бўлган ёки қайишқоклик хусусиятига эга бўлган моддалар учун боғлаш қобилияти ўртача фаол бўлганлари ишлатилади – крахмал шилимшиги, желатин эритмаси, УАП. Осон прессланадиган ёки қайишқок моддалар учун кам ёпишқокликка эга бўлган n-КМЦ, декстринни ишлатиш мумкин [45,56,67,114].

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

1. Капилляр тармоқ ҳосил қилувчи – сувни шимиб, бўкиб шишувчиларга: пектин, агар-агар, калий ва натрий альгинат, амилопектин, ультраамилопектин, трагакант, крахмал, желатина ва бошқалар қиради.
2. Газ ҳосил қилувчиларга: натрий гидрокарбонати билан узум ёки лимон кислотасининг аралашмаси қиради. Ишлатишдаги камчиликларига индиферент эмаслиги, пресслаш жараёнида қатламланиб қолиши, таблетка массасининг ортиб кетишини келтиришимиз мумкин. Вишилловчи таблетка тайёрлашда улардан фойдаланиш мақсадга мувофиқдир.
3. Таблетка эришини яхшиловчи моддалар, яъни сувда осон эрийдиган канд, глюкоза, натрий хлорид тўлдирувчи сифатида ишлатилганда бир вақтда таблеткани эришига ёрдам беради.
4. Суюқлик билан мулоқотни яхшиловчи (гидрофилловчи) моддаларга маккажўхори, буғдой, картошка крахмаллари, сирт фаол моддалардан твин-80 (1% гача) ва бошқалар қиради [114,116].

Таблетка ишлаб чиқариш жараёнида ғовакловчи модда сифатида асосан крахмал кўп ишлатилади. Таблеткага қўшилаётган крахмалнинг умумий миқдорини ортиши билан, таблетканинг ғоваклиги ортиб, қаттиклиги камаяди, юқори гидрофиллиги туфайли таблеткага сув ўтиши яхшиланиб, парчаланиши тезлашади. Крахмални сувда эрмайдиган моддаларга кўшиб пресслаш мақсадга мувофиқдир. Турли навдаги крахмал самарадорлиги бўйича қуйидаги тартибда жойлашган: картошка-гуруч-маккажўхори-буғдой. Картошка крахмали энг яхши парчалантирувчи ҳисобланади, чунки дончаларининг сферик тузилиши кўп микроғоваклар ҳосил бўлишига ёрдам беради. Буғдой ва макка жўхори крахмаллари икки босқичда чегараланган ҳолда бўқади, картошканики эса  $55^{\circ}\text{C}$  ҳароратда тез ва чегараланмаган миқдорда бўқади. Сувда яхши эрийдиган ва ишқорий, ишқорий ер металл тузларидан таблетка тайёрлашда крахмал парчалантирувчи сифатида самара бермайди.

Антифрикцион моддалар ўз навбатида сирпантирувчи ва мойловчи ёрдамчи моддалар гуруҳига турланади. Сирпантирувчи ва мойловчи моддалар прессланадиган массанинг сочилувчанлигини яхшилаш, бир меъёردа колипларга тушишини таъминлаш, таблетка қолип деворларига ёпишиб қолиши олдини олиш, яъни ички ва ташқи ишқаланишни камайтириш учун ишлатилади. Ички ишқаланишни камайтириш учун крахмал, ёғсизлантирилган сут кукуни, каолин, бентонит ва аэросиллар сирпантирувчи сифатида ишлатилади. Ташқи ишқаланишни камайтириш, прессланган таблеткани қолипдан осон итариб чиқиш учун стеарин кислотаси, унинг кальцийли ва магнийли тузлари, тальк, аэросил қўшилади. Картошка крахмали яхши сирпантирувчилар каторига киради, чунки унинг заррачалари сферик шаклда. Тальк, каолин, бентонитларни таблеткалар таркибига 3% гача қўшиш мумкин, аммо уларни ошқозон-ичак тармоғи аъзоларининг деворини китиклаши ва фаол субстанцияни ўз юзасига адсорбция қилиш хоссаси туфайли кам қўлланилади. Шунинг учун уларни ёғсизлантирилган сут кукуни, қуритилган крахмал упаси, аэросил, полиэтиленоксид ва ҳакозолар билан алмаштириш мақсадга мувофиқ [113,114,116].

Таблетканинг мўътадил ўртача массасини белгилашда назарий томондан биринчи марта В.Г.Гандел таклиф этган усулдан фойдаланилади. Бу усулда бир хил стандарт шароитда ҳар хил ўртача массага эга бўлган таблетка кўл гидропрессидида прессланиб, уларнинг синишга бўлган каттиклиги аниқланилади. Кейин каттиклик индекси синишга бўлган таблетканинг каттиклигини шу таблетка массасига бўлган нисбати бўйича топилади. Бизнинг фикримизча таблеткага қўшиладиган ёрдамчи модданинг мўътадил миқдорини фақат В.Г.Гандел усули бўйича белгилаш ҳамма вақт ҳам ижобий натижа беравермайди. Чунки таблеткани синишга ва ишқаланишга бўлган каттиклиги ҳамма вақт ҳам бир бирига муносиб бўлавермайди.

Шу сабабли, бу йўналишда эълон қилинаётган илмий мақолаларда ёрдамчи моддалар уларнинг самарадорлиги, технологиясига ва иқтисодий томондан мақсадга мувофиқлигига қараб баҳоланиши лозим.

### **9. Таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш**

Таблеткаларнинг сифатига таъсир кўрсатадиган асосий физик - механик кўрсаткичларидан санишга бўлган каттиқлиги, парчаланиши ва таблетканинг ўртача массаси ҳисобланади.

**Таблетканинг ташқи кўриниши** қуролланмаган кўз билан кузатиб бажарилади. Таблеткалар бир хил кўринишда бўлиб, четлари синмаган, юзаси силлик, бир хил геометрик шаклга эга булиши лозим. Баъзи таблеткаларнинг юзасида ёзув ёки белгилар бўлиши мумкин. Таблетканинг диаметри 9 мм ва ундан катта бўлса ўртасида чизиқча бўлиши керак.

**Таблетканинг баландлиги ва диаметри** маълум мутаносибликда бўлиши керак, бу ТСТ 64-7-170-75 жадвали бўйича белгиланади. Бу мутаносиблик автоматик равишда қадоклашда муҳим аҳамиятга эга. Таблеткани баландлиги микрометр ёки штангциркул ёрдамида аниқланади.

**Таблеткаларнинг массасидаги фарқларини** аниқлашдан мақсад ҳар бир таблеткадаги дори моддасини дозасини бир хил бўлишини таъминлашдир. Таблетканинг ўртача оғирлигига таъсир кўрсатадиган омиллар қуйидагилар:

- хом ашёнинг сочилувчанлиги;
- сараланиш таркиби;
- преслаш ҳамда қолип столининг айланиш тезлигига;

XI ДФ бўйича массаси 0.1г гача бўлган таблеткалар учун ўртача оғирликдан четланиш  $\pm 10\%$ , 0.1 - 0.3 г гача бўлса  $\pm 7.5\%$ , 0.3 г ва ундан катта бўлса  $\pm 5\%$  ни ташкил этиши керак.

**Таблеткаларни қаттиқлигини аниқлаш.** Таблеткалар маълум бир қаттиқликка эга бўлиши керак, акс ҳолда ташиш вақтида синиб, бутунлиги йўқолиши мумкин. Таблеткаларни қаттиқлиги 2 хил кўрсаткич билан белгиланади: ишқаланишга бўлган ва синишга бўлган қаттиқлиги.

Таблеткани синишга бўлган қаттиқлигини бир қанча омилларга боғлиқ. Тўғридан - тўғри пресслаб таблетка олишда таблетканинг қаттиқлиги таркибидаги дори модданинг физик-кимёвий хоссасига боғлиқдир.

Нам донаторлаш усулида олинган таблетканинг қаттиқлиги ёрдамчи модда табиати ва миқдорига, пресслаш босимига ва прессланадиган массанинг намлигига боғлиқ. Қолдик намлик меъеридан кўп бўлса, прессланадиган масса пресс-инструментга ёпишиб қолади. Аксинча, намлик меъеридан кам бўлса, пресслаш жараёнида таблетканинг қаватланиши кузатилиб, синишга бўлган қаттиқлиги камайиб кетади.

Таблеткаларни ишқаланишга бўлган қаттиқлиги ҳар хил кўринишли асбоблар ёрдамида, асосан, дўмбирали ишқалагичда аниқланади.

Таблеткаларни ишқаланишга бўлган қаттиқлиги 97% дан кам бўлмаслиги керак.

Таблеткани синишга бўлган қаттиқлигини аниқлаш учун ҳар хил асбоблар таклиф этилган. Эзилиб майдалаш қаттиқлиги таблетка сифатини ҳар доим ҳам аниқ белгилай олмайди. Масалан: амидопирин, метионин, папазол таблеткаларида бу кўрсаткич 20 – 40 Н бўлса ҳам четлари тез уқаланади.

**Таблеткаларни парчаланишини аниқлаш.** XI ДФ кўрсатмасига биноан, бу кўрсаткич махсус асбоб – идентификатор ёрдамида аниқланади. Парчаланиш вақти XI ДФ нинг хусусий моддаларида кўрсатилган бўлиши керак. Агар бундай кўрсатма бўлмаса, у ҳолда таблеткалар 15 дақиқагача, қобиқланганлари 30 дақиқагача парчаланиши керак. Ичакда эрийдиган

таблеткалар 1 соатда 0,1 моль/л HCl да эримаслиги, pH=7,5-8,0 бўлган натрий гидрокарбонат эритмасига солинганда 1 соат ичида эриб кетиши керак.

**Таблеткаларнинг эришини аниқлаш.** Муайян шароитда маълум вақт ичида каттик дори туридан таъсир қилувчи модданинг эритмага ўтган миқдори таблеткаларнинг эриши дейилади. Эришни аниқлаш учун «айланадиган кажава» асбоби кўп ишлатилади. Дори турининг хар бир туркуми учун 5 та таблеткадан эритмага ўтган модда миқдори аниқланади, 45 дақиқа давомида сувда айланиш тезлиги дақиқасига 100 марта бўлганда таъсир қилувчи модданинг эриган миқдори дори туридаги дозага нисбатан 75% дан кам бўлмаса, туркум коникарли ҳисобланади.

**Таблетка таркибидаги таъсир қилувчи моддани аниқлаш.** Таблеткалардаги таъсир қилувчи модданинг бир хил тарқалишини текшириш учун 0.05 г ва ундан кам таъсир қилувчи моддаси бўлган таблеткалар, кобиклилари учун эса 0.01 г дан ва ундан кам бўлган таблеткалар олинади. 30 та таблетка олиниб таъсир қилувчи модда аниқланади. Бунда таблетка таркибидаги аниқланган модда фарқи  $\pm 15\%$  дан ошмаси керак. Агар 10 та таблетканинг 2 тасидаги фарқ  $\pm 15$  дан ортик бўлса, қолган 20 та таблеткада ҳам текшириш ўтказилади [9,17,31,30,32].

## ХУЛОСА

Ҳозирги вақтда вирус касалликларини даволаш учун бир қатор дори-дармонлар тавсия этилган. Вирус касалликларини даволашда ва профилактика қилишда яллиғланишга қарши, тана ҳароратини туширувчи, иммунофаолловчи ва вирусга қарши препаратлар асосида комплекс симптоматик терапиялар қўлланилмоқда. Адабиётларда келтирилишича, интерферонлар яллиғланишга қарши носпецифик фаолликка эга бўлган гликопротеинлар бўлиб, умуртқалилар ҳужайраларида синтезланувчи оксиллардир. ИФНлар кенг доирадаги табиий ва синтетик моддаларнинг индукцияси натижасида *in vitro* ва *in vivo* шароитида синтез бўлади. ИФНларни тадқиқ қилиш натижасида, уларнинг антипролифератив, вирусга қарши, иммуномодуловчи ва радиохимояловчи хусусиятлари аниқланган бўлиб, уларни таблетка ҳолида қабул қилинса вирус билан хасталанганлар организмида даволаниш ва реабилитация вақти қисқаради. Шуларга асосланиб, рометин субстанциясидан биосамарадор, турғун таблетка дори турини яратишни мақсадга мувофиқ деб топилган.

Адабиётлар таҳлилида прессланадиган массанинг технологик хоссаларини ўрганишнинг аҳамиятига алоҳида эътибор берилган, шунингдек таблетка ишлаб чиқаришда ишлатиладиган ёрдамчи моддаларнинг прессланадиган масса ва таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларига таъсири ҳақида ҳар томонлама маълумотлар келтирилган. Таблеткаларнинг сифат кўрсаткичлари ва биосамарадорлигига ташқи муҳит, қолдиқ намлик ва қадокланадиган материалларнинг таъсири ҳар томонлама далиллар билан ёритилган. Таблеткаларнинг биосамарадорлигига фармацевтик омиллардан субстанцияларнинг физик-кимёвий ҳолати, ёрдамчи моддаларнинг тури, дори тури ва юбориш усуллари ҳамда технологик жараённинг таъсири мисоллар орқали баён этилган. Таблетка дори турини маълум муддат оралиғида сифатини таъминлай оладиган қадокловчи материал турини ва сақланиш шароитини тўғри танлаш фармацевтик технологиянинг муҳим вазифаси ҳисобланади.

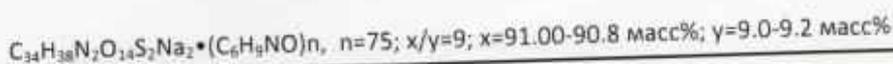
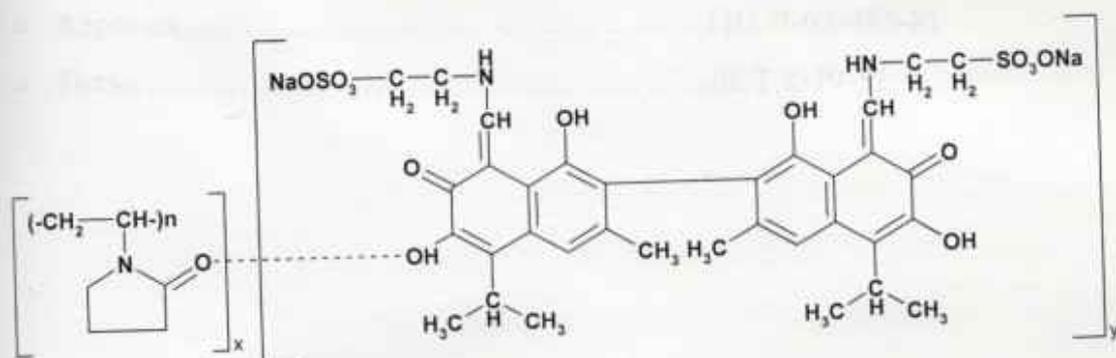
## ТАЖРИБА ҚИСМИ

### II БОБ. “РОМЕТИН” ТАБЛЕТКАСИНИНГ МЎТАДИЛ ТАРКИБИ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

#### 1. “Рометин” субстанцияси ва ишлатилган ёрдамчи моддалар тавсифи

**Рометин** субстанциясининг тавсифи. Рометин мегасиннинг поливинилпирролидон билан ҳосил қилган комплекс бирикмаси.

Рометин (N-поливинилпирролидоннинг 2,2'-{[(7,7',8,8'-тетрагидро-1,1',6,6'-тетрагидрокси-5,5'-диизопропил-3,3'-диметил-7,7'-диоксо)-2,2'-бинафтил]-8,8'-метиленимино}-этансульфокислотасининг динатрийли тузи билан ҳосил қилган комплекси)



“Рометин” фаол субстанцияси аморф кукун бўлиб, ташкий кўриниши бўйича сарик ёки тўқ сарик рангга эга, хидсиз, гигроскопик хоссага эга. Сувда 95% этил спиртида ва диметилсульфоксидда эрийди, ацетонда умуман эрмайди.

#### Фойдаланилган дори ва ёрдамчи моддалар тавсифи.

Тиббиёт амалиётида ишлатишга руҳсат этилган қуйидаги дори ва ёрдамчи моддалардан (боғловчи, ғовакловчи, мойловчи ва сирпантирувчи) «Ремантадин–ПС» таблеткасининг мўтадил таркиби ва технологиясини яратишда фойдаланилди.

- Рометин фаол субстанцияси.....(ФМ 42--)
- Тозаланган сув.....ФМ 72-2619-89

- Этил спирти.....ФМ 42-77-72
- Метилцеллюлоза (МЦ, марка 100).....ТШ 6-01-717-72
- Микрокристаллик целлюлоза  
«Интроцел» (МКЦ).....ТШ Уз 42-0002-96
- Микрокристаллик целлюлоза  
(МКЦ “пахта целлюлозаси”).....ТШ 88.2-6:2000
- Кальций карбонат.....ФМ 42-77-72
- Картошка крахмали.....ДСТ 76-99-78
- Кальций стеарат .....ТШ 609-42-33-76
- Магний стерат.....ТШ 609-129-75
- Стеарин кислота.....ДСТ 94-19-78
- Аэросил .....ТШ 7-03-485-81
- Тальк .....ДСТ 8-79-52

## 2. “Рометин” субстанциясининг физик кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш

“Рометин” таблетка дори турининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш мақсадида субстанциянинг физик - кимёвий ва технологик хоссалари адабиётларда келтирилган усуллар ва асбоб-ускуналар ёрдамида ўрганилди [32,110,112].

Фракцион таркибни аниқлаш. Субстанциянинг ва прессланадиган массаларнинг фракцион таркиби XI ДФ да келтирилган усул бўйича аниқланди. Бунинг учун 100 г масса тешигининг диаметри 2500, 1000, 500, 315, 50 мкм бўлган элаклар йнгиндисининг энг юқорисидагига солиниб, «Эрвека» фирмасининг виброқурилмасига 5 дақиқага (36 рад/с тезликда) кўйилади. Белгиланган вақт ўтгач, элаклар 1 дақиқага қолдирилди ва қопқоғи очилиб, ҳар бир элакдаги масса алоҳида - алоҳида 0,01 г аниқликда тортилади. Олинган натижалар 2.2-жадвалда келтирилган бўлиб, унинг кўрсатишича “Рометин” субстанциясининг асосий қисмини 1000-500 мкм бўлган (82,9%) заррачалар ташкил этади. Бу натижалар сифатли таблетка олиш учун субстанцияни олдиндан майдалаш ва тешигининг диаметри 150 мкм ли элак орқали ўтказишни тақозо этади. Шунингдек, масса таркибига ёрдамчи моддалар қўшиш ва нам донадорлаш технологиясини қўллаш мақсадга мувофиқ деб топилди[45].

Сочилувчанлик ва табиий оғиш бурчагини аниқлаш. Сочилувчанлик таблетка технологиясини яратишда аниқланадиган асосий кўрсаткичлардан бири ҳисобланади. Сочилувчанлик қуқун заррачаларининг шакли, ўлчами, сочилувчан зичлиги, қолдиқ намлиги ва заррачаларнинг электрланиш хоссасига узвий боғлиқ бўлади. Субстанцияларнинг сочилувчанлигига қараб дозалар аниқлиги, таблетка машиналарининг ишлаш меъёри ва тайёр маҳсулотнинг сифат кўрсаткичларини олдиндан белгилаш мумкин. Табиий оғиш бурчаги эса қуқунларнинг сочилувчанлик хоссасини ифодалаб, заррачаларнинг ички ишқаланишини белгилайди. Прессланадиган массанинг

табiiй огиш бурчак киймати қанчалик кичик бўлса, модданинг сочилувчанлиги шунчалик яхши бўлади. Субстанциянинг сочилувчанлиги ва табiiй огиш бурчаги ВП-12 А асбобида аниқланди. Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган бўлиб, “Рометин” субстанцияси коникарсиз сочилувчанлик хоссасини намоён этди. “Рометин” кукунининг коникарсиз сочилувчанлигини, унинг гигроскопиклиги ҳисобига заррачаларнинг конгломерат ҳосил қилишга мойиллиги билан тушунтириш мумкин[45,47].

Сочилувчан зичликни аниқлаш. Сочилувчан зичлик кукунлар массасининг эгаллаган ҳажмига нисбати бўлиб, моддаларнинг ҳажмий хоссасини белгилайди. Бу кўрсаткич ишлатиладиган қолип ҳажми, таблетка массасининг доимийлиги, ишлатиладиган ёрдамчи моддалар турини олдиндан белгилашга ёрдам беради. Сочилувчан зичлик модда заррачаларининг шакли ва ўлчами, ғовақлиги ҳамда намлигига боғлиқ бўлади. Субстанциянинг сочилувчан зичлиги 545-АК-3 асбобида аниқланди ва натижалар 1-жадвалда келтирилган.

Субстанциянинг прессланувчанлигини аниқлаш. Фармацевтик технологияда таблеткалар сифатли бўлишини таъминлаш мақсадида таъсир этувчи моддаларни, прессланадиган массаларни прессланувчанлик хоссалари ўрганилади. Босим кучи таъсирида заррачалар ўзаро бирлашиб, яъни электромагнит табиатли кучлар таъсири ва заррачаларнинг бир-бирига механик кириб бориши натижасида мустаҳкам, ихчам буюм ҳосил бўлиши прессланувчанликдир. У боғловчи модда тури ва концентрациясини тўғри танлашга асос бўлиб хизмат қилади. Субстанциянинг прессланувчанлиги таблетканинг санишга бўлган қаттиқлиги орқали ифодаланади. Таблетканинг санишга бўлган қаттиқлиги эса «Эрвека» фирмасининг асбоби ёрдамида аниқланади ва Ньютон (Н) билан ифодаланади (1-жадвал).

“Рометин” субстанциясидан тайёрланган андоза таблетканинг санишга бўлган қаттиқлиги 100 Н ни ташкил этди.

Зичланиш коэффициентини аниқлаш. Қолипдаги қуқун баландлигининг олинган таблетка баландлигига нисбати зичланиш коэффициенти бўлиб, заррачаларнинг шакли, ўлчами ва фракцион таркибига узвий боғлиқ бўлади. “Рометин” субстанциясининг зичланиш коэффициенти 3,2 ни ташкил этди (1-жадвал).

1-жадвал

**“Рометин” субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари**

№	Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар
1	Фракцион таркиб, мкм:		
	+2500		11,2
	-2500 +1000	%	66,4
	-1000 +500		14,5
	-500 +250		5,6
	-250 +150		2,3
	-150		-
3	Сочилувчан зичлик	кг/м <sup>3</sup>	310
4	Сочилувчанлик	10 <sup>-3</sup> кг/с	2,4
5	Табиий оғиш бурчаги	градус	62
6	Прессланувчанлик	Н	90
7	Зичланиш коэффициенти	-	3,2

8	Қолдик намлик, 70 <sup>0</sup> С	%	5,8
---	----------------------------------	---	-----

Олиб борилган тажриба натижалари “Рометин” субстанцияси коникарсиз фракцион таркиб, сочилувчанлик, табиий оғиш бурчаги ва сочилувчан зичлигини намоён этишини кўрсатади. Бу эса илмий жиҳатдан асосланган ёрдамчи моддалар тури ва миқдорини танлаш, нам дондорлаш усулини қўллаб таблетка олишни тақозо этади[45,47,53,54,60].

### 3. “Рометин” таблеткасининг мўтадил таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш

Маълумки таблетка дори турлари технологиясини яратиш борасида турли гуруҳларга оид бўлган ёрдамчи моддаларнинг ҳар хил турларини турли миқдорда қўллаб тадқиқотлар ўтказиш ва тажриба натижаларига асосан оптимал таркиб ва мақсадга мувофиқ бўлган технологияни танлаб олиш қўлланилади.

Ишимизнинг кейинги босқичи таблетка таркибига қўшиладиган мақсадга мувофиқ ёрдамчи моддаларнинг тури ва миқдорини танлаш, ҳамда мўтадил технологияни ишлаб чиқишга бағишланган бўлиб, бунинг учун ёрдамчи моддалардан МКЦ “интроцел”, картошка крахмали, глюкоза, сахаразо, натрий гидрокарбонат, лимон кислотаси, МКЦ “пахта целлюлозаси”, кальций стеарат, магний стеарат, стеарин кислоталаридан фойдаланиб стандарт шароитда 6 хил таркиб тайёрланиб, боғловчи модда сифатида таблетка таркибига тозаланган сув, этил спирити, 3-5-7% крахмал шлимшиги, қанд қиёми, 2, 3% ли метил целлюлоза геллари иштирокида нам дондорлаш усули қўлланилиб таркиблар тайёрланди олинган натижалар 2-жадвалда келтирилган.

Нам донаторлаш усулида таблеткаларни тайёрлаш учун текширилган таркиблар

Компонентлар	Тозаланган сув, Этил спирти, 3, 5, 7 % крахмал шилимшиги, 64% канд киёми, 1, 2% МЦ гели.					
	№1	№2	№3	№4	№5	№6
Рометин фаол субстанция, г;	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100
Микрокристаллик целлюлоза (МКЦ) "Пахта целлюлозаси"	-	-	-	-	0,100	
Микрокристаллик целлюлоза (МКЦ) "Итроцелл"	0,167	-	-	-	-	0,167
Лимон кислотаси, г;	-	0,0820	-	-	0,03	-
Натрий гидрокарбонати, г;	-	-	-	-	0,0673	-
Сут канди, г;	-	0,167	-	0,0568	-	-
Сахароза, г;	-	-	0,167	-	-	-
Картошка крахмали, г;	0,03	0,03	0,03	0,03	-	0,03

Кальций стеарати, г;	-	0,003	-	-	0,003	-
Стеарин кислотаси, г;	0,003	-	0,03	0,001	-	-
Магний стеарати, г;	-	-	-	-	-	0,003
Ўртача масса, г	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300

Тайёрланган таркиблардан қўл гидропрессиди андоза таблеткалар тайёрланиб, улар ташки кўриниши, синишга бўлган каттиклиги, парчаланувчанлиги бўйича баҳоланди.

Тажриба натижалари шуни кўрсатдики таблеткани нам дона дорлаш усулини қўллаб тайёрлашда боғловчи модда сифатида 96 % этил спиртини ишлатиш мақсадга мувофиқ ҳисобланади. Чунки тозаланган сув, турли хил концентрациядаги крахмал шилимшиғи ва метил целлюлоза геллари иштирокида тайёрланган таблеткалар ташқий кўриниши, каттиклиги ва парчланиши бўйича талабга жавоб бермади. Олиб борилган тажриба натижалари энг мақсадга мувофиқ боғловчи модда 96% ли этил спирти эканлигини кўрсатди. Олинган натижалар 2-жадвалда келтирилган.

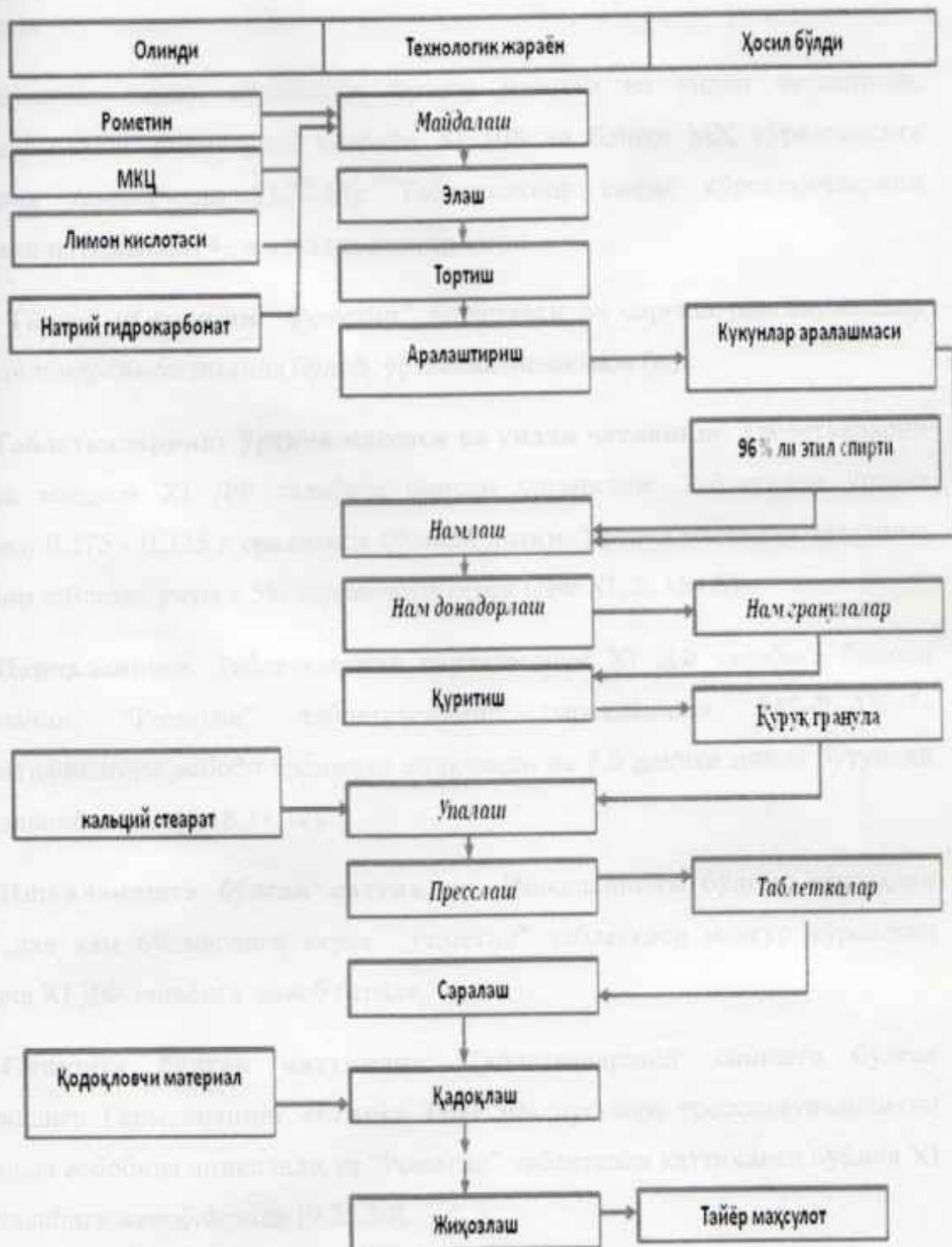
Ишимизнинг кейинги босқичида юқорида келтирилган ёрдамчи моддалар билан, 96% ли этил спирти иштирокида 6 хил таркиб бўйича прессланадиган масслар тайёрланди. Тайёрланган массалардан олинган андоза таблеткаларнинг сифати баҳоланди ва прессланадиган массаларнинг технологик хоссалари адабиётларда келтирилган усуллар ёрдамида ўрганилди. Олинган натижалар 3-жадвалда келтирилган, ундан кўриниб турибдики нам донадорлаш усулини қўллаб тайёрланган пресслаландиган массаларнинг технологик хоссалари, субстанцияниқига нисбатан кескин ижобий томонга ўзгарган.

Боғловчи модда сифатида 96% ли этил спирти билан тайёрланган  
 “Рометин” прессланадиган массаларининг технологик хоссаларини  
 ўрганиш натижалари

Аниқланадиган кўрсаткичлар ва биров бирликлари	Олинган натижалар					
	№1	№2	№3	№4	№5	№6
Фракцион таркиб, ижм. %						
+ 1000	0,4	1,0	2,0	3,0	1,0	1,5
- 1000 + 500	19,6	24,0	28,3	30,5	23,2	31,5
- 500 + 315	35,3	25,5	31,9	33,8	29,0	30,8
- 315 + 250	20,0	23,4	18,3	15,5	23,0	13,8
- 250 + 100	7,7	10,7	7,6	8,3	9,9	10,3
- 100 + 50	4,0	6,5	4,9	2,0	6,4	7,1
- 50	13,0	8,9	7,0	6,9	7,5	5,0
Сочилувчанлик, $\text{с} \cdot 10^{-3}$	7,35	7,30	7,25	7,28	7,23	6,5
Табий оғиш бурчаги, град.	36,0	36,2	36,9	36,5	36,9	38,0
Сочилувчан зичлик, $\text{кг}/\text{м}^3$	686,9	686,0	670,0	678,0	667,0	660,0
Прессланувчанлик, Н	100	100	69	90	50	100
Зичланиш коэффициенти	2,54	2,49	2,55	2,3	2,1	2,28







1 – расм. “Рометин” таблеткасининг технологик жараён тасвири.

#### 4. “Рометин” таблеткасининг физик-механик кўрсаткичларини баҳолаш

Таблетканинг ташқи кўриниши, ўртача массаси ва ундан четланиши, баландлигининг диаметрига нисбати XI ДФ ва бошқа МХ кўрсатмасига мувофиқ текширилди [3,32,67]. Таблетканинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари 4-жадвалда келтирилган.

**Ташқи кўриниши.** “Рометин” таблеткаси оч сарғиш рангли, холдор ясси цилиндрсимон шаклда бўлиб, ўртасида чизикчаси бор.

**Таблеткаларнинг ўртача массаси ва ундан четланиш.** Таблеткаларни ўртача массаси XI ДФ талабига биноан ўрганилди. Таблеткани ўртача массаси 0,275 - 0,325 г оралиғида бўлиши лозим. Ўртача массадан четланиш хар бир таблетка учун  $\pm 5\%$  ошмаслиги керак (ДФ XI, 2, 154 б).

**Парчаланиши.** Таблеткаларни парчаланиши XI ДФ талабига биноан баҳоланди. “Рометин” таблеткасининг парчаланиши 545-P-AK-7-«идентификатор» асбоби ёрдамида аникланди ва 5,0 дақиқа ичида бутунлай парчаланиб кетди [4,18,31,32].

**Ишқаланишга бўлган қаттиқлик.** Ишқаланишга бўлган қаттиқлик 97% дан кам бўлмаслиги керак. “Рометин” таблеткаси мазкур кўрсаткич бўйича XI ДФ талабига жавоб беради.

**Синишга бўлган қаттиқлик.** Таблеткаларнинг синишга бўлган қаттиқлиги Германиянинг «Erweka ТВН 30» русумли прессланувчанликни аниқлаш асбобида аникланди ва “Рометин” таблеткаси қаттиқлиги бўйича XI ДФ талабига жавоб беради [9,25,30].

“Рометин” таблеткасининг физик - механик кўрсаткичларини  
баҳолаш антижалари (n=5)

№	Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Таблетканинг сифат кўрсаткичлари
1	Ташқи кўриниши		Оч сарик рангли холдор, ясси цилиндрсимон бўлиб, диаметри 9 ммли гардишли ва ўртасида чизикчаси бор
2	Ўртача массаси ва ундан четланиш	г, %	0,30±5
3	Баландлиги	мм	3,8
4	Парчаланиши	сония	300
5	Қаттиклиги :		
	- синишга	Н	70,
	- ишқаланишга	%	99,2

Жадвалдаг натижалардан кўриниб турибдики таклиф этилган таркиб ва технология асосида тайёрланган “Рометин” таблеткаларининг барча физик-механик кўрсаткичлари XI ДФ ва бошқа МХ лар талабига тўлиқ жавоб беради[3,4,5].

## Хулоса

“Рометин” субстанциясининг технологик хоссалари адабиётларда келтирилган усуллар ёрдамида ўрганилди. Субстанциянинг заррачалари анизодиаметрик гуруҳга мансуб бўлиб, бундай субстанциялар аралашмасидан тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олиш имконияти кам бўлади. Бу эса таблетка таркибига ёрдамчи моддалар қўшиш ва нам донаторлаш усулидан фойдаланишни тақозо этади.

Субстанциянинг фракцион таркибини аниқлаш натижалари, уни олдиндан майдалаш ва тешигининг диаметри 150 мкм ли элакдан ўтказиш лозимлигини кўрсатди. Боғловчи, ғовакловчи ва антифрикцион моддаларнинг тури ва миқдори олиб борилган тажрибалар натижалари асосида белгиланди.

Тажрибалар давомида таблетка таркибига қўшилаётган ёрдамчи моддаларнинг мақсадга мувофиқ тури ва миқдори танлаб олинди. “Рометин” таблеткасининг илмий асосланган таркиби танланди ва мақсадга мувофиқ технологияси ишлаб чиқилди.

Прессланаётган массанинг технологик хоссалари ўрганилиб, ўрганилган технологик кўрсаткичлар асосида “Рометин” таблеткасининг мўътадил таркиби ва технологияси тақлиф этилди.

Тақлиф этилган таркиб ва технология асосида тайёрланган “Рометин” таблеткаси барча физик-механик кўрсаткичлари бўйича ХI ДФ ва бошқа таблетка дори шакллари учун мўлжалланган МХ талабларига тўла жавоб бериши тажрибалар орқали исботланди.

### III БОБ. “РОМЕТИН” ТАБЛЕТКАСИНИ СТАНДАРТЛАШ, БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИНИ ВА ТУРГУНЛИГИНИ ЎРГАНИШ

#### 1. “Рометин” таблеткасини стандартлаш

“Рометин” таблеткасини стандартлаш ТСТ TSt 42-01:2002 «Дори воситалар сифатини стандартлаш. “Асосий коидалар” йўриқномаси ва XI ДФ асосида олиб борилди. Бунга асосан таблетка дори тури куйидаги кўрсаткичлар бўйича баҳоланади: ташқи кўриниши, чинлиги, ўртача массаси ва ундан четланиши, эрувчанлиги, парчаланувчанлиги, ишқаланишга бўлган каттиклиги, микробиологик тозаллиги ва миқдорий таҳлили. [3,4,5].

#### “Рометин” таблеткасининг чинлигини аниқлаш.

Дори препаратларининг чинлигини аниқлашда махсус сифат реакциялари, хроматография, спектроскопия ва бошқа усуллар кенг қўлланилади.

Ташқи кўриниши ясси цилиндрсимон думалоқ шаклдаги оч сарғиш рангдан оч жигарранг, холдор, ўртасида чизикчаси бор таблеткалар. Ташқи кўриниш бўйича XI ДФ, нашр.2, 154 бет., талабларига жавоб бериши керак

Чинлиги. 0,1 г майдаланган таблеткалар кукунига 2-3 томчи концентранган сульфат кислотаси қўшилганда, оч сарик ранг хосил бўлиб, аста секин қизил рангга ўтади (госипол).

0,1 г майдаланган таблеткаларнинг 2 мл ацетон-сув (3:1) суспензиясига 2 томчи темир хлорид оксидининг спиртли эритмаси қўшилганда жигарранг хосил бўлади (феноль гидроксиллари).

Ўт моддалар. ЮКХ – хроматография усулли. 0,4 г майдаланган таблетка кукуни 10 мл ацетон-сув (3:1) аралашмаси билан 10 дақиқа яхшилаб чайқатилиб, “кўк лента” фильтри орқали филтрланади. На линию старта хроматографической пластинки Силуфол УФ-254 ўлчами 5x15 см ли хроматографик пластинкасининг старт чизигига бир биридан 3 см оралиғида

0,005 мл (50 мкг) олинган фильтрат пуркалади 0,01 мл (100 мкг) рометин стандарт ишчи намуна эритмаси. Пластинкани қуримасдан ацетон-эфир (5:2) аралашмасидан иборат эритувчилар билан тўйинтирилган хроматографик камерага жойлаштирилади (камера олдиндан эритувчиларнинг буғи билан тўйинтирилган бўлиши лозим). Эритувчиларнинг фронт нуқтаси пластинканинг охирига борганда хроматографик пластинкани камерадан чиқазиб хавода 30 дақиқа давомида қуритилади. Хроматограммада текшириляётган препаратнинг бита доғи, рометиннинг стандарт ишчи намуна эритмаси чегарасида ҳосил бўлиши керак. [3,4,59].

Микробиологик тозаллиги. Препарат ГФ XI, нашр.2, бет.193 ва 29.09.2005 йилдаги №2 ўзгартирилишлар, категория 3.2. талаабларига жавоб бериши керак. [6].

## **2. “Рометин” таблеткасининг миқдорий таҳлил усули**

Спектрофотометрия усули – кўп дори моддаларини таркибидаги биофаол моддаларни чинлигини, тузилишини ва миқдорини аниқлашда кенг қўлланилади. Спектрофотометрия усулида рангли ҳамда рангсиз бирикмаларни кўзга кўринидиган, УБ ва ИҚ спектр соҳасида монохроматик нур ютиш кўрсаткичларини аниқлашда спекторфотометрлар қўлланилади.

Рометин таблеткасининг миқдорий таҳлили. 0,4 г (аниқ тортма) майдаланган таблеткалар қуқуни ҳажми 50 мл ли қолбага солиниб, 20 мл ацетон-сув (3:1 нисбатда) аралашмаси қўшилиб 15-20 дақиқа чайқатилади, эритма ҳажми ацетон-сув (3:1 нисбатда) аралашмаси билан белгисигача етказилиб, аралаштирилади ва фильтр “кўк лента” орқали филтрланади. Бошланғич 10 мл фильтрат ташлаб юборилади (эритма А). 5,0 мл А эритмасидан ҳажми 100 мл ли қолбага ўтказилади ва ацетон-сув (3:1 нисбатда) аралашмаси билан белгисигача етказилиб аралаштирилади (эритма Б). Спектрофотометрда эритма Б оптик зичлиги 404 нм тўлқин узунлигида, деворининг қалинлиги 10 мм ли қюветада ўлчанади, солиштирувчи эритма

сифатида ацетон-сув (3:1) аралашмасидан фойдаланилади. Параллел равишда рометин ишчи стандарт намуна эритмасининг оптик зичлиги ўлчанади. [2,3,4].

Рометиннинг (X) битта таблеткадаги грамм миқдори, қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланади:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001 \cdot 50 \cdot 100 \cdot v}{D_0 \cdot m \cdot 5} = \frac{D_1 \cdot v \cdot 0,1}{D_0 \cdot m}$$

Бунда:  $D_1$  – текширилаётган эритманинг оптик зичлиги

$D_0$  – Рометин ишчи стандарт намуна эритмасининг оптик зичлиги

$m$  – препарат тртмасининг массаси, граммда;

$v$  – таблетканинг ўртача массаси, граммда.

Битта таблетканинг ўртача массасига ҳисобланганда,  $C_{34}H_{38}N_2O_{14}S_2Na_2 \cdot (C_6H_9NO)_n$  рометиннинг таблеткадаги миқдори 0,095 дан 0,105 г оралигида бўлиши керак.

**Эслатма: Рометин ишчи стандарт намуна эритмасини тайёрлаш.** 0,1000 г дойимий оғирликчадан куритилган рометинни ацетон-сув (3:1) арлашмаси билан ҳажми 50 мл колбада эритилиб, арлаштирилади ва ацетон-сув (3:1) арлашмаси билан белгисигача етказилади. 5,0 мл ҳосил бўлган эритмадан ҳажми 100 мл ли колбага ўтказиб, ацетон-сув (3:1) арлашмаси билан белгисигача етказилади ва арлаштирилади.

1 мл ишчи стандарт намуна эритмаси 0,0001 г рометин сақлайди.

**“Рометин” таблеткаси таркибидаги фаол модданинг микдорий таҳлил натижалари**

№	Белгиланган микдор, г	Олинган натижалар, г	Четланиш, %
Рометин			
1	0,100	0,098	-2,0
2	0,100	0,0981	-1,9
3	0,100	0,0983	-1,7
4	0,100	0,09836	-1,64
5	0,100	0,0984	-1,6

**Метрологик тавсиф**

N	F	$\bar{X}$	S	$S^2$	$S_x$	P	$\Delta X$	$\Delta \bar{X}$	E	$\bar{E}$
5	4	0,091	0,00028	0,000000078	0,0001250	95	0,00077	0,00034	1,56	0,69

Жадвалда келтирилган натижаларга кўра, рометиннинг ўртача квадратик хатолик даражаси 0,69% дан ошмади.

### 3. “Рометин” таблеткасининг биосамарадорлигини «in vitro» тажрибаларида ўрганиш

Биосамарадорлик - дори воситаларининг энг мухим сифат кўрсаткичларидан бири ҳисобланади [30]. Дориларнинг биосамарадорлиги негизида «in vivo» ҳамда «in vitro» усуллари ётади. Ишлаб чиқариш амалиётида қўллаш мумкин бўлган ва ҳозирги вақтда ССВ томонидан инструментал усул ҳисобланган «in vitro» усули тавсия этилган. «In vitro» усули асосида тайёр дори воситасидан биофаол моддани эритувчи муҳитга ажралиб чиқиши ва ошқозон-ичак тармоғида сўрилиши ётади. Европа ва АҚШ фармакопояларида каттик дори турларини эриш тестини аниқлаш учун «айланадиган куракча» асбоби тавсия этилган [23,101,102].

Таклиф этилган таблеткаларнинг биосамарадорлигини баҳолаш мақсадида Erweka DT 80 (Германия) асбобидан фойдаланган ҳолда эриш тести ишлаб чиқилди.

Эриш шароитини танлаш. Эритувчи муҳит таблетка таркибидаги таъсир этувчи модданинг физик-кимёвий хоссаси ва таблеткани ошқозон-ичак тармоғида эриш жойи белгиланган ҳолда танланади. Таблеткаларни “эриш тестини” ишлаб чиқишда тозаланган сув ёки маълум рН га эга эритувчилар, ошқозон ёки ичак ширалари қўлланилади. Эритувчини танлашдаги дастлабки тажрибаларда биз тозаланган сув (рН 5,8), хлорид кислотасининг 0,1 моль/л ли эритмаси, фосфат буфер эритмаси (рН 7,3) дан фойдаландик. Эритмалар XI ДФ талаби бўйича тайёрланди. Бунда субстанцияларни сув ва спиртда эришини ҳисобга олган ҳолда эритувчи сифатида тозаланган сув танланди. “Рометин” таблеткаси учун эриш тести шароити қуйидагича танланди: эрувчанлигини анклаш учун АҚШ фармакопоясида (USP 23, page 453) келтирилган “айланадиган куракча” асбобдан фойдаланилди, таблеткаларни эриш тестини ишлаб чиқишда эритувчи муҳит сифатида 37°C ҳароратдаги,

ҳажми 300 мл тозаланган сув, куракчани айланиш тезлиги – 200 айл/дақиқа бўлиб, эриш вақти 45 дақиқадан иборат. [30,31]

Асбобнинг ўлчов идишига иккита таблетка жойлаштирилади. 45 дақиқадан сўнг 10 мл намуна олиниб, ҳажми 50 мл ли колбага ўтказилади, колбадаги эритманинг ҳажми диметилсульфоксид билан белгисигачан етказилиб, аралаштирилади ва 10-15 дақиқага қолдирилади. Ҳосил бўлган эритмани (ДСТ 12026-76) коғоз фильтри орқали филтрланади. Филтрланган эритманинг биринчи порцияси ташлаб юборилади. Сўнгра филтратнинг оптик зичлиги 300 нм тўлқин узунлигида, деворининг калинлиги 10 мм ли кюветада ўлчанади.

Назорат эритмаси сифатида диметилсульфоксиднинг сув билан 4:1 нисбатдаги аралашмасидан фойдаланилади. Параллель равишда Рометиннинг ишчи стандарт намуна эритмасининг оптик зичлиги ўлчанади.

Эритувчи (X) муҳитга ажралиб ўтган рометиннинг миқдори қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланади:

$$X = \frac{D_1 \cdot 300 \cdot 50 \cdot a \cdot 100}{D_0 \cdot 10 \cdot 100 \cdot m \cdot 2} = \frac{D_1 \cdot a \cdot 1500}{D_0 \cdot m \cdot 2};$$

Бунда:  $D_1$ - аналанаётган эритманинг оптик зичлиги;

$D_0$ -рометиннинг ишчи стандарт намуна эритмасининг оптик зичлиги;

$a$ -рометиннинг ишчи стандарт намуна эритмаси тортмаси, граммда;

$m$ - битта таблеткадаги рометин миқдори, граммда.

Эритувчи муҳитга 45 дақиқадан сўнг камида 75% рометин ажралиб ўтиши керак. Таҷриба натижалари 45 дақиқадан сўнг эритувчи муҳитга 90% рометин ажралиб чиканлигини кўрсатди. [59].

**Эслатма: Рометин ишчи стандарт намуна эритмасини тайёрлаш.** 0,2 г (аниқ тортма), олдиндан яхшилаб майдаланган рометин ҳажми 100 мл колбага ўтказилиб 20 мл тозаланган сув қўшилади ва доимий аралаштирилиб турган

холатда тўлик эриб кетгунча кичик порцияларда диметилсульфоксид белгисига етгунча кўшилади. 1 мл ишчи стандарт намуна эритмаси 0,0002 г рометин саклайди.

Диметилсульфоксид биринчилардан бири бўлиши билан кўпгина муаммоларга дуч келиши мумкин. Бу муаммоларнинг келиб чиқиши ва уларни ҳал қилишнинг усуллари ҳақида кўриб боришимиз керак.

Диметилсульфоксиднинг кўпгина муаммолари Рометин ва Метилформин билан унинг ҳал қилиниши билан боғлиқ. Бу муаммоларнинг келиб чиқиши ва уларни ҳал қилишнинг усуллари ҳақида кўриб боришимиз керак. Диметилсульфоксиднинг кўпгина муаммолари Рометин ва Метилформин билан унинг ҳал қилиниши билан боғлиқ. Бу муаммоларнинг келиб чиқиши ва уларни ҳал қилишнинг усуллари ҳақида кўриб боришимиз керак.

Д. Рометин препаратларида диметилсульфоксиднинг эришиши ҳақида

Диметилсульфоксиднинг кўпгина муаммолари Рометин ва Метилформин билан унинг ҳал қилиниши билан боғлиқ. Бу муаммоларнинг келиб чиқиши ва уларни ҳал қилишнинг усуллари ҳақида кўриб боришимиз керак. Диметилсульфоксиднинг кўпгина муаммолари Рометин ва Метилформин билан унинг ҳал қилиниши билан боғлиқ. Бу муаммоларнинг келиб чиқиши ва уларни ҳал қилишнинг усуллари ҳақида кўриб боришимиз керак.

Диметилсульфоксиднинг кўпгина муаммолари Рометин ва Метилформин билан унинг ҳал қилиниши билан боғлиқ. Бу муаммоларнинг келиб чиқиши ва уларни ҳал қилишнинг усуллари ҳақида кўриб боришимиз керак. Диметилсульфоксиднинг кўпгина муаммолари Рометин ва Метилформин билан унинг ҳал қилиниши билан боғлиқ. Бу муаммоларнинг келиб чиқиши ва уларни ҳал қилишнинг усуллари ҳақида кўриб боришимиз керак.

6-қўшимча

Препаратларнинг сифатини баҳолашда диметилсульфоксиднинг

Препарат	Микдор мг/мл	Ҳал қилиниши санага қарата, %	Қиёсийлик даражаси (ПТД)
Глицерин	100	80	1,1
Метилформин	100	100	1,10
Рометин	100	100	1,00
Метилформин	100	100	1,00

#### 4. Рометин таблеткасининг фармакологик таъсирини ўрганиш.

##### I. Препаратнинг хужайраларга таъсирини ўрганиш.

Танлаб олинган бирикмаларнинг товук эмбриони тери хужайра культурасига захарли таъсири назорат моддаларга нисбатан сезиларли даражада камайганлиги, хужайра морфологиясини микроскопда кузатиш билан аниқланади.

Олинган натижалардан маълум бўлишича, Рометин ва Мегоферон ҳам сувда эриши мумкин бўлган миқдорларда хужайра культурасининг монокатламига берилганда захарли таъсир кўрсатмади. Шунга кўра, Рометин моддасининг захарли таъсири назорат модда Госсиполга нисбатан 25 баробарга, Мегоферон препаратининг захарли таъсири эса 20 баробаргача камайганлиги аниқланди. [38].

##### II. Рометин препаратининг сичқон организмга таъсирини ўрганиш

Айни пайтда, янги препаратларининг сичқон организмга бўлган захарли таъсирини ўрганиш натижалари 6-жадвалда келтирилган бўлиб, бу маълумотлар шундан гувоҳлик берадики, Рометин ва Мегоферон препаратларининг сичқон организмга бўлган захарлилиги, тиббий амалиётда қўлланилиши мумкин бўлган миқдорларда сезилмади.

Мегосин сичқон организмга 200 мг\кг миқдорда берилганда тирик қолган хайвонлар сони 20% га камайган бўлса, Рометин препаратининг организмга захарли таъсири 2000 мг\кг миқдорда, ҳамда Мегофероннинг 1600 мг\кг миқдорларида ҳам бундай таъсири сезилмади. Шунингдек кимётерапевтик индекси (КТИ) ҳам назорат модда Мегосин ва Госсиполга нисбатан мос равишда 10-25 баробарга ошиши аниқланди. [25,26,34,81].

#### 6-жадвал

##### Препаратларнинг сичқон организмга захарлилигини аниқлаш

Препарат	Миқдори, мг\кг	Сичқонларнинг тирик қолиши, %	Кимётерапевтик индекси (КТИ)
Госсипол	150	40	3,7
Мегосин	100	100	>10
	200	80	
Рометин	100	100	>100
	2000	100	
Мегоферон	100	100	>100
	1600	100	

### III. Рометин препаратининг таъсирида ҳосил бўлган интерфероннинг турларини аниқлаш

Танлаб олинган янги препаратлар тажриба хайвонларига берилгач, улар организмида ҳосил буладиган ИФН ни физик-кимевий жихатдан тавсифлаш учун кон зардобидан синама олинди ҳамда трипсин ферментига чидамлилиги, кислота таъсирига сезувчанлиги ва ҳароратга бардошлилиги урганилди. (4-жадвал).

4- жадвалда келтирилган натижалардан куришиб турибдики, Рометин ва Мегоферон препаратлари индукция қилган ИФН трипсин ферментига чидамсиз булиб, унинг таъсирида вирусларга қарши уз фаоллигини йукотди.

ИФН нинг бу хоссаси, унинг оксил табиатига эгалигидан далолат беради. Вирусларга қарши фаолликни намоён этаётган ингибитор ИФН нинг кислота таъсирига сезувчан эмаслиги ва ҳароратга бардошлилиги ҳам ушбу модда оксиддан иборатлигининг исботидир. [93,94].

7-жадвал

### Янги препаратлар таъсирида сичқон кон зардобида ҳосил бўлган интерфероннинг физик кимёвий тавсифлари

Шароит	Препаратлар			
	Рометин		Мегоферон	
	ИФН фаоллиги Бк/мл	Колдик фаоллик,%	ИФН фаоллиги, Бк/мл	Колдик фаоллик, %
Назорат	1024	-	512	-
Трипсин, 50 Мкг/мл, 30 дақ	64	6,25	64	12,5
Темп., pH2,0, t = +4°C, 18 соат	1024	100	256	50

30°C,	512-1024	100	128-256	50
30 дак.				

#### IV. Эндоген интерферон ҳосил бўлишида супериндукция услубининг қўлланилиши.

Товук эмбриони тери хужайралари культурасига Рометин препарати индукция килинганда ИФН синтез бўлишига Циклогексимид (ЦГИ)нинг антибиотик таъсири ўрганилди.

Културага Рометин 10 мкг/мл миқдорда 1 соат вақт давомида индукция килинди. ЦГИ билан хужайранинг ўзаро таъсирда бўлиш давомийлиги турлича бўлди.

ЦГИ хужайра билан қисқа вақт экспозицияда бўлганда ИФН ҳосил бўлишини сўндириши аниқланди. Бирок хужайрани антимаболит билан қайта ишлаш вақти 3-4 соатгача оширилганда, ИФН синтез бўлиш даражаси назорат катталиқка нисбатан 10 баробар ошиб кетди.

Супериндукция килинган культураларда ИФН фаоллиги назоратдаги киймат билан солиштирилганда одам эмбриони тери хужайраларида 40 баробар ва товук эмбриони тери хужайраларида 16 баробарга ошди. Агарда ЦГИ ажратиб ташлангандан кейин дарҳол антимаболит берилиб, 2 соат инкубация килинса, у ҳолда ҳар иккала хужайра культураларидаги фаоллик энг юқори даражага етди. Супериндукция жараёни ИФН фаоллигини одатдаги ҳолатдагига караганда 4 баробар ошириб юборди.

Одам, товук ва сичкон эмбрионлари тери хужайраларига супериндукция услубини қўллашда Рометин, ЦГИ, актиномицин Д (АД) ва дигидрорифампицин (ДГР) препаратларидан фойдаланиб тажрибалар ўтказилди. (7-жадвал). [83,84].

Рометин препарати ҳамда ЦГИ, АД ва ДГР ларнинг хар хил тери хужайраларини супериндукция килиш самараси.

Рометин, 10 мкг /мл, берилган вакти соат	ЦГИ, 20 мкг/мл, берилган вакти, соат	АД 2 мкг/мл, берилган вакти, соат	ДГР, 50 мкг/мл, берилган вакти, соат	ИФН фаоллиги, бк/мл		
				товук	сичкон	одам
				Эмбриони тери хужайралари культураси		
0-1	-	-	-	80	80	160
0-1	0-5,5	5,5-6	-	1280	1500	1280
0-1	0-5,5	-	5,5-7,5	5120	5120	2560

Учала турдаги тери хужайраларига ҳам ДГР билан супериндукция услуги қўлланилганда ингибитор сифатида АД ишлатилгандаги одатдаги супериндукцияга нисбатан самарадорликнинг афзаллик жиҳатлари борлиги аникланди.

## 5. Рометин таблеткасининг турғунлигини ўрганиш

Таблеткаларни сақланиш муддати асосий сифат кўрсаткичлардан бири ҳисобланади. Дори препаратларини турғунлигини ўрганиш уларни ташқи муҳит (намлик, ҳарорат, ёруғлик) таъсирида терапевтик самарадорлиги ва сифат кўрсаткичларида ўзгаришлар ҳақида маълумот олиш имконини беради. Таблеткалар қуруқ ҳавода сақлаш натижасида уларда намлик йўқолади, бу эса уларни «тошланиб» қолишига ва парчаланиш хусусиятини йўқотишга олиб келади. Ҳаводаги намликни юқори бўлиши ҳисобига таблеткани каттиклиги камаяди, парчаланиш вақти ошиб кетиши ёки камайиб кетиши мумкин. Ёруғлик нурлари ва ҳаво ҳароратини кўтарилиши ҳам таблетка сифатига салбий таъсир кўрсатади. Шуларни инобатга олиб, кадокловчи материаллар тури ва ташқи муҳитдаги намликни «Рометин» таблеткасини турғунлигига таъсири ўрганилди. [30,31,37].

Сунъий намлик яратиш мақсадида 58, 79, 90% намликка эга натрий бромид, рух сульфат, аммоний хлоридни тўйинган эритмалари тайёрланди ва 3 та эксикаторга жойлаштирилди. Тўртинчи эксикаторга нисбий намлиги 100% бўлган тозаланган сув солинди. Тажрибани бошланғич ва кейинги босқичларида таблеткани ташқи кўриниши, каттиклиги, парчаланувчанлиги ва ремантадин миқдори кабилар баҳоланди. «Рометин» таблеткалари тиббиётда ишлатишга руҳсат этилган идишларга қадокланди:

- бурама қопқоқли (ТСТ 64-271-80) кўнғир рангли шиша идишга 20 донадан;
  - пластмасса қопқоқли кўнғир рангли шишага (ТСТ 64-278-81) 10 донадан;
  - контур-уячали қадоклаш идишига (ДСТ 64-74-46-81) 10 донадан;
  - полиэтилен (ДСТ 16-338-85Е) қадокловчи материалларга 10 донадан
- таблеткалар солиниб, бўш жойлар тиббиёт пахтаси билан тўлдирилди. Шунингдек, таблетка намуналарини идишларга қадокламасдан Петри косачасига жойлаштирилди. Қадокланган ва Петри косачасидаги таблеткалар эксикаторларга жойлаштирилиб, хона ҳароратида ( $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) қолдирилди.

Петри косачаларидаги таблеткалар 6 кун давомида, қадокланганлари эса ҳар 30, 60, 90 кун давомида МТХ талабига биноан текшириб борилди. Текширув натижалари - жадвалда келтирилган.

Юқорида келтирилган турли материаллардан тайёрланган идишларга жойланган таблеткаларда 58% нисбий намликда ҳеч қандай ўзгаришлар кузатилмади. Олинган натижалар 8 жадвалда келтирилган. [8,9,13].

Таклиф этилган таркиб ва технология бўйича олинган таблеткаларни барқарорлигини аниқлаш табиий шароитда ва «тезлаштирилган» усулларда турли идишларга жиҳозланган ҳолда олиб борилди [].

Тажрибани бошланғич ва кейинги босқичларида таблеткани ташқи кўриниши, қаттиқлиги, парчаланувчанлиги ва рометин миқдори кабилар баҳоланди. [43].

“Рометин” таблеткасининг сақланиш муддатини белгилаш мақсадида уларни МТХ талабига мувофиқ сифат ва миқдор кўрсаткичлари текширилди ва таблеткаларни қўнғир рангли бурама қопқокли, пластмасса қопқокли шиша идишларга қадокланди. Табиий усулда таблеткаларнинг турғунлигини ўрганиш учун хона ҳароратида сақланди ва ҳар 6 ой давомида текшириб борилди (9 ва 10-жадваллар). “Тезлаштирилган” усулда таблеткаларни турғунлигини ўрганиш учун термостатдаги ҳарорат  $40^{\circ}\text{C}$  деб олиниб таблеткаларнинг ташқи кўриниши, чинлиги, таъсир этувчи модда миқдори, парчаланиши, ишқаланишга ва синишга бўлган қаттиқлиги ҳар 46 кунда текшириб борилди. Олинган натижаларга кўра “Рометин” таблеткасининг сақланиш муддати 184 кун (хона ҳароратида 2 йил) деб белгиланди. [44,46].

Қадоқлаш тури	Сақланиш мuddати, кун	58%		79%	
		Ташки кўриниши	Қаттиқлиги, Н	Ташки кўриниши	Қаттиқлиги, Н
Петри қосачаси	0	қоникарли	37	қоникарли	37
	3	қоникарли	35	қоникарсиз	35
	6	қоникарли	33	қоникарсиз	35
Бурама пластмасса қопқоқли (ТСТ 64-20-8780) кўнгир рангли шиша идиш (ТСТ 64-2-71-80)	0	қоникарли	37	қоникарли	37
	30	қоникарли	37	қоникарли	37
	60	қоникарли	35	қоникарли	35
	90	қоникарли	35	қоникарли	35
Пластмасса қопқоқли кўнгир рангли шиша идиш(ТСТ 64-278-81)	0	қоникарли	37	қоникарли	37
	30	қоникарли	37	қоникарли	37
	60	қоникарли	37	қоникарли	37
	90	қоникарли	35	қоникарли	35

Контур-уячали кадоқловчи идиш (ДСТ 64-74-46-81)	0	кониқарли	37	600	кониқарли	37	600
	30	кониқарли	37	600	кониқарли	37	600
	60	кониқарли	37	560	кониқарли	37	560
	90	кониқарли	36	540	кониқарли	36	540
Полиэтилен кадоқловчи материаллар ДСТ 16-338-85Е	0	кониқарли	37	700	кониқарли	37	700
	30	кониқарли	37	650	кониқарли	37	650
	60	кониқарли	35	620	кониқарли	35	620
	90	кониқарли	33	600	кониқарли	33	600

давоми

Қадоқлаш тури	Сақлаиш муддати, кун	90%		100%			
		Ташки кўриниши	Қаттиқлиги, Н	Ташки кўриниши	Қаттиқлиги, Н		
Петри қосачаси	0	кониқарли	35	650	кониқарли	37	600
				Парчаланиши, сония			Парчаланиши, сония

	3	қоникарли	35	600	қоникарсіз	-	-
	6	қоникарсіз	-	-	қоникарсіз	-	-
Бурама пластмасса қолқокли (ТСТ 64- 20-8780) кўнгир рангли шиша идиш (ТСТ 64-2-71-80)	0	қоникарли	37	600	қоникарли	35	600
	30	қоникарли	30	650	қоникарли	39	700
	60	қоникарли	35	580	қоникарсіз	-	-
	90	қоникарсіз	-	-	қоникарсіз	-	-
Пластмасса қолқокли кўнгир рангли шиша идиш(ТСТ 64-287- 81)	0	қоникарли	35	650	қоникарли	38	660
	30	қоникарли	36	650	қоникарли	39	630
	60	қоникарли	37	560	қоникарсіз	-	-
	90	қоникарсіз	-	-	қоникарсіз	-	-
Контур-уячали кадоқловчи идиш (ДСТ 64-74-46-81)	0	қоникарли	37	550	қоникарли	37	580
	30	қоникарли	37	600	қоникарли	38	600
	60	қоникарли	35	580	қоникарсіз	-	-
	90	қоникарсіз	-	-	қоникарсіз	-	-

Полиэтилен калоқловчи материаллар 16-338-85E	0 30 60 90	қониқарли қониқарли қониқарли қониқарсиз	37 37 35 -	700 650 620 -	қониқарли қониқарли қониқарсиз қониқарсиз	35 37 - -	620 650 - -
---	---------------------	---	---------------------	------------------------	--	--------------------	----------------------

№	Аттар	Санама	Шартнамалар
1	...	...	...
2	...	...	...
3	...	...	...
4	...	...	...
5	...	...	...
6	...	...	...
7	...	...	...
8	...	...	...
9	...	...	...
10	...	...	...
11	...	...	...
12	...	...	...
13	...	...	...
14	...	...	...
15	...	...	...
16	...	...	...
17	...	...	...
18	...	...	...
19	...	...	...
20	...	...	...
21	...	...	...
22	...	...	...
23	...	...	...
24	...	...	...
25	...	...	...
26	...	...	...
27	...	...	...
28	...	...	...
29	...	...	...
30	...	...	...
31	...	...	...
32	...	...	...
33	...	...	...
34	...	...	...
35	...	...	...
36	...	...	...
37	...	...	...
38	...	...	...
39	...	...	...
40	...	...	...
41	...	...	...
42	...	...	...
43	...	...	...
44	...	...	...
45	...	...	...
46	...	...	...
47	...	...	...
48	...	...	...
49	...	...	...
50	...	...	...
51	...	...	...
52	...	...	...
53	...	...	...
54	...	...	...
55	...	...	...
56	...	...	...
57	...	...	...
58	...	...	...
59	...	...	...
60	...	...	...
61	...	...	...

**“Рометин” таблеткасининг сақланиш муддатини табиий усулда  
аниқлаш натижалари**

Жихоз тури	Сақланиш муддати, ойи	Ташқи кўриниши	Ўртача массаси, г	Қаттиклиги		Парчаланиши, сек
				Синишга бўлган, Н	Ишқаланишга бўлган, %	
1	2	3	5	6	7	8
Бурама пластмасса копкокли (ТСТ 64-20-8780)	6	кониқарли	0,310	37	98,00	500
	12	кониқарли	0,302	38	98,50	520
кўнғир рангли						
Пластмасса копкокли	6	кониқарли	0,310	37	98,00	600
кўнғир рангли	12	кониқарли	0,301	37	98,24	655
шиша идиш(ТСТ 64-74-46-81)						
Контур-уячали кадокловчи идиш (ДСТ 64-74-46-81)	6	кониқарли	0,309	37	98,00	680
	12	кониқарли	0,306	37	98,35	640

## 10-жадвал

**“Рометин” таблеткасининг сақланиш муддатини “тезлаштирилган”  
усулда 40<sup>0</sup>С ҳароратда аниқлаш натижалари**

Жихоз тури	Сақланиш муддати, кун	Ташқи кўриниши	Ўртача массаси, г	Қаттиклиги		Парчаланиши, сек
				Синишга бўлган, Н	Ишқаланишга бўлган, %	
1	2	3	5	6	7	8
Бурама пластмасса копкокли (ТСТ 64-20-8780)	46	кониқарли	0,310	37	98,00	500
	92	кониқарли	0,302	38	98,50	520

64-20-8780)	138	коникарли	0,309	40	98,54	550
кўнгир рангли	184	коникарли	0,300	47	98,64	570
Пластмасса	46	коникарли	0,310	37	98,00	600
копкокли	92	коникарли	0,301	37	98,24	655
кўнгир рангли	138	коникарли	0,301	37	98,38	620
шеша идиш(ТСТ	184	коникарли	0,299	37	98,45	690
Контур-уячали	46	коникарли	0,309	37	98,00	680
маддокловчи идиш	92	коникарли	0,306	37	98,35	640
(ТСТ 64-74-46-81)		коникарли	0,303	38	98,51	700
		коникарли	0,300	38	98,40	650

## ХУЛОСА

Рометин таблеткаси таркибидаги биофаол модданинг сифат ва миқдор таҳлил усуллари ишлаб чиқилди, ҳамда уларнинг валидацияси ўрганилди.

Таклиф этилган таблеткаларнинг биосамарадорлигини баҳолаш мақсадида Erweka DT 80 (Германия) асбобидан фойдаланган ҳолда эриш тести ишлаб чиқилди.

“Рометин” препаратини вирусга қарши фаоллигини ўрганиш Ўз.Р ССВ Вирусология илмий текшириш институти билан ҳамкорлигида амалга оширилди.

“Рометин” таблеткасининг сақланиш муддатини белгилаш мақсадида уларни МТХ талабига мувофиқ сифат ва миқдор кўрсаткичлари текширилди ва таблеткаларни кўнғир рангли бурама қопқокли, пластмасса қопқокли шиша идишларга қадокланди. Табиий усулда таблеткаларнинг турғунлигини ўрганиш учун хона ҳароратида сақланди ва ҳар 6 ой давомида текшириб борилди. “Тезлаштирилган” усулда таблеткаларни турғунлигини ўрганиш учун термостатдаги ҳарорат  $40^{\circ}\text{C}$  деб олиниб таблеткаларнинг ташқи кўриниши, чинлиги, таъсир этувчи модда миқдори, парчаланиши, ишқаланишга ва синишга бўлган каттиклиги ҳар 46 кунда текшириб борилди. Таблеткаларнинг сақланиш муддати 2 йил деб белгиланди.

## УМУМИЙ ХУЛОСАЛАР

1. Вирусга қарши “Рометина” фаол субстанциясидан илмий асосланган таблетканинг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш мақсадида субстанциянинг физик–кимёвий ва технологик хоссалари XI ДФ келтирилган усуллар ёрдамида ўрганилди.

2. Тажриба натижалари асосида “Рометин” таблеткасининг таркиби ва технологияси танлаб олинди, ҳамда ўртача массаси 0,300 г дан деб белгиланди. Бунда таблетка таркибига тўлдирувчи сифатида микрокристаллик целлюлоза, парчалантирувчи модда сифатида лимон кислотаси ва натрий гидрокарбонатлардан иборат газ ҳосил қилувчи аралашма, боғловчи модда сифатида 96% ли этил спирти танлаб олинди, антифрикцион модда сифатида кальций стеаратидан фойдаланилди.

3. “Рометин” таблеткасининг физик – механик кўрсаткичлари ўрганилди, ҳамда мазкур дори тури учун сифат ва миқдор таҳлил усуллари ишлаб чиқилди.

4. “Рометин” таблеткасининг биосамарадорлиги «in vitro» тажрибаларида инструментал усулда “айланадиган куракча” асбобида олиб борилди.

5. “Рометин” таблеткаларининг турғунлиги турли хил намлик сақлаган шароитларда, сақлаш муддати эса табиий ва «тезлаштирилган» усулларда ўрганилди. Бунда таблеткаларнинг сақланиш муддати 2 йил деб белгиланди.

6. “Рометин” таблеткаларини технологияси ва стандартизация бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасидан фойдаланиб, тегишли меъёрий техник ҳужжатлар тузилди ва клиник синовдан руҳсат олиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Дори воситалари ва тиббий техникаси сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига топшириш учун тайёрланди.

## Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

### Норматив – ҳуқуқий ҳужжатлар:

1. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода “ускоренного старения” при повышенной температуре. И-42-2-82.-М.: Минздрав СССР, Минмедпром, 1983.- 13 с.
2. Государственный Реестр. -Изд. 11-е перераб. и доп. – Ташкент, 2007. - 526 с.
3. Государственная Фармакопея. СССР. – XI изд. – М.: Медицина, 1987. – Вып.1.-334с.
4. Государственная фармакопея СССР.- XI изд. -М.: Медицина, 1989.-Вып.2. - 398 с.
5. Государственная фармакопея СССР.- XI изд.-М.:Медицина, 1990.-Вып.2.- 334с.
6. Дополнение к ГФ XI. Методы микробиологического контроля лекарственных средств.-ГФ XI. -Вып.2.- С.184.-Раздел “Требования, предъявляемые к микробиологической чистоте ГЛС, основного сырья, субстанции и вспомогательных материалов”// Фарматека.- Москва, 1995.-№5.-С.7-8.
7. Маркова Е.В. Руководство по применению латинских планов при планировании эксперимента с качественными факторами. –Челябинск, 1971. -С.25-27.
8. ОСТ 64-2-85-72 Отраслевой стандарт. Крышки и прокладки алюминиевые к банкам и флаконам для лекарственных средств. М.: Минмедпром, 1972.-20 с.
9. Отраслевой стандарт. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. Издание официальное. –Ташкент, 2002. – 54 с.
10. British Pharmacopoeia (2001).

## Дарслик ва ўқув қўлланмалар:

11. Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий.-М.: Наука, 1976.- 279с.
12. Алексанян А.Л., Верткин А.А., Гуревич К.Г./ Под.ред. Попковой А.М., Верткина А.А., Колобова С.В. –М.: Диалог – МГУ, 2000. –108 с.
13. Белоусов В.А., Вальтер М.В. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков.-М.: Медицина, 1980.-214 с.
14. Биология вирусов животных / Феннер Ф., Мак-Ослен Б., Мимс С., Сэмбрук Дж. – М.: Мир, 1977.-Т.1,2.
15. Блашкович.Д. Кругооборот вирусов. - Прага, 1966.
16. Блюмкин В.Н., Жданов В.М. Влияние вирусов на хромосомный аппарат и деление клеток. – М.: Медицина, 1973.
17. Борзунов Е.Е. Исследования в области физико-химической механики таблетирования лекарственных порошкообразных веществ: Автореф. дис. ... д-ра -фарм. наук.- Харьков, 1972.-40 с.
18. Вальтер М.Б., Тютенков О.Л., Филиппин Н.А. Постадийный контроль в производстве таблеток. – М.: Медицина, 1982. – 208 с.
19. VIDAL-2003: Справочник Видаль. / Ремантадин /. – М.: Астра фармсервис, 2003. -С. 1488.
20. Городничёв В.И. Исследование влияния влажности гранулятов на технологические процессы изготовления таблеток: Автореф. дис. ...канд. фарм. наук.- Л., 1972.- 21 с.
21. Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии. (Планы дисперсионного анализа). –Киев: Вища школа, 1992.- 187 с.
22. Девис М., Остин Дж., Патридж Д. Витамин С.-М.: Мир, 1999.-176с.
23. Джалилов Х.К. Биофармацевтические основы разработки и совершенствования технологии таблетлируемых препаратов: Автореф.дис. ...д-ра фарм.наук.- Ташкент, 1993.-43 с.

24. Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации. -Киев, 2002.
25. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. –М.: Медицина, 1996.-239 с.
26. Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б., Дидковский Н.А. Интерфероны и индукторы их синтеза // Терапевтический архив. - Москва, 1998. - №11. - С. 35-39.
27. Асланов Х.А., Аулбеков С.А., Сайиткулов А.М. Низкомолекулярные индукторы интерферона. В кн.: Проблемы и перспективы развития химии природных и физиологически активных веществ. - Ташкен. ФАН, 1988. - 119-154 с.
28. Ибодов А.Ю. Фармацевтик кимё. Фармацевтика олий ўқув юрт. талабалари учун дарслик. – Тошкент: Ибн Сино, 1996. Қ. 2. – 575 б.
29. Икрамова Х.Х. Исследование эффективности высокодисперсных вспомогательных веществ и подбор оптимальных режимов изготовления таблеток: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук.-М., 1985.-22 с.
30. Махкамов С.М. Основы таблеточного производства. –Т., 1974.-240 с.
31. Махкамов С.М. Основы таблеточного производства. - Ташкент, 2004.- 235с.
32. Махкамов С.М. Совершенствование технологии таблеток на основе физико – механического анализа таблетированных материалов: Автореф. дис.... д-ра фарм. наук. – Харьков, 1979. – 43 с.
33. Машковский М.Д. Лекарственные средства /.- М.: Новая волна, 2002.-Т. II.-С.325.
34. Методы испытания и оценки противовирусной активности новых препаратов в отношении гриппа. Методические указания. –Л.,1973.
35. Микробиология / Ворбьев А.А., Быков А.С., Пашков Е.П., Рыбакова А.М.- М.: Медицина, 1998.-246с.
36. Makhmudjanova K.S. Working out of Mebavin tablets Technology // Recent advances in peptide and protein delivery // 8-th International Pharmaceutical Technology Symposiym.- Ankara-Turkey, 1996.-P.85-86.

37. Носовицкая С.А., Борзунов Е.Е., Сафиулин Р.М. Производство таблеток.- М.: Медицина, 1989.- 138 с.
38. Оценка специфической фармакологической активности лекарственных средств. Методические рекомендации.-Киев, 2002.
39. Подколзин А.А., Донцов В.И. Факторы малой интенсивности в биоактивации и иммунокоррекции. –М.: Панас Аэро, 1995. –195с.
40. Покровский В.И., Киселев О.И. Патогенез вирусных инфекций // Новые препараты в профилактике терапии и диагностике вирусных инфекций. - Санкт-Петербург, 2002.
41. Промышленная технология лекарств / В.И.Чуешов, А.И. Зайцев и др.- Харьков, 1999.-Т.1.- С. 450-461.
42. Тенцова А.И., Киселёва Г.С., Горбузова А.П. Состояние и перспективы производства и использования вспомогательных веществ для изготовления лекарственных средств.-Харьков, 1982.-С.31-33.

#### **Илмий журналлардаги мақолалар:**

43. Автоматическое устройство контроля распадаемости таблеток лекарственных средств / В.М.Осипов, В.Д.Викторов и др. // Хим.-фарм.журн.-Москва, 1996.-№1.-С.45-47.
44. Асатов С.И., Усуббаев А.М., Комилов Х.М. Совершенствование технологии и изучение влияния вида упаковки на стабильность таблеток дибазола // Хим.-фарм.журн.- Москва, 2001.-№4.-С.24-27.
45. Асатов С.И., Усуббаев А.М., Комилов Х.М. Новый состав и технология таблеток папаверина гидрохлорида // Фарм.бюлл.-Алма-Ата, 2000.- №2.- С.26-27.
46. Артемьев А.И. Оценка пригодности пластмассовой тары, упаковки и укупорки для хранения лекарственных средств // Фармация.- Москва, 1993.-№6.-С. 46-50.

47. Age-Related Changes in Valproic Acid Binding to Rat Serum Proteins in vitro / Patrica W. Slattum, Allen E. // J. Pharm. Sci.-1996.- Vol.85.-N 4.- P. 373-376.
48. Amela I., Salazar R., Gemeli I. Effervecent Tablets of Ascorbic Acid. I. Physical Study of the Possible Components to be used // Drug Dev. Ind. Pharm.-1996.- Vol.22.- N 5.- P. 407-416.
49. Andonaegui M.T., Barria J.L. Thielemann A.M. In vitro conditions for the study of the in vivo performance of sustained release theophylline matrix tablets administered in fasted conditions and with high-fat diet // Drug Dev. Ind. Pharm. -1999. - №11. - P. 1199-1203.
50. Antiviral activity of  $\alpha$ -methyl-1-adamantane- methylamine hydrochloride / A. Tsunoda, H.F. Maasab et al. // Antimicrob agents chemother. -1995. -Vol.5.- P. 553-556.
51. Баъзи бир экстрактив моддалар сакловчи таблеткаларни яроклилик муддатини ўрганиш / Х.М.Юнусова, О.М.Эрназаров ва бошқ.// Кимё ва фармация.- Тошкент, 1996.- №6.- Б. 27-31.
52. Багашевская Т.А., Серебрякова О.В. Научная технология программирования и оптимизация технологических процессов, созданных лекарственных препаратов // Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. - Львов, 1987. - С.252-253.
53. Белоусов В.А. Проблемы прямого прессования. Смешение порошкообразных материалов // Хим.-фарм. журн. - Москва, 1987. - №7. - С. 469-475.
54. Белоусов В.А. Текучесть и смешивание негранулированных порошковых материалов при прямом прессовании: Обзорная информация // Хим.-фарм. пром.-сть.- М., 1987.- 40 с.
55. Биодоступность и фармакокинетика таблеток кальция оксибутирата / Н.М.Насибулина, В.Г. Жердёв и др. // Хим.-фарм. журн.-Москва, 1998. -№6.-С.6-9.
56. Борзунов Е.Е., Дехтяренко В.М. Скользящие и смазывающие вещества в производстве таблеток // Фарм. журн.- Москва, 1970.- №4.- С.3-7.

57. Вальтер М.Б. Проблемы прессования таблеток лекарственных средств // Хим.-фарм. журн.- Москва, 1987.- № 9.- С.29-34.
58. Верстакова О.Л. Оценка влияния вспомогательных веществ на безопасность фармакологических средств // Фарматека.- Москва, 1998.- №4.- С.21-22.
59. Георгиевский Г. В., Гризодуб А. И., Пиотровская А. Г. О применении тестов «Распадаемость» и «Растворение» для контроля качества дозированных лекарственных форм // Фармаком.-Москва, 1994.- № 5/6.- С. 28-40.
60. Грошовый Т.А. Оптимизация многофакторных исследований при создании таблетированных препаратов // IV Всесоюз. съезд фармацевтов: Тез.докл.- Казань, 1986.- С. 263-264.
61. Гуревич К.Г. Нарушения обмена микроэлементов и их коррекция. // Фарматека. -Москва, 2001.-№3. -С.45-56.
62. Histological and bioadhesion studies on buccal bioadhesive tablets/ S.Senel, Y.Capan et al // 8 th International Pharmaceutical Technology Symposium.- Ankara-Turkey, 1996. -P.113-114.
63. Giradon F., Lombard M., Galan P., et al. / Effect of micronutrient supplementation on infection in institutionalized elderly subjects: a controlled trial. Ann. Nut methal 1997;41; 98-107.
64. Gonul N., Ogan C., Baykara T. The comparison of the dilution potentials of some novel direct tableting agents// 8-th International Pharmaceutical Technology Symposium.-Ankara.-Turkey, 1996.-P.61-62.
65. Graf E., Scheer A., Schollhorn T. Becinflugsung von Mikro-Organismen durch den tablettier-vorgang. Teil I. Prebverhalten der singesetzten Granulats und erzierte Keimreduktionum // Pharm.Ind.-1989.-В. 51.- №2.- S. 193-198.
66. Девис М., Остин Дж., Патридж Д. Витамин С.-М.: Мир, 1999.-176с.
67. Джалилов Х.К., Алматов Э.Т. Изучение влияния вспомогательных веществ на технологические свойства прессуемых масс и качество

- таблеток папаверина гидрохлорида пролонгированного действия // Кимёва фармация.- Тошкент, 1997.-№1.-С.24-29.
- 68.Дополнение к ГФ XI. Методы микробиологического контроля лекарственных средств.-ГФ XI. -Вып.2.- С.184.-Раздел "Требования, предъявляемые к микробиологической чистоте ГЛС, основного сырья, субстанции и вспомогательных материалов"// Фарматека.- Москва, 1995.-№5.-С.7-8.
- 69.Евдокимов П.К., Усуббаев М.У. Стабильность таблеток целанида в условиях жаркого климата // Фармация.- Москва,1984.-№2.-С.37-39.
- 70.Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. -М.: Медицина, 1996.-239 с.
71. Ершов Ф.И. - Интерфероны (к 40-летию открытия). НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва // Вопросы вирусологии. - Москва, 1988. №6. С. 247-252.
- 72.Ершов Ф.И., Чижов Н.П., Тазулахова Э.Б. Интерфероны // В сб. тезисов: "Противовирусные средства". - Санкт-Петербург: 1993. - С. 60-83.
- 73.Волкова М.А. Основные представления об интерферонах // Гематология и трансфузиология. - Москва, 1999. - Т.44. - №4. - С. 32-36.
74. Малащенко И.К., Тазулахова Э.Б., Дидковский Н.А. Интерфероны и индукторы их синтеза // Терапевтический архив. - Москва, 1998. - №11. - С. 35-39.
- 75.Ершов Ф.И. Противовирусные средства // Клиническая фармакология и терапия. - Москва, 1995. - №4. - С. 72-75.
- 76.Барам Н.И., Бектемиров Л., Зияев Х.Л. Противовирусная и интерферониндуцирующая активность Госсипола и его производных // Хим. природ. соедин. - Ташкент, 1995. - №3. - С. 355-361.
- 77.Масьчѐва В.И., Даниленко Е.Д., Игнатьев Г.М. Особенности формирования противовирусной устойчивости при местном применении индуктора интерферона ридостина // Вопросы вирусологии. - Москва, 1997. - Т.42. - №3. - С. 126-128.

78. Асланов Х.А., Аулбеков С.А., Сайиткулов А.М. Низкомолекулярные индукторы интерферона. В кн.: Проблемы и перспективы развития химии природных и физиологически активных веществ. - Ташкен. ФАН, 1988. - 119-154 с.
79. Баренский И.Ф., Давыдова А.А., Грибенча С.В., Лазеренко А.А. Эффективность индукторов интерферона ридостина и камедона в профилактике и лечении экспериментальных альфа- и флавивирусных инфекций // Вопросы вирусологии. - Москва, 1996. - №3. - С. 133-135.
80. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона новый перспективный класс иммуномодуляторов // Аллергология. - Санкт-Петербург, 1998. - №4. - С. 26-32.
81. Бульчев Л.А., Гончарова Е.П., Рьжков А.Б. Изучение динамики интерферонообразования в организме белых мышей при разных путях введения индуктора интерферона – Ридостина // Антибиотики и химиотерапия. - Москва, 1998. - Т.43. - №4. - С. 20-24.
82. Смородинцев А.А., Аксёнов О.А., Константинова И.К. Сравнительное исследование токсичности поли (Г) – поли (И) и поли (Ц) на различных объектах // Вопросы вирусологии. - Москва, 1978. - №2. - С. 201-206.
83. Суржик М.А., Дукс А.Э., Дятлова Н.Г. Взаимосвязь между длиной цепи экранирующего поли (L) лизина и степенью защиты полирибонуклеотидных индукторов интерферона от нуклеаз крови человека // Антибиотики и химиотерапия. - Москва, 1993. - Т. 38. - №7. - С. 21-25.
84. Новахатский А.С., Коган Э.М., Тимковский А.Л. Противовирусная активность комплексов, полученных при различных соотношениях комп-лементарных гомополинуклеотидов // Антибиотики и химиотерапия. - Москва, 1978. - Т.23. - №5. - С. 401-411.
85. Merigan T.C., Regelson W. Interferon induction in men by a synthetic polyamine of defined composition // N. Eng. J. Med. - Massachusetts, 1997. - Vol. 227. - P. 1283-1285.
86. Тазулахова Э.Б., Чижов Н.П., Борисова М.Ю. Участие иммуноцитов в продукции интерферона в ответ на индукцию ароматическими углеводородами // Антибиотики и химиотерапия. - Москва, 1996. - Т. 36. - №10. - С. 28-31.

87. Газулахова Э.Б., Козловский М.М., Чижов Н.П. Сравнительная характеристика интерферона индуцирующей способности двух препаратов относящихся к араматическим углеводородам // Вопросы вирусологии. - Москва, 1991. - Т.36. - №4. - С. 303-305.
88. Тихонов Э.Б., Войкова Н.Н., Резникова Т.И. Синтез и противовирусная активность эфиров E' N-(2-гидроксиламиноалкил)-, N-(2-оксоалкил)- и N-(2-гидроксиалкил)- $\beta$ -гидроксиламинокислот // Хим. - фарм. журнал. - Москва, 1992. - Т.26. - №5. - С. 45-47.
89. Чижов Н.П., Смольская Т.Т., Байченко П.И. Клинические исследования переносимости и ИФН-индуцирующей активности амиксина // Вопросы вирусологии. - Москва, 1990. - Т.35. - №5. - С. 411-414.
90. Ачилова Г.Ш., Аулбеков С.А., Асланов Х.А. Противовирусная активность производных альдегидофенолов, альдегидонафтолов и производных сахаров // Вопросы вирусологии. - Москва, 1989. - №3. - С. 315-319.
91. Режепов К.М., Зияев Х.Л., Барам Н.И. Синтез и ИФН индуцирующая активность новых азопроизводных Госсипола и его иминов // Хим. природ. соедин. - Ташкент, 2002. - №4. - С. 267-269.
92. Дельяриди Е.А., Кадырова З.Ч., Намазов О.М. Саиткулов А.М. ИФН индуцирующая активность комплексных соединений – металлов с производными пиразина // Хим. природ. соедин. - Ташкент, 2002. - №3. - С. 59-60.
93. Хусаинов Р.М., Игнатенко М.А., Гриценко Л.И. Новый индуктор интерферона в человеческих лейкоцитах германийорганическое соединение МОП-11 // Вопросы вирусологии. - Москва, 1991. - Т.36. - №1. - С. 63-64.
94. Григорян С.С., Иванова А.М., Ходжаев Ш.Х. ИФН индуцирующая активность Амиксина и его влияние на интерфероновый статус // Вопросы вирусологии. - Москва, 1990. - №1. - С. 61-64.
95. Селькова Е.П., Семёненко Т.А., Носик Н.Н. Влияние амиксина – отечественного аналога трилона на показатели интерферонового и иммунного статуса человека // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. - Москва, 2001. - №6. - С. 31-35.
96. European Pharmacopoeia, -Strasbourg: Council of Europe, 1996.

97. Experimentally Designed Optimization of Direct Compression Tablets/Renoux R., Demazieres J.A., Carbot J.M., Aiache J.M.// Drug Dev. Ind. Pharm.-1996.-Vol.22.-N.2.-P. 103-109.
98. Ибодов А.Ю. Фармацевтик кимё. Фармацевтика олий ўқув юрт. талабалари учун дарслик.- Тошкент: Ибн Сино, 1996. Қ. 2. – 575 б.
99. Исследование гигроскопичности антибластомного препарата глицифон / Бердник И.А., Тимошина Т.В., Муслинкин А.А. и др. // Хим.-фарм. журн. -Москва, 2002.- № 1.-С.43-45.
100. Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов // Фарматека.-Москва, 2000.-№3.-С. 25-38.
101. In vivo and vitro availability of acetoexamide from tabletes/Nasch J.F., Galloway I.A.et al.//Can. J.Pharm. Sci. –1987. - Vol. 12. - № 1. - P. 59-64.
102. Interaction of Norfloxacin with 10.09.96. Divalent and Trivalent Pharmaceutical Cations. In vitro Complexation and in vivo Pharmacokinetic Studies in the Dog/ Steven C.Wallis., V.Bruce Charles. et al. // J. Pharm. Sci.-1996.- №.8.-P.803-809.
103. Investigation of certain varieties of carbopol in the hydrophilic ketorolac tromethamine matrix tablet formulations and evaluation of the kinetics of its in vitro release/ Genc L., Hegazy N. et al.// 8-th International Pharmaceutical Technology Symposiym.-Ankara-Turkev, 1996.-P.107-108.
104. Кавергалнинг таблетка дори турини яратиш / Собиров К.А., Юнусова Х.М., Жалилов Х.К. ва бошк.// Кимё ва фармация.- Тошкент, 1993.-№1.- Б. 48-53.
105. Камилов Х.М., Абдуллабекова В.И., Сабиров К.А. Изучение процесса растворения таблеток рутинна // Кимё ва фармация.- Тошкент, 1994.-№1-2.-С.18-22.
106. Кузнецов А.В. Выбор увлажнителя при изготовлении таблеток с изготовлением предварительного гранулирования // Фармация.- Москва, 2002.-№6.-С.27-29.

107. Carthright A.C. The design of stability trials (memorandum and conclusions) European Organization for Quality Control. Section for Pharmaceutical and Cosmetic Industries . – London, 1986.
108. Komilov Kh.M., Usubbaev A.M., Asatov S.I. Study on Possibility of dibazole tablens obtaining on the base of microcrystalline cellulose with regulated release // Proceed.9<sup>th</sup> Inter.Pharm.Technol.Symp. -Ankara.-Turkey, 1998.-P.123-124.
109. Kumpulayimen V., Makela M. Influenza vaccination among healthy and employees; a cost-benefit analysis // Seand.J.Infect.Dis.-1997.-№29.-P.181-186.
110. Махкамов С.М. Дори таблеткаси технологиясидаги баъзи ютуқлар ва муаммолар // Кимё ва фармация.- Тошкент, 1992.-№1.- Б. 32-35.
111. Махкамов С.М., Тожиева О.Д., Усуббоев М.У. Натрий пара-аминосалицилат таблеткасининг турғунлигини ўрганиш // Кимё ва фармация.- Тошкент, 1992.- №2.- Б. 21-23.
112. Махкамов С.М. Таблетка сифат кўрсаткичларидаги аниқлик // Кимё ва фармация.- Тошкент, 1995.- №3.- Б. 24-28.
113. Махмуджонова К.С., Зиявуддинов Х.М. Изучение микрокристаллической целлюлозы в качестве разрыхлителя для таблеток // Микрокристаллическая и порошковая целлюлоза, получение и области использования: Тез.докл.Всесоюз.науч.конф.-Черкассы, 1986.- С.70.
114. Махмуджонова К.С. Таблетка ишлаб чиқаришда ёрдамчи моддалар миқдори // Кимё ва фармация.-Тошкент, 1996.- №4.- Б. 34-36.
115. Машковский М.Д. Проблема стабильности и сроков годности лекарств актуальна для России // Фарматека.- Москва, 1996.-№1.-С.31.
116. Мешковский А.П. Правила GMP для вспомогательных веществ // Фарматека.- Москва, 1998.-№6.-С.37.

117. Мешковский А.П. Испытание стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов // Фарматека.-Москва, 2000.-№ 2.-С. 25-34.
118. Мешковский А.П. Рекомендации ВОЗ по изучению стабильности воспроизведённых фармацевтических продуктов // Фарматека.- Москва, 1996.- №6.- С. 12-15.
119. Makhmudjanova K.S. Working out of Mebavin tablets Technology // Recent advances in peptide and protein delivery // 8-th International Pharmaceutical Technology Symposium.- Ankara-Turkey, 1996.-P.85-86.
120. Нуритдинова А.И., Усуббаев М.У. Пектинни таблеткалаш технологиясини яратиш // Кимё ва фармация.-Тошкент,1995.-№ 4-5.- Б.11-13.
121. О сроках годности лекарственных средств / Э.А.Бабаян, М.Д.Машковский // Фармация.- Москва,1984.- № 2. - С. 10-13.
122. Оптимизация процесса гранулирования сухого экстракта женьшеня/ С.А.Минина, Л.В.Шигарова и др.// Хим.-фарм.журн.- Москва, 1996.- №10.-С.28-30.
123. Ozumba J.E., Bangutu A.B. The tableting properties of detarium microcarpum seed mucilage // African Journal of Pharmacy (Pharmaceutical sciences).-1992. -Vol.22.-N.2.- P. 110-126.
124. Подколзин А.А., Донцов В.И. Факторы малой интенсивности в биоактивации и иммунокоррекции. -М.: Панас Аэро, 1995. -195с.
125. Покровский В.И., Киселев О.И. Патогенез вирусных инфекций // Новые препараты в профилактике терапии и диагностике вирусных инфекций. -Санкт-Петербург, 2002.
126. Приходько Л.А., Артемьев А.И. Сравнительная оценка защитных свойств полимерных и комбинированных материалов упаковочного назначения // Синтетические и биологические полимеры в фармации: Науч. тр. -М., 1990.- Т. 28.- С. 182-185.

127. Parodi B., Russo E. Development and in vitro evaluation of bioco adhesive tablets using a new model substrate for bioadhesion measures: the eggshell membrane // Drug Dev. Ind. Pharm. -1999.-Vol.25.-№3.- P.289-295.
128. Patriarca P.A., Cox N.J Influenza pandemic plan for the United States // J.Infect. Dis. -1997. -Vol.176.-P. 47.
129. Plotkin S.A. Vaccination against the major infectious diseases. -CR Acad. Sci., 1999.-P.322; 943-51.
130. Рахимова О.Р., Усуббаев М.У. Инебрин таблеткасининг тургунлиги ва сифат кўрсаткичларига ташқи муҳит, кадокланадиган материаллар ва боим кучини таъсири // Кимё ва фармация. - Тошкент, 1999.-№3.-Б.26.
131. Рахмонбердиев Г.Р., Сиддиқов А.С., Юсупова Н.Ф. Дори таблеткалари олишда боғловчи модда сифатида сувда эрийдиган ацетилцеллюлозани қўллаш // Кимё ва фармация. – Тошкент, 1997.-№ 2.-Б. 27-29.
132. Рудакова И.П. О рекомендациях ВОЗ по изучению стабильности воспроизведённых фармацевтических продуктов // Фарматека. –Москва, 1996.- №1.- С. 39.
133. “Рутин” ва “Аскорутин” таблеткалари таркибидан биофаол моддаларнинг ажралиб чиқиш тезлигини ўрганиш/ О.Ж.Тожиева, М.У.Усуббоев, В.Р. Хайдаров ва бошқ.// Кимё ва фармация.- Тошкент, 1998.- № 4.- Б. 32-34.
134. Семенов Т.А., Перепелкин В.С., Прозоровский С.В. Теоретические аспекты инфекционных заболеваний // Воен.-мед.журн. –Москва, 1996.- Т.317.-№8.-С. 40-43.
135. Слепушкин А.Н., Федорова Г.И. Клиническое применение дипиридамола (курантила) для профилактики острых респираторных заболеваний // Клин.фармакотерапия.-Москва, 2000.-Т.9.-№1.-С. 39-41.
136. Смородинцев А.А. Принципы поиска, изучения новых противовирусных химиопрепаратов и место химиопрофилактики гриппа в системе противогриппозных мероприятий // Химиопрофилактика и химиотерапия гриппа. -Л., 1972.-С. 11-18.

137. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов / В.Л.Багирова, Н.Б.Дёмина и др. // Фарматека. – Москва, 1998.-№6.-С.34.
138. Софафлавин таблеткасини яратиш максатида, унинг технологик хоссаларини урганиш / К.А.Собиров, Х.М.Юнусова ва бошк.// Кимё ва фармация.- Тошкент, 1992.-№2.-Б.18-20.
139. Сочетанная профилактика гриппа инактивированной вакциной и ремантадином в организованных коллективах взрослых / А.И.Малышева, Г.С.Игнатъева и др.// Тр.Института им. Пастера. -Л., 1982. -С. 16-20.
140. Спектроскопические методы определения стабильности таблеток натрия парааминосалицилата / С.М.Махкамов, М.У. Усуббаев и др.// Кимё ва фармация.- Тошкент, 1997.- № 3.- С. 3-4.
141. Суркина И.Д. Индуцирующие интерферон эффекты дипиридамола: противовирусные и регуляторные // Тер.Архив. –Москва, 2000. –Т 9.- №2. –С 38-43.
142. Тенцова А.И., Кисилёва Г.С. Тенденции и перспективы развития биофармацевтических исследований // Фармация.- Москва, 1993.-№6.- С.43-45.
143. Технологические аспекты изучения влагосорбционных свойств некоторых лекарственных веществ / Джалилов Х.К., Юнусова Х.М. и др.// Кимё ва фармация.- Тошкент, 1996.-№6.-С.55
144. Тожиева А.Д., Усуббаев М.У. Рутин таблеткасининг турғунлигига кадоклаш турини ва ташқи мухитдаги намликни таъсири // Кимё ва фармация.- Тошкент, 1997.-№3.-Б.18-23.
145. Устройство контроля прочности таблеток на истирание и растворение/ В.Н.Осипов, М.В. Гвирц и др.// Хим. фарм. журн.- Москва, 1996.- №1.- С. 47-48.

146. Усуббаев М.У. Микрокристаллик целлюлозани таблетка ишлаб чиқаришда амалиётига тадбик қилиш истикболлари // Кимё ва фармация. - Тошкент, 1996. - №3. - Б. 27.
147. Усуббаев А.М., Комилов Х.М., Асатов С.И. Дибазол таблеткасининг янги таркиби ва технологияси // Кимё ва фармация.-Тошкент, 1999.- №1.Б.27-30.
148. Usubbaev A.M., Komilov Kh.M., Asatov S.I. Investigations on Preparation of Papaverine Hydrochloride tablets using microcrystalline cellulose "Introcel"// IPORSIP-2000: Abstracts Acta Pharmaceutica Turcica, Suppl.2000. - Istanbul-Turkey, 2000.- P.90.
149. Файзуллаева Н.С., Усуббаев М.У. Ташқи муҳит ва қадокловчи материалларни матҳин таблеткасининг турғунлигига таъсири//Марказий Осиё хом-ашёлари асосида доривор воситалар яратиш истикболлари: семинар-кенгаш маърузалар матҳни тўплами.- Тошкент, 1997. - Б. 42.
150. Фозилжанова М.Ш., Усуббаев М.У., Переяслов Д.И. Изучение противовирусной активности препарата «Ремантадин-ПС» // Тошкент фармацевтика институтининг Барқамол авлод йилига бағишланган «Интеграция образования, науки и производства в фармации», мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари. - Тошкент, 2010. - Б.345.

#### Интерне сайтлари:

151. [ru.wikipedia.org/wiki/Интерферон](http://ru.wikipedia.org/wiki/Интерферон)
152. [apteka84.kz/?id\\_item=5721&page=item](http://apteka84.kz/?id_item=5721&page=item)
153. [infectos.ru/lechenie/49-induktory-s...](http://infectos.ru/lechenie/49-induktory-s...)
154. [avicenna.ru/prices.php?catid=335&gr](http://avicenna.ru/prices.php?catid=335&gr).
155. [zreni.ru/1034-induktory-interferono](http://zreni.ru/1034-induktory-interferono).

ГЛАВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ПО КООРДИНАЦИИ КАЧЕСТВА  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

ФАРМАКОТЕХНИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ

"УТВЕРЖДАЮ"

Председатель Главного управления  
по координации качества лекарственных  
средств и медицинской техники

А.К. Давлатов

2013г.

ГОСТ ДАРЎЗУВЧИЛИК СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ДИКАРСУЛИЦИНОНО СУРЕДСТВА

РЕЗИНЕНАЯ ФАРМАКОТЕХНИЧЕСКАЯ СТАТЬЯ

## ИЛОВАЛАР

Абсолютная влажность 0,1  
ашеъи инфракрасни 0,1g  
абсолютная влажность 0,1g

Время действия

Средстводанный усредненный

с 201 г

Срок действия

до 201 г

Исполнение в виде усредненной формулы в виде стандартной формулы  
в таблетке Резиненая Фармакохимическая Резиненая Фармакохимическая Резиненая Фармакохимическая  
0,2-1(0,2-1,2-1,4-1,6-1,8-2,0-2,2-2,4-2,6-2,8-3,0-3,2-3,4-3,6-3,8-4,0-4,2-4,4-4,6-4,8-5,0-5,2-5,4-5,6-5,8-6,0-6,2-6,4-6,6-6,8-7,0-7,2-7,4-7,6-7,8-8,0-8,2-8,4-8,6-8,8-9,0-9,2-9,4-9,6-9,8-10,0-10,2-10,4-10,6-10,8-11,0-11,2-11,4-11,6-11,8-12,0-12,2-12,4-12,6-12,8-13,0-13,2-13,4-13,6-13,8-14,0-14,2-14,4-14,6-14,8-15,0-15,2-15,4-15,6-15,8-16,0-16,2-16,4-16,6-16,8-17,0-17,2-17,4-17,6-17,8-18,0-18,2-18,4-18,6-18,8-19,0-19,2-19,4-19,6-19,8-20,0-20,2-20,4-20,6-20,8-21,0-21,2-21,4-21,6-21,8-22,0-22,2-22,4-22,6-22,8-23,0-23,2-23,4-23,6-23,8-24,0-24,2-24,4-24,6-24,8-25,0-25,2-25,4-25,6-25,8-26,0-26,2-26,4-26,6-26,8-27,0-27,2-27,4-27,6-27,8-28,0-28,2-28,4-28,6-28,8-29,0-29,2-29,4-29,6-29,8-30,0-30,2-30,4-30,6-30,8-31,0-31,2-31,4-31,6-31,8-32,0-32,2-32,4-32,6-32,8-33,0-33,2-33,4-33,6-33,8-34,0-34,2-34,4-34,6-34,8-35,0-35,2-35,4-35,6-35,8-36,0-36,2-36,4-36,6-36,8-37,0-37,2-37,4-37,6-37,8-38,0-38,2-38,4-38,6-38,8-39,0-39,2-39,4-39,6-39,8-40,0-40,2-40,4-40,6-40,8-41,0-41,2-41,4-41,6-41,8-42,0-42,2-42,4-42,6-42,8-43,0-43,2-43,4-43,6-43,8-44,0-44,2-44,4-44,6-44,8-45,0-45,2-45,4-45,6-45,8-46,0-46,2-46,4-46,6-46,8-47,0-47,2-47,4-47,6-47,8-48,0-48,2-48,4-48,6-48,8-49,0-49,2-49,4-49,6-49,8-50,0-50,2-50,4-50,6-50,8-51,0-51,2-51,4-51,6-51,8-52,0-52,2-52,4-52,6-52,8-53,0-53,2-53,4-53,6-53,8-54,0-54,2-54,4-54,6-54,8-55,0-55,2-55,4-55,6-55,8-56,0-56,2-56,4-56,6-56,8-57,0-57,2-57,4-57,6-57,8-58,0-58,2-58,4-58,6-58,8-59,0-59,2-59,4-59,6-59,8-60,0-60,2-60,4-60,6-60,8-61,0-61,2-61,4-61,6-61,8-62,0-62,2-62,4-62,6-62,8-63,0-63,2-63,4-63,6-63,8-64,0-64,2-64,4-64,6-64,8-65,0-65,2-65,4-65,6-65,8-66,0-66,2-66,4-66,6-66,8-67,0-67,2-67,4-67,6-67,8-68,0-68,2-68,4-68,6-68,8-69,0-69,2-69,4-69,6-69,8-70,0-70,2-70,4-70,6-70,8-71,0-71,2-71,4-71,6-71,8-72,0-72,2-72,4-72,6-72,8-73,0-73,2-73,4-73,6-73,8-74,0-74,2-74,4-74,6-74,8-75,0-75,2-75,4-75,6-75,8-76,0-76,2-76,4-76,6-76,8-77,0-77,2-77,4-77,6-77,8-78,0-78,2-78,4-78,6-78,8-79,0-79,2-79,4-79,6-79,8-80,0-80,2-80,4-80,6-80,8-81,0-81,2-81,4-81,6-81,8-82,0-82,2-82,4-82,6-82,8-83,0-83,2-83,4-83,6-83,8-84,0-84,2-84,4-84,6-84,8-85,0-85,2-85,4-85,6-85,8-86,0-86,2-86,4-86,6-86,8-87,0-87,2-87,4-87,6-87,8-88,0-88,2-88,4-88,6-88,8-89,0-89,2-89,4-89,6-89,8-90,0-90,2-90,4-90,6-90,8-91,0-91,2-91,4-91,6-91,8-92,0-92,2-92,4-92,6-92,8-93,0-93,2-93,4-93,6-93,8-94,0-94,2-94,4-94,6-94,8-95,0-95,2-95,4-95,6-95,8-96,0-96,2-96,4-96,6-96,8-97,0-97,2-97,4-97,6-97,8-98,0-98,2-98,4-98,6-98,8-99,0-99,2-99,4-99,6-99,8-100,0-100,2-100,4-100,6-100,8-101,0-101,2-101,4-101,6-101,8-102,0-102,2-102,4-102,6-102,8-103,0-103,2-103,4-103,6-103,8-104,0-104,2-104,4-104,6-104,8-105,0-105,2-105,4-105,6-105,8-106,0-106,2-106,4-106,6-106,8-107,0-107,2-107,4-107,6-107,8-108,0-108,2-108,4-108,6-108,8-109,0-109,2-109,4-109,6-109,8-110,0-110,2-110,4-110,6-110,8-111,0-111,2-111,4-111,6-111,8-112,0-112,2-112,4-112,6-112,8-113,0-113,2-113,4-113,6-113,8-114,0-114,2-114,4-114,6-114,8-115,0-115,2-115,4-115,6-115,8-116,0-116,2-116,4-116,6-116,8-117,0-117,2-117,4-117,6-117,8-118,0-118,2-118,4-118,6-118,8-119,0-119,2-119,4-119,6-119,8-120,0-120,2-120,4-120,6-120,8-121,0-121,2-121,4-121,6-121,8-122,0-122,2-122,4-122,6-122,8-123,0-123,2-123,4-123,6-123,8-124,0-124,2-124,4-124,6-124,8-125,0-125,2-125,4-125,6-125,8-126,0-126,2-126,4-126,6-126,8-127,0-127,2-127,4-127,6-127,8-128,0-128,2-128,4-128,6-128,8-129,0-129,2-129,4-129,6-129,8-130,0-130,2-130,4-130,6-130,8-131,0-131,2-131,4-131,6-131,8-132,0-132,2-132,4-132,6-132,8-133,0-133,2-133,4-133,6-133,8-134,0-134,2-134,4-134,6-134,8-135,0-135,2-135,4-135,6-135,8-136,0-136,2-136,4-136,6-136,8-137,0-137,2-137,4-137,6-137,8-138,0-138,2-138,4-138,6-138,8-139,0-139,2-139,4-139,6-139,8-140,0-140,2-140,4-140,6-140,8-141,0-141,2-141,4-141,6-141,8-142,0-142,2-142,4-142,6-142,8-143,0-143,2-143,4-143,6-143,8-144,0-144,2-144,4-144,6-144,8-145,0-145,2-145,4-145,6-145,8-146,0-146,2-146,4-146,6-146,8-147,0-147,2-147,4-147,6-147,8-148,0-148,2-148,4-148,6-148,8-149,0-149,2-149,4-149,6-149,8-150,0-150,2-150,4-150,6-150,8-151,0-151,2-151,4-151,6-151,8-152,0-152,2-152,4-152,6-152,8-153,0-153,2-153,4-153,6-153,8-154,0-154,2-154,4-154,6-154,8-155,0-155,2-155,4-155,6-155,8-156,0-156,2-156,4-156,6-156,8-157,0-157,2-157,4-157,6-157,8-158,0-158,2-158,4-158,6-158,8-159,0-159,2-159,4-159,6-159,8-160,0-160,2-160,4-160,6-160,8-161,0-161,2-161,4-161,6-161,8-162,0-162,2-162,4-162,6-162,8-163,0-163,2-163,4-163,6-163,8-164,0-164,2-164,4-164,6-164,8-165,0-165,2-165,4-165,6-165,8-166,0-166,2-166,4-166,6-166,8-167,0-167,2-167,4-167,6-167,8-168,0-168,2-168,4-168,6-168,8-169,0-169,2-169,4-169,6-169,8-170,0-170,2-170,4-170,6-170,8-171,0-171,2-171,4-171,6-171,8-172,0-172,2-172,4-172,6-172,8-173,0-173,2-173,4-173,6-173,8-174,0-174,2-174,4-174,6-174,8-175,0-175,2-175,4-175,6-175,8-176,0-176,2-176,4-176,6-176,8-177,0-177,2-177,4-177,6-177,8-178,0-178,2-178,4-178,6-178,8-179,0-179,2-179,4-179,6-179,8-180,0-180,2-180,4-180,6-180,8-181,0-181,2-181,4-181,6-181,8-182,0-182,2-182,4-182,6-182,8-183,0-183,2-183,4-183,6-183,8-184,0-184,2-184,4-184,6-184,8-185,0-185,2-185,4-185,6-185,8-186,0-186,2-186,4-186,6-186,8-187,0-187,2-187,4-187,6-187,8-188,0-188,2-188,4-188,6-188,8-189,0-189,2-189,4-189,6-189,8-190,0-190,2-190,4-190,6-190,8-191,0-191,2-191,4-191,6-191,8-192,0-192,2-192,4-192,6-192,8-193,0-193,2-193,4-193,6-193,8-194,0-194,2-194,4-194,6-194,8-195,0-195,2-195,4-195,6-195,8-196,0-196,2-196,4-196,6-196,8-197,0-197,2-197,4-197,6-197,8-198,0-198,2-198,4-198,6-198,8-199,0-199,2-199,4-199,6-199,8-200,0-200,2-200,4-200,6-200,8-201,0-201,2-201,4-201,6-201,8-202,0-202,2-202,4-202,6-202,8-203,0-203,2-203,4-203,6-203,8-204,0-204,2-204,4-204,6-204,8-205,0-205,2-205,4-205,6-205,8-206,0-206,2-206,4-206,6-206,8-207,0-207,2-207,4-207,6-207,8-208,0-208,2-208,4-208,6-208,8-209,0-209,2-209,4-209,6-209,8-210,0-210,2-210,4-210,6-210,8-211,0-211,2-211,4-211,6-211,8-212,0-212,2-212,4-212,6-212,8-213,0-213,2-213,4-213,6-213,8-214,0-214,2-214,4-214,6-214,8-215,0-215,2-215,4-215,6-215,8-216,0-216,2-216,4-216,6-216,8-217,0-217,2-217,4-217,6-217,8-218,0-218,2-218,4-218,6-218,8-219,0-219,2-219,4-219,6-219,8-220,0-220,2-220,4-220,6-220,8-221,0-221,2-221,4-221,6-221,8-222,0-222,2-222,4-222,6-222,8-223,0-223,2-223,4-223,6-223,8-224,0-224,2-224,4-224,6-224,8-225,0-225,2-225,4-225,6-225,8-226,0-226,2-226,4-226,6-226,8-227,0-227,2-227,4-227,6-227,8-228,0-228,2-228,4-228,6-228,8-229,0-229,2-229,4-229,6-229,8-230,0-230,2-230,4-230,6-230,8-231,0-231,2-231,4-231,6-231,8-232,0-232,2-232,4-232,6-232,8-233,0-233,2-233,4-233,6-233,8-234,0-234,2-234,4-234,6-234,8-235,0-235,2-235,4-235,6-235,8-236,0-236,2-236,4-236,6-236,8-237,0-237,2-237,4-237,6-237,8-238,0-238,2-238,4-238,6-238,8-239,0-239,2-239,4-239,6-239,8-240,0-240,2-240,4-240,6-240,8-241,0-241,2-241,4-241,6-241,8-242,0-242,2-242,4-242,6-242,8-243,0-243,2-243,4-243,6-243,8-244,0-244,2-244,4-244,6-244,8-245,0-245,2-245,4-245,6-245,8-246,0-246,2-246,4-246,6-246,8-247,0-247,2-247,4-247,6-247,8-248,0-248,2-248,4-248,6-248,8-249,0-249,2-249,4-249,6-249,8-250,0-250,2-250,4-250,6-250,8-251,0-251,2-251,4-251,6-251,8-252,0-252,2-252,4-252,6-252,8-253,0-253,2-253,4-253,6-253,8-254,0-254,2-254,4-254,6-254,8-255,0-255,2-255,4-255,6-255,8-256,0-256,2-256,4-256,6-256,8-257,0-257,2-257,4-257,6-257,8-258,0-258,2-258,4-258,6-258,8-259,0-259,2-259,4-259,6-259,8-260,0-260,2-260,4-260,6-260,8-261,0-261,2-261,4-261,6-261,8-262,0-262,2-262,4-262,6-262,8-263,0-263,2-263,4-263,6-263,8-264,0-264,2-264,4-264,6-264,8-265,0-265,2-265,4-265,6-265,8-266,0-266,2-266,4-266,6-266,8-267,0-267,2-267,4-267,6-267,8-268,0-268,2-268,4-268,6-268,8-269,0-269,2-269,4-269,6-269,8-270,0-270,2-270,4-270,6-270,8-271,0-271,2-271,4-271,6-271,8-272,0-272,2-272,4-272,6-272,8-273,0-273,2-273,4-273,6-273,8-274,0-274,2-274,4-274,6-274,8-275,0-275,2-275,4-275,6-275,8-276,0-276,2-276,4-276,6-276,8-277,0-277,2-277,4-277,6-277,8-278,0-278,2-278,4-278,6-278,8-279,0-279,2-279,4-279,6-279,8-280,0-280,2-280,4-280,6-280,8-281,0-281,2-281,4-281,6-281,8-282,0-282,2-282,4-282,6-282,8-283,0-283,2-283,4-283,6-283,8-284,0-284,2-284,4-284,6-284,8-285,0-285,2-285,4-285,6-285,8-286,0-286,2-286,4-286,6-286,8-287,0-287,2-287,4-287,6-287,8-288,0-288,2-288,4-288,6-288,8-289,0-289,2-289,4-289,6-289,8-290,0-290,2-290,4-290,6-290,8-291,0-291,2-291,4-291,6-291,8-292,0-292,2-292,4-292,6-292,8-293,0-293,2-293,4-293,6-293,8-294,0-294,2-294,4-294,6-294,8-295,0-295,2-295,4-295,6-295,8-296,0-296,2-296,4-296,6-296,8-297,0-297,2-297,4-297,6-297,8-298,0-298,2-298,4-298,6-298,8-299,0-299,2-299,4-299,6-299,8-300,0-300,2-300,4-300,6-300,8-301,0-301,2-301,4-301,6-301,8-302,0-302,2-302,4-302,6-302,8-303,0-303,2-303,4-303,6-303,8-304,0-304,2-304,4-304,6-304,8-305,0-305,2-305,4-305,6-305,8-306,0-306,2-306,4-306,6-306,8-307,0-307,2-307,4-307,6-307,8-308,0-308,2-308,4-308,6-308,8-309,0-309,2-309,4-309,6-309,8-310,0-310,2-310,4-310,6-310,8-311,0-311,2-311,4-311,6-311,8-312,0-312,2-312,4-312,6-312,8-313,0-313,2-313,4-313,6-313,8-314,0-314,2-314,4-314,6-314,8-315,0-315,2-315,4-315,6-315,8-316,0-316,2-316,4-316,6-316,8-317,0-317,2-317,4-317,6-317,8-318,0-318,2-318,4-318,6-318,8-319,0-319,2-319,4-319,6-319,8-320,0-320,2-320,4-320,6-320,8-321,0-321,2-321,4-321,6-321,8-322,0-322,2-322,4-322,6-322,8-323,0-323,2-323,4-323,6-323,8-324,0-324,2-324,4-324,6-324,8-325,0-325,2-325,4-325,6-325,8-326,0-326,2-326,4-326,6-326,8-327,0-327,2-327,4-327,6-327,8-328,0-328,2-328,4-328,6-328,8-329,0-329,2-329,4-329,6-329,8-330,0-330,2-330,4-330,6-330,8-331,0-331,2-331,4-331,6-331,8-332,0-332,2-332,4-332,6-332,8-333,0-333,2-333,4-333,6-333,8-334,0-334,2-334,4-334,6-334,8-335,0-335,2-335,4-335,6-335,8-336,0-336,2-336,4-336,6-336,8-337,0-337,2-337,4-337,6-337,8-338,0-338,2-338,4-338,6-338,8-339,0-339,2-339,4-339,6-339,8-340,0-340,2-340,4-340,6-340,8-341,0-341,2-341,4-341,6-341,8-342,0-342,2-342,4-342,6-342,8-343,0-343,2-343,4-343,6-343,8-344,0-344,2-344,4-344,6-344,8-345,0-345,2-345,4-345,6-345,8-346,0-346,2-346,4-346,6-346,8-347,0-347,2-347,4-347,6-347,8-348,0-348,2-348,4-348,6-348,8-349,0-349,2-349,4-349,6-349,8-350,0-350,2-350,4-350,6-350,8-351,0-351,2-351,4-351,6-351,8-352,0-352,2-352,4-352,6-352,8-353,0-353,2-353,4-353,6-353,8-354,0-354,2-354,4-354,6-354,8-355,0-355,2-355,4-355,6-355,8-356,0-356,2-356,4-356,6-356,8-357,0-357,2-357,4-357,6-357,8-358,0-358,2-358,4-358,6-358,8-359,0-359,2-359,4-359,6-359,8-360,0-360,2-360,4-360,6-360,8-361,0-361,2-361,4-361,6-361,8-362,0-362,2-362,4-362,6-362,8-363,0-363,2-363,4-363,6-363,8-364,0-364,2-364,4-364,6-364,8-365,0-365,2-365,4-365,6-365,8-366,0-366,2-366,4-366,6-366,8-367,0-367,2-367,4-367,6-367,8-368,0-368,2-368,4-368,6-368,8-369,0-369,2-369,4-369,6-369,8-370,0-370,2-370,4-370,6-370,8-371,0-371,2-371,4-371,6-371,8-372,0-372,2-372,4-372,6-372,8-373,0-373,2-373,4-373,6-373,8-374,0-374,2-374,4-374,6-374,8-375,0-375,2-375,4-375,6-375,8-376,0-376,2-376,4-376,6-376,8-377,0-377,2-377,4-377,6-377,8-378,0-378,2-378,4-378,6-378,8-379,0-379,2-379,4-379,6-379,8-380,0-380,2-380,4-380,6-380,8-381,0-381,2-381,4-381,6-381,8-382,0-382,2-382,4-382,6-382,8-383,0-383,2-383,4-383,6-383,8-384,0-384,2-384,4-384,6-384,8-385,0-385,2-385,4-385,6-385,8-386,0-386,2-386,4-386,6-386,8-387,0-387,2-387,4-387,6-387,8-388,0-388,2-388,4-388,6-388,8-389,0-389,2-389,4-389,6-389,8-390,0-390,2-390,4-390,6-390,8-391,0-391,2-391,4-391,6-391,8-392,0-392,2-392,4-392,6-392,8-393,0-393,2-393,4-393,6-393,8-394,0-394,2-394,4-394,6-394,8-395,0-395,2-395,4-395,6-395,8-396,0-396,2-396,4-396,6-396,8-397,0-397,2-397,4-397,6-397,8-398,0-398,2-398,4-398,6-398,8-399,0-399,2-399,4-399,6-399,8-400,0-400,2-400,4-400,6-400,8-401,0-

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

Х.К.Джалилов

" \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2013г.

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

(проект)

<b>Tabulettae Rometini 0.1g</b>	ВФС 42 Уз-
<b>Rometin tabletkalari 0,1g</b>	Вводится впервые
<b>Таблетки Рометина 0,1г</b>	

Срок введения установлен  
с " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 201 г.

Срок действия  
до " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 201 г.

Настоящая проект временная фармакопейная статья распространяется на таблетки Рометина (Комплекс N-поливинилпирролидоном с динатриевую соль 2,2'-{[(7,7',8,8'-тетрагидро-1,1',6,6'-тетрагидрокси-5,5'-диизопропил-3,3'-диметил-7,7'диоксо)-2,2'-бинафтил]-8,8'-метиленимино}-этансульфо-кислотой по 0,1г, применяемые в качестве лекарственного средства.

**Состав на одну таблетку:**

Рометина	-0,1 г
(в пересчёте на 100% абсолютно сухое вещество)	
Микрокристаллическа целлюлозаа (ТУ 88.2-6:2000)	-0,1 г
Натрий гидрокарбонат(ГОСТ 8-79-52)	-0,0673г - 0,03г
Кислота лимонная (ГОСТ 76-99-78)	
Кальция стеарата (ТУ 6-09-42-33-76 или ВР)	-0,003 г
Средняя масса одной таблетки	-0,3 г

Описание. Таблетки от темно-жёлтого до светло-коричневого цвета, с вкраплениями, круглые, плоские, с риской на одной стороне. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып.2, с.154.

Подлинность. Видимый спектр поглощения испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения в области от 300 до 470 нм должны иметь максимумы поглощения при длинах волн  $(384 \pm 3)$  нм и  $(404 \pm 3)$  нм.

К 0,1 г порошка растёртых таблеток прибавляют 2-3 капли кислоты серной концентрированной, появляется оранжевое окрашивание, переходящее при стоянии в красное (госсипол).

К суспензии 0,1 г порошка растёртых таблеток в 2 мл смеси ацетон-вода (3:1) прибавляют 2 капли спиртового раствора железа окисного хлорида, появляется коричневое окрашивание (фенольные гидроксилы).

Средняя масса и отклонения от средней массы. Должны выдерживать требования, указанные в ГФ XI, вып.2, с.154. Средняя масса таблеток должна быть от 0,38 г до 0,42 г. Отклонения в массе отдельных таблеток допускаются в пределах  $0,4 \pm 5\%$ .

Распадаемость. Должны выдерживать требования, указанные в ГФ XI, вып.2, с. 154. Таблетки должны распадаться в течение не более 25 мин.

Прочность на истирание. Должна быть не менее 97% (ГФ XI, вып.2, с.154).

Посторонние примеси. 0,4 г порошка растёртых таблеток встряхивают с 10 мл смеси ацетон-вода (3:1) в течение 10 мин и фильтруют через фильтр «синяя лента». На линию старта хроматографической пластинки Силуфол УФ-254 размером 5x15 см, на расстоянии 3 см друг от друга наносят 0,005 мл (50 мкг) полученного фильтрата, 0,01 мл (100 мкг) раствора рабочего стандартного образца рометина. Пластинку, не допуская высыхания, помещают в камеру со свежеприготовленной смесью растворителей (камера заранее должна быть насыщена парами растворителей) со смесью ацетон-эфир (5:2). Хроматографируют восходящим методом. Когда фронт

растворителей дойдёт до конца пластинки, её вынимают из камеры и сушат на воздухе в течение 30 мин. На хроматограмме испытуемого препарата должно обнаруживаться одно пятно на уровне пятна раствора рабочего стандартного образца рометина.

Микробиологическая чистота. Препарат должен выдерживать требования, указанные ГФ XI, вып.2, с.193 и в Изменении №2 от 29.09.2005, категория 3.2, как для препарата, не обладающего антимикробной активностью в условиях испытания. В 1 г препарата допускается наличие не более  $10^3$  общего числа аэробных бактерий и  $10^2$  от общего числа грибов. Не допускается наличие бактерий семейства *Escherichia coli*.

Растворение. Для растворения используют сосуд с лопастной мешалкой (USP 23, page 453). Среда растворения – вода; объём – 300 мл. Скорость вращения мешалки – 200 об/мин., время растворения – 45 мин.

В сосуд помещают две таблетки рометина. Через 45 мин отбирают пробу 10 мл, не допуская оседания взвеси, переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, объём раствора в колбе доводят до метки диметилсульфоксидом, перемешивают и оставляют на 10-15 мин. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр (ГОСТ 12026-76). Первую порцию фильтрата отбрасывают. Затем измеряют оптическую плотность фильтрата при длине волны 300 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве контрольного раствора используют смесь диметилсульфоксида с водой, в соотношении 4:1. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) рометина.

Содержание рометина, перешедшего в раствор (X), вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 300 \cdot 50 \cdot a \cdot 100}{D_0 \cdot 10 \cdot 100 \cdot m \cdot 2} = \frac{D_1 \cdot a \cdot 1500}{D_0 \cdot m \cdot 2};$$

где:  $D_1$ - оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$ - оптическая плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) рометина;

a- навеска PCO рометина, в граммах;

m- содержание рометина в одной таблетке, в граммах.

В раствор через 45 мин должно перейти не менее 75% рометина.

Примечание: Приготовление раствора (PCO) рабочего стандартного образца рометина. 0,02 г (точная навеска) рометина (ВФС 42 Уз- ), предварительно тонко измельчённого, помещают в колбу вместимостью 100 мл, добавляют 20 мл воды и небольшими порциями при постоянном перемешивании и до полного растворения добавляют диметилсульфоксид до метки. 1 мл раствора PCO содержит 0,0002 г рометина.

Раствор годен в день приготовления.

Количественное определение. Около 0,4 г (точная навеска) порошка растёртых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 20 мл смесью ацетон-вода (3:1), взбалтывают в течение 15-20 мин, доводят объём раствора смесью ацетон-вода (3:1) до метки, перемешивают и фильтруют через фильтр «синяя лента», отбрасывая 10 мл фильтрата (раствор А). 5,0 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 100мл, доводят объём раствора смесью ацетон-вода (3:1) до метки и перемешивают (раствор Б). Измеряют оптическую плотность раствора Б на спектрофотометре при длине волны 404 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения смесью ацетон-вода (3:1). Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца рометина.

Содержание рометина (X) в одной таблетке в граммах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001 \cdot 50 \cdot 100 \cdot v}{D_0 \cdot m \cdot 5} = \frac{D_1 \cdot v \cdot 0,1}{D_0 \cdot m}$$

где:  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) рометина;

$m$  – масса навески препарата, в граммах;

$v$  – средняя масса таблетки, в граммах.

Содержание  $C_{34}H_{38}N_2O_{14}S_2Na_2 \cdot (C_6H_9NO)_n$  рометина в таблетке должно быть от 0,095г до 0,105 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Примечание: Приготовление раствора рабочего стандартного образца рометина. 0,1000 г рометина (ВФС 42-Уз- ), высушенного до постоянной массы, растворяют в смесью ацетон-вода (3:1) в колбе вместимостью 50 мл, перемешивают и доводят объём раствора смесью ацетон-вода (3:1) до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора переносят в мерную

колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора смесью ацетон-вода (3:1) до метки и перемешивают.

1 мл раствора рабочего стандартного образца содержит 0,0001 г рометина.

Раствор годен в день приготовления.

Упаковка. По 20 таблеток в банки оранжевого стекла по ОСТ 64-2-71-80 или TSh 64-17490735-01-2001 с крышками полиэтиленовыми натягиваемыми по ОСТ 64-2-87-81 или по ТУ 64-16965647-01-98 или по TSh 64-15390981-01:2002 или по 10 таблеток в контурную безъячейковую упаковку из бумаги с полиэтиленовым покрытием по ТУ 13-7308001-477-85 или в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной по ГОСТ 25250-88 или импортной и фольги алюминиевой печатной лакированной по ТУ 48-21-270-78 или импортной. На банки наклеивают этикетки липкие или из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86Е или писчей по ГОСТ 18510-87Е.

Банки, отделяя их друг от друга прокладками из картона коробочного, или контурные безъячейковые упаковки или упаковки из фольги импортной алюминиевой вместе с 5-10 инструкциями по применению помещают в коробки из картона коробочного по ГОСТ 7933-89Е.

Допускается упаковка банок или контурных безъячейковых упаковок или упаковок из фольги импортной алюминиевой вместе с инструкциями по применению в пачки из картона коробочного марки А или типа хром-эрзац по ГОСТ 7933-89Е.

Коробки обклеивают бандеролью из бумаги оберточной по ГОСТ 8273-75 или мешочной по ГОСТ 2228-81Е или лентой клеевой по ГОСТ 18251-87 или обвязывают нитью хлопчатобумажной по ГОСТ 6309-87 или шпагатом из лубяных волокон по ГОСТ 17308-88, на концы которых наклеивают этикетку липкую или из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86Е или писчей по ГОСТ 18510-87Е.

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

Маркировка. На этикетке указывают наименование ведомства, предприятие-изготовитель, его адрес и товарный знак, название препарата на латинском, узбекском и русском языках, дозировку, количество таблеток в одной упаковке, номер регистрационного удостоверения, номер серии, срок годности, условия хранения, «Применять по назначению врача», штрих-код.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование в соответствии с ГОСТ 17768-90 Е.

Хранение. В прохладном, защищённом от света месте.

Срок годности. 2 года.

Противовирусное средство.

Примечание: Реактивы, приведённые в настоящей проект временной фармакопейной статье, описаны в соответствующих разделах ГФ XI изд., вып. 1 и 2.

И.о. директора Института  
биоорганической химии им.  
акад. Садыкова А.С. АН РУ,  
д.х.н., профессор

А.С.Тураев  
«\_\_»\_\_\_\_\_201 г.

Научный консультант  
академик

Ш.И.Салихов  
«\_\_»\_\_\_\_\_201 г.

Ведущий научный сотрудник  
лаборатории полифенолов,  
докт.хим.наук, профессор

А.И.Исмаилов  
«\_\_»\_\_\_\_\_201 г.

Старший научный сотрудник  
лаборатории полифенолов,  
докт.хим.наук

Х.Л.Зияев  
«\_\_»\_\_\_\_\_201 г.

Старший научный сотрудник  
лаборатории полифенолов,  
канд.хим.наук,

К.Ж.Режепов  
«\_\_»\_\_\_\_\_201 г.

Младший научный сотрудник  
лаборатории полифенолов

А.М.Эрматов  
«\_\_»\_\_\_\_\_201 г.

Магистр ТашФарМИ,

Ш.М.Усуббаев  
«\_\_»\_\_\_\_\_201 г.

Председатель Фармакопейного  
комитета, канд.фарм.наук

А.Х.Халимов  
«\_\_»\_\_\_\_\_201 г.

Учёный секретарь  
Фармакопейного комитета,  
канд.фарм.наук

Г.Э.Болтабаева  
«\_\_»\_\_\_\_\_201 г.

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



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

**МАТЕРИАЛЛАРИ**



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

Биологически активная субстанция «Рометина» разработана сотрудниками института Биоорганической химии имени Академика О. С. Садикова Академии Наук Республики Узбекистан. Предварительные фармакологические исследования показали противовирусную активность субстанции «Рометина» в дозе 100 мг.

**Цель работы:** целью наших исследований является разработка научно-обоснованной технологии таблеток «Рометина».

**Материалы методы исследования:** для достижения поставленной задачи нами были изучены физико-химические и технологические характеристики субстанции методами, приведенными в литературе. По-внешнему описанию «Рометин» является аморфным порошком от жёлтого до темно желтого цвета, без запаха, гигроскопичен. Очень мало растворим в воде, спирте 95%, растворим в диметилсульфоксиде, практически не растворим в ацетоне.

С целью теоретического обоснования были изучены такие технологические характеристики субстанции как, фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, прессуемость, остаточная влажность, коэффициент сжатия. Субстанция «Рометина» по основным технологическим параметрам обладает не позитивными характеристиками. Это доказывает целесообразность использования вспомогательных веществ и применение влажного метода гранулирования. Нами были приготовлены 6 серий прессуемых масс с использованием таких вспомогательных веществ, как сахароза, МКЦ, глюкоза, натрий гидрокарбонат, кислота лимонная, лактоза, крахмал картофельный, кальция стеарат, магния стеарат, стеариновая кислота. В связи с гигроскопичностью активной субстанции в виде связующего вещества было целесообразно использование спирта этилового различной концентрации. Изучение технологических параметров прессуемых масс 6 серий показали, что технологические характеристики прессуемых масс резко изменились в позитивную сторону. В дальнейшем нами были изучены прочность на излом, истираемость, время распадаемости модельных таблеток полученных из 6 серий прессуемых масс.

**Полученные результаты:** экспериментальные данные показали целесообразным использование микрокристаллической целлюлозы в виде наполнителя, для уменьшения гигроскопичности субстанции «Рометина». В виде разрыхлителя целесообразно использование газообразующей смеси натрия гидрокарбоната и кислоты лимонной. В виде антифрикционного вещества использовали кальция стеарат. Как связующее вещество использовали спирт этиловый 96% концентрации. Состав таблеток: рометин 0,1 г, МКЦ 0,1 г, натрий гидрокарбонат 0,068 г, кислота лимонная 0,029 г, кальция сеарат 0,003 г. Средняя массы таблеток 0,3 г. В дальнейшем было приготовлена прессуемая масса по рекомендованному составу и разработанной технологии. Приготовленную массу прессовали на лабораторной таблеточной машине фирмы «Egweka» на пресс инструментах диаметром 9 мм и средней массой 0,3 г.

**Выводы:** В процессе прессования не наблюдалось отклонение от средней массы таблеток. Происходило равномерное таблетирование прессуемой массы, что доказывает целесообразность использования рекомендованного состава и технологии в промышленных условиях.

“РОМЕТИН” ТАБЛЕТКАСИНИНГ ЯРОҚЛИЛИК МУДДАТИНИ БЕЛГИЛАШ

Ш.М. Усуббаева – 2 курс магистранти, А.С. Обитов – 3 курс талабаси

Тошкент фармацевтика институти, Тошкент ш.

Дори воситаларининг саноат технологияси кафедраси

Илмий раҳбар: проф. Х.К. Джалилов

**Илмий ишнинг долзарблиги:** фармацевтик маҳсулотларнинг яроқлилик муддати, бу уларнинг сақланиш давридаги турғунлигини белгилайдиган асосий сифат кўрсаткичларидан бири ҳисобланади. Таблетка дори турлари технологиясини ишлаб чиқиш борасида амалга ошириладиган илмий тадқиқот ишларининг якуний босқичи бу-технологик ва биофармацевтик кўрсаткичлари бўйича мақсадга мувофиқ деб топилган таркиб ва технология асосида тайёрланган дори турларининг турғунлигини аниқлашдан иборатдир.

**Ишнинг мақсади:** тадқиқот ишларимизнинг асосий мақсади таклиф этилган таркиб ва технология асосида тайёрланган “Рометин” таблеткасининг сақланиш муддатини белгилаш.

**Тадқиқот услуби ва материаллари:** таклиф этилган таркиб ва технология бўйича олинган таблеткаларни барқарорлигини аниқлаш табиий шароитда ва «тезлаштирилган» усулларда амалга оширди. Тадқиқотлар бошланишидан олдин “Рометин” таблеткалари тиббиётда ишлатишга рухсат этилган қуйидаги идишларга қадоқланди:

- бурама қопқоқли (ТСТ 64-271-80) кўнғир рангли шиша идиш;
- пластмасса қопқоқли кўнғир рангли шишага (ТСТ 64-278-81);
- контур-уячали қадоқлаш идиши (ДСТ 64-74-46-81);

Табиий усулда таблеткаларнинг турғунлигини ўрганиш бўйича тажрибалар хона хароратида олиб борилди ва ҳар 6 ой давомида таблеткаларнинг сифат кўрсаткичлари текшириб борилди. Шу усулда таблеткалар ертўла омборхоналарида ва лаборатория хоналаридаги пештахталарда сақланди. Бунда тадқиқотлар олиб борилаётган хоналарнинг харорати йил давомида 18-21<sup>0</sup>С оралиғида, нисбий намлик 56-60 % оралиғида бўлиши кузатилди. Таблеткаларнинг табиий усулда сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддатларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар давом этмоқда.

Маълумки дори турлари турғунлигини табиий шароитларда ўрганиш ҳаққоний натижаларни беради. Чунки бунда тажриба шароитлари амалиётга яқиндир. Бироқ бу усулда тажрибаларнинг узоқ давом этиши сабабли “Тезлаштирилган усул” да дори воситаларнинг турғунлигини ўрганиш учун тавсия этилган, у И. 430/224 18. 04. 1983 йўриқнома ҳужжатига асосан амалга оширилади. Тажрибалар махсус климокамераларда тиббиётда ишлатишга рухсат этилган, юқорида келтирилган идиш турларига қадоқланган ҳолда олиб борилди. “Тезлаштирилган” усулда таблеткаларни турғунлигини ўрганиш учун термостатдаги харорат 40<sup>0</sup>С деб олиниб таблеткаларнинг ташқи кўриниши, чинлиги, таъсир этувчи модда миқдори, парчаланиши, ишқаланишга ва синишга бўлган қаттиқлиги ҳар 46 кунда текшириб борилди. Бунда термостатдаги 40<sup>0</sup>С харорат, хона шароитидаги олти ойга тўғри келади.

**Натижалар:** таклиф этилган таркиб ва технология бўйича олинган “Рометин” таблеткаларининг турғунлигини “Тезлаштирилган” усулда ўрганиш натижасида, 40<sup>0</sup>С хароратда 184 кун давомида уларнинг сифат кўрсаткичларида ҳеч қандай сезиларли ўзгаришлар кузатилмади.

**Хулоса:** таклиф этилган таркиб ва технология асосида тайёрланган таблеткаларнинг яроқлилик муддатини “Тезлаштирилган” усулда ўрганиш давомида, улар ўзининг барча сифат кўрсаткичларини турғун сақлаб қолиши аниқланди. Бу эса “Рометин” таблеткасининг сақланиш муддати 184 кун (хона хароратида 2 йил) деб белгилашга асос бўлади. Олиб борилган илмий тадқиқот натижаларига кўра таклиф этилаётган таблеткалар учун тажрибаларда ишлатилган ҳар 3 хил турдаги қадоқлаш идишлари сақланиш муддати давомида, уларнинг сифат кўрсаткичларини турғун бўлишини таъминлаб беради.

## ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕССУЕМОЙ МАССЫ ПИРАЦЕТАМ-SM

З. Набиева – студ. 4 курса

Ташкентский Фармацевтический институт, г. Ташкент

Кафедра промышленной технологии лекарственных средств

Руководитель: асс. Н.Б. Шодиева

**Актуальность научной работы:** Поиск эффективных препаратов для лечения нарушений мозгового кровообращения – актуальная проблема фармацевтической науки и практического здравоохранения. Основные усилия практического здравоохранения должны быть

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



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

**МАТЕРИАЛЛАРИ**



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

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛАГОУСТОЙЧИВОСТИ ТАБЛЕТОК “АНТИГРИППИН-SAMO”

Ш.Х. Муратова – магистрант 2 курса

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент

Каедра промышленной технологии лекарственных средств

Руководитель: проф. Х.М. Юнусова

**Актуальность научной работы:** исследование и разработка шипучих таблеток является актуальной задачей фармацевтической науки, т. к. удобство пользования быстрорастворимыми газообразующими препаратами создает им широкие возможности применения и обеспечивает высокий терапевтический эффект лекарственных веществ. Несмотря на кажущуюся близость по форме, шипучие таблетки и гранулы значительно отличаются от традиционных таблеток и гранул по составу и сущности технологии, так как основными их составляющими являются газообразующие компоненты. Учитывая вышесказанное, актуальным направлением становится разработка теоритических и практических рекомендаций по выбору оптимального состава вспомогательных веществ, в том числе газообразующих компонентов. Важным этапом в технологии получения быстрорастворимых лекарственных препаратов, являются разработка способов обеспечения стабильности газообразующих смесей, а также возможности введения лекарственных веществ в лекарственную форму в зависимости от их физико-химических свойств. Изучение влагоустойчивости помогает создать соответствующие физико-химическим свойствам веществ условия хранения, а также подобрать упаковку, обеспечивающую постоянство качества как во время хранения, так и во время транспортировки.

**Цель работы:** Целью настоящих исследований являлось исследование влагоустойчивости шипучих таблеток “Антигриппин-SAMO” для дальнейшего исследования в области разработки технологии и состава газообразующей лекарственной формы. Влагоустойчивость характеризует устойчивость всей композиции при хранении шипучей таблетки в условии с определенной влажностью.

**Материалы и методы исследования:** нами изучалась кинетика взаимодействия сухих и влажных смесей увлажняющих веществ и влияние их на влагоустойчивость готовых таблеток. Для этого в первый очередь изучали показателя скорости потери массы за счет выделения углерода диоксида, которое характеризует устойчивость гранулятов при хранении. Для определения влагоустойчивости грануляты, состоящие из кислоты лимонной (29,5%), натрия гидрокарбоната (41,3%), лактозы (18%), готовили разными методами с использованием различных увлажняющих веществ. Сухие грануляты таблетировали на ручном гидропрессе на пресс-инструменте диаметром 17мм при давлении прессования 100-180 МПа. Полученные таблетки подвергались испытанию на влагоустойчивость по гравиметрическим методом. Одновременно определялось время растворения полученных таблеток. При растворении полученных таблеток в воде очищенной временной интервал составляло не более 5 минут.

**Полученные результаты:** было установлено, наибольшая влагоустойчивость и величины фактора влагоустойчивости достигалось при использовании способа отдельного гранулирования. При потере массы более 5%, таблетки не соответствуют требованиям фармакопей XI изд. Применяя раздельную грануляцию 5% раствором модифицированного крахмала, отдельно части вспомогательных веществ с лимонной кислотой и отдельно с гидрокарбонатом натрия нами получен положительный результат.

**Выводы:** таким образом, исходя из полученных результатов для характеристики стабильности газообразующих смесей изучена кинетика потери их массы за счет выделения углерода диоксида в зависимости от технологического процесса как гранулирования и используемых увлажняющих веществ. Определено значение влагоустойчивости рекомендуемых таблеток “Антигриппин-SAMO”.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК «РОМЕТИН»

Ш.М. Усуббаева – магистрант 2 курса

Биологически активная субстанция «Рометина» разработана сотрудниками института Биоорганической химии имени Академика О. С. Садикова Академии Наук Республики Узбекистан. Предварительные фармакологические исследования показали противовирусную активность субстанции «Рометина» в дозе 100 мг.

**Цель работы:** целью наших исследований является разработка научно-обоснованной технологии таблеток «Рометина».

**Материалы методы исследования:** для достижения поставленной задачи нами были изучены физико-химические и технологические характеристики субстанции методами, приведенными в литературе. По-внешнему описанию «Рометин» является аморфным порошком от желтого до темно желтого цвета, без запаха, гигроскопичен. Очень мало растворим в воде, спирте 95%, растворим в диметилсульфоксиде, практически не растворим в ацетоне.

С целью теоретического обоснования были изучены такие технологические характеристики субстанции как, фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, прессуемость, остаточная влажность, коэффициент сжатия. Субстанция «Рометина» по основным технологическим параметрам обладает не позитивными характеристиками. Это доказывает целесообразность использования вспомогательных веществ и применение влажного метода гранулирования. Нами были приготовлены 6 серий прессуемых масс с использованием таких вспомогательных веществ, как сахароза, МКЦ, глюкоза, натрий гидрокарбонат, кислота лимонная, лактоза, крахмал картофельный, кальция стеарат, магния стеарат, стеариновая кислота. В связи с гигроскопичностью активной субстанции в виде связующего вещества было целесообразно использование спирта этилового различной концентрации. Изучение технологических параметров прессуемых масс 6 серий показали, что технологические характеристики прессуемых масс резко изменились в позитивную сторону. В дальнейшем нами были изучены прочность на излом, истираемость, время распадаемости модельных таблеток полученных из 6 серий прессуемых масс.

**Полученные результаты:** экспериментальные данные показали целесообразным использование микрокристаллической целлюлозы в виде наполнителя, для уменьшения гигроскопичности субстанции «Рометина». В виде разрыхлителя целесообразно использование газообразующей смеси натрия гидрокарбоната и кислоты лимонной. В виде антифрикционного вещества использовали кальция стеарат. Как связующее вещество использовали спирт этиловый 96% концентрации. Состав таблеток: рометин 0,1 г, МКЦ 0,1 г, натрий гидрокарбонат 0,068 г, кислота лимонная 0,029 г, кальция сеарат 0,003 г. Средняя массы таблеток 0,3 г. В дальнейшем было приготовлена прессуемая масса по рекомендованному составу и разработанной технологии. Приготовленную массу прессовали на лабораторной таблеточной машине фирмы «Ergweka» на пресс инструментах диаметром 9 мм и средней массой 0,3 г.

**Выводы:** В процессе прессования не наблюдалось отклонение от средней массы таблеток. Происходило равномерное таблетирование прессуемой массы, что доказывает целесообразность использования рекомендованного состава и технологии в промышленных условиях.

“РОМЕТИН” ТАБЛЕТКАСИНИНГ ЯРОҚЛИЛИК МУДДАТИНИ БЕЛГИЛАШ

Ш.М. Усуббаева – 2 курс магистранти, А.С. Обитов – 3 курс талабаси

Тошкент фармацевтика институти, Тошкент ш.

Дори воситаларининг саноят технологияси кафедраси

Илмий раҳбар: проф. Х.К. Джалилов