

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

---

Қўлёзма ҳукукида

УДК (УУТ). 615.014:615.07:615.322:582.738(043.3)

**БЕКЧАНОВ Хамдам Кузиевич**

**МАҲАЛЛИЙ ХОМ АШЁЛАР АСОСИДА АНТИАНЕМИК  
ТАЪСИРГА ЭГА БЎЛГАН ТАБЛЕТКА ДОРИ ТУРИНИ ЯРАТИШ  
ВА СИФАТИНИ БАҲОЛАШ**

**15.00.01 – дорилар технологияси ва фармация  
ишини ташкил этиш**

**Фармацевтика фанлари номзоди  
илмий даражасини олиш учун ёзилган диссертация**

**АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ-2009**

Иш Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Тошкент фармацевтика институтида бажарилди.

**Илмий раҳбар:** фармацевтика фанлари доктори, доцент  
**Усуббаев Муҳаммеджан Усуббаевич**

**Расмий оппонентлар:** фармацевтика фанлари доктори, профессор  
**Назарова Зарифа Алимжановна**

фармацевтика фанлари номзоди, доцент  
**Нуритдинова Акида Ибрагимовна**

**Етакчи ташкилот:** Ўзбекистон Республикаси Фанлар  
Академияси Биоорганик кимё институти

Химоя Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги Д 087.12.01 рақамли кенгашнинг 2009 йил “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ соат “ \_\_\_\_ ” да ўтадиган мажлисида бўлади. Манзил: 100015, Тошкент шаҳри, Ойбек кўчаси, 45 уй.

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот ресурслари марказида танишиш мумкин.

Автореферат 2009 йил “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

**Д 087.12.01** ихтисослашган кенгаш  
илмий котиби, фармацевтика фанлари  
доктори, профессор

**М.А.Тожиев**

## 1. ДИССЕРТАЦИЯНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

**Мавзунинг долзарблиги.** Марказий Осиёда, шу жумладан Ўзбекистон Республикасида ҳам, темир танқислиги билан боғлиқ анемия билан касалланган беморлар сонининг йилдан йилга ортиб бориши кузатилмоқда. Экологиянинг ёмонлашиши, вақтида овқатланмаслик ва хаддан ташқари асабийлашиш ушбу касалликнинг ривожланишини чақирувчи асосий сабабларга киради. Темир танқислиги билан боғлиқ анемия айниқса болалар ва эмизувчи аёллар орасида кенг тарқалгандир.

Ушбу касалликни даволаш учун асосан органик ва ноорганик табиатга эга бўлган темир препаратлари қўлланилади. Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра, органик табиатга эга бўлган темир препаратлари ноорганик табиатга эга бўлган темир препаратларидан кўра юмшоқроқ таъсир қилади, тўлиқроқ сўрилади ва камроқ захарли таъсир намоён қилади. Фармакологик тадқиқотларнинг дастлабки натижаларига кўра, таркибида муайян миқдорий нисбатларда ферамид ва мумиё-асилни сақловчи “Мумифер” субстанциялар аралашмаси ҳамда ферамид, коамид, аскорбин ва фол кислоталарини сақловчи “Фераскофол” субстанциялар аралашмаси маълум бир дозаларда антианемик фаолликка эга. Доривор моддалар (ДМ) ва улар аралашмаларидан юқори самарадор, турғун, иқтисодий жиҳатдан фойдали ва мураккаб таркибли дори турларини ишлаб чиқиш эса фармацевтик технологиянинг долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ушбу диссертация иши антианемик таъсирга эга бўлган “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг технологиясини ишлаб чиқишга бағишланган яқунланган илмий тадқиқот иши ҳисобланади.

**Диссертация ишининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Тошкент фармацевтика институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ (рўйхатга олиш рақами 01910000744) “Таблеткалар технологиясини ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш, уларнинг сифат ва биофармацевтик кўрсаткичларини ўрганиш” мавзуси бўйича бажарилди.

**Тадқиқот мақсади.** “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда уларнинг сифат ва биофармацевтик кўрсаткичларини баҳолаш мазкур тадқиқотнинг мақсадидир.

**Тадқиқот вазифалари.** Қўйилган мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифаларни ҳал қилишга тўғри келди:

- “Мумифер” ва “Фераскофол” субстанциялар аралашмаларининг технологик хоссалари ҳамда ушбу аралашмалардан тайёрланган модел таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларини улардан тайёрланадиган таблеткаларнинг таркиб ва технологияларини илмий жиҳатдан асослаш мақсадида ўрганиш;

- прессланадиган массадаги қолдиқ намлик миқдорини прессланадиган массаларнинг технологик хоссалари ва тавсия этилаётган таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш;

- таблеткаларнинг тавсия этилаётган таркиб ва технологияларини лаборатория шароитларида синовдан ўтказиш;

- “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг сифатини баҳолаш;

- “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг биофармацевтик тадқиқотларини *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида ўтказиш ҳамда ушбу тажрибалар натижалари асосида мазкур таблеткалар учун “Эриш” тестини ишлаб чиқиш;

- “тезлаштирилган эскириш” ва табиий сақлаш методларида таблеткаларда сақланувчи ДМ турғунлиги ҳамда ДМ физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш асосида тавсия этилаётган таблеткаларнинг дастлабки яроқлилиқ муддатлари ва сақлаш шароитларини белгилаш;

- тажриба натижалари асосида “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткалари учун лаборатория регламенти ва ВФМ лойиҳаларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти ва предмети.** Тадқиқотнинг объектлари: “Мумифер” ва “Фераскофол” субстанциялар аралашмалари ҳамда мазкур аралашмалардан тайёрланган шу номдаги прессланадиган массалар ва таблеткалар.

Тадқиқотнинг предметлари: “Мумифер” ва “Фераскофол” субстанциялар аралашмалари ва прессланадиган массаларининг технологик хоссалари; қолдиқ намликни прессланадиган массаларнинг технологик хоссалари ва таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларига таъсири; таблеткаларнинг сифат (физик-механик) кўрсаткичлари; “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларидаги темирнинг фармацевтик ва биологик самарадорлиги; таблеткаларда сақланувчи ДМ турғунлиги ҳамда физик-кимёвий хоссалари.

**Тадқиқот методлари.** Эркин солиш, дастак-оғирлик, инфрақизил нурлар ёрдамида қуриштириш, тажрибани математик режалаштириш, *in vivo*, *in vitro*, индукцион боғланган плазма(ли) масс-спектрометрик, Генри, трапециялар методлари ва ҳакозо.

**Ҳимояга олиб чиқиладиган асосий ҳолатлар.** Ҳимояга: “Мумифер” ва “Фераскофол” субстанциялар аралашмаларининг технологик хоссаларини ўрганиш; тажрибани математик режалаштириш усулидан фойдаланган ҳолда таблеткаларнинг таркиби ва технологиясини оптималлаштириш бўйича тадқиқот; қолдиқ намлик миқдорини прессланадиган массанинг технологик хоссалари ва таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш; “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини баҳолаш; тавсия этилаётган таблеткалардаги темирнинг фармацевтик ва биологик самарадорлигини *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида ўрганиш натижалари олиб чиқилмоқда. Бундан ташқари ҳимояга “тезлаштирилган эскириш” ва табиий сақлаш методларида таблеткаларда сақланувчи ДМ турғунлиги ҳамда ДМ физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш асосида

белгиланган тавсия этилаётган таблеткаларнинг дастлабки яроқлилиқ муддатлари ва сақлаш шароитлари олиб чиқилмоқда.

**Илмий янгилиги.** Биринчи маротаба “Мумифер” ва “Фераскофол” субстанциялар аралашмаларининг технологик хоссалари ва ушбу аралашмалардан тайёрланган модел таблеткаларининг сифат кўрсаткичлари ўрганилди. Ушбу ўрганиш натижалари асосида тажрибани математик режалаштириш методидан фойдаланган ҳолда “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг илмий жиҳатдан асосланган таркиблари ва технологиялари ишлаб чиқилди. Прессланадиган массадаги қолдиқ намлик миқдорини прессланадиган массаларнинг технологик хоссалари ва тавсия этилаётган таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш натижалари асосида прессланадиган массадаги қолдиқ намликнинг оптимал миқдори белгиланди. Бундан ташқари “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларнинг сифати баҳоланди. Шунингдек биринчи маротаба “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг биофармацевтик тадқиқотлари *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида ўтказилди ва ушбу тажрибалар натижалари асосида мазкур таблеткалар учун “Эриш” тести ишлаб чиқилди. Таблеткаларнинг дастлабки яроқлилиқ муддатлари ва сақлаш шароитларини белгилаш мақсадида “тезлаштирилган эскириш” ва табиий сақлаш методларида таблеткаларда сақланувчи ДМ турғунлиги ҳамда ДМ физик-кимёвий хоссалари ўрганилди.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** “Мумифер” ва “Фераскофол” субстанциялар аралашмаларининг технологик хоссалари ҳамда ушбу аралашмалардан тайёрланган модел таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари таблеткаларининг таркиби билан боғлиқ масалани ҳал этишда аҳамиятга молик. Прессланадиган массадаги қолдиқ намлик миқдорини прессланадиган массаларнинг технологик хоссалари ва тавсия этилаётган таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш натижалари шуниси билан қимматлики, улар асосида прессланадиган массадаги қолдиқ намликнинг оптимал миқдорини белгилаш мумкин бўлиб, у прессланадиган массаларнинг керакли технологик хоссаларга эга бўлиши ва таблетка машинасининг бир меъёрга ишлашини таъминлаш ҳамда талаб даражасидаги сифатга эга таблеткаларни олиш учун зарур. “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг сифатини баҳолаш ва биофармацевтик тадқиқотлари натижалари уларнинг стандартизацияси ва сифат назорати билан боғлиқ масалани ҳал этиш имконини беради. Тегишли методларда таблеткаларда сақланувчи ДМ турғунлиги ҳамда ДМ физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш натижалари тавсия этилаётган таблеткаларнинг дастлабки яроқлилиқ муддатлари ва сақлаш шароитларини белгилаш ва улар учун қадоқловчи материалларнинг мақсадга мувофиқ турини танлаш имконини беради. Ўтказилган тадқиқотлар натижалари “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткалари учун ВФМ ва лаборатория регламенти лойиҳаларини ишлаб чиқиш зарур.

**Натижаларнинг жорий қилиниши.** Ўтказилган тадқиқотлар натижалари “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткалари учун ишлаб чиқилган

ВФМ ва лаборатория регламенти лойиҳаларига киритилди. Хусусан, тегишли тадқиқотлар натижасида аниқланган “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг таркиби, сифат кўрсаткичларини қийматлари ва “Эриш” тести юқорида кўрсатилган таблеткаларнинг ВФМ ва лаборатория регламенти лойиҳаларига киритилди. Шунингдек, уларни тузишда таблеткаларда сақланувчи ДМ турғунлиги ҳамда ДМ физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш натижаларидан фойдаланилди.

**Ишнинг синовдан ўтиши (апробацияси).** Диссертация ишининг асосий мазмуни профессор М.А. Азизов таваллудининг 90-йиллигига бағишланган ёш олимларнинг илмий анжумани, Тошкент 2003; «Техносфера, инсон ва микроэлементлар» Республика илмий-амалий анжумани, Тошкент 2004; «Санкт-Петербург-Гастро-2004» 6-чи Славян-Балтик илмий форуми; “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб муаммолари” илмий-амалий анжуманида, Тошкент 2005; шунингдек Тошкент фармацевтика институти (12 май 2008 йилдаги 10-сонли мажлис баёни) ва А.С.Султонов номли Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институти (5 август 2008 йилдаги 4-сонли мажлис баёни)нинг илмий семинарларида муҳокама қилинган.

**Натижаларнинг эълон қилинганлиги.** Диссертациянинг асосий илмий натижалари 12 илмий ишда, шу жумладан 4 та мақола ва 8 та тезисда чоп этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация титул varaқ, мундарижа, кириш, асосий қисм, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Асосий қисм, ўз навбатида, қуйидаги мантиқан ўзаро бир-бири билан боғлиқ бўлган бўлимлардан ташкил топган бўлиб, улар қуйидаги тартибда баён қилинган: адабиётлар шарҳи; тадқиқот материаллари. Тадқиқот асбоб(-ускуна)лари ва методлари; Тавсия этилаётган таблеткаларнинг мўътадил таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш; таблеткаларнинг биофармацевтик тадқиқотлари.

Диссертация 120 бетда акс этирилган бўлиб, унда компьютерда терилган матн 14 пт шрифтида, сатрлар оралиғидаги интервал 1,5 тенг қилиб баён этилган. Ундаги иллюстратив материалларнинг сони 29 та: расм 6 та; жадвал 23 та; фойдаланилган манбалар 128 та.

## **2. ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш қисмида:** мавзунинг долзарблиги; муаммонинг ўрганилганлик даражаси; диссертация ишининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги; тадқиқот мақсади; тадқиқот вазифалари; тадқиқот объекти ва предмети; тадқиқот методлари; ҳимояга олиб чиқиляётган асосий ҳолатлар; илмий янгилиги; тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти; натижаларнинг жорий қилишиши; ишнинг синовдан ўтиши (апробацияси); натижаларнинг эълон қилинганлиги, шунингдек диссертациянинг тузилиши ва ҳажми ўз аксини топган.

**Биринчи бобда:** анемия ва эритропозни рағбатлантирувчи дори воситалари ҳақида маълумотлар; субстанциялар ва прессланадиган массаларнинг технологик хоссалари; таблеткалар сифат (физик-механик) кўрсаткичларини ўрганиш; таблеткалар таркибига тўлдирувчилар ва ёрдамчи моддаларни киритиш зарурати; биофармация ҳамда дори воситаларининг сифат назорати ва стандартизацияси ҳақида маълумотлар; яроқлилиқ муддатини белгилаш усуллари, шунингдек дори воситалари ва таблеткаларнинг турғунлигига таъсир қилувчи омиллар ва жараёнлар; боб бўйича хулосалар баён қилинган.

**Иккинчи бобда:** субстанциялар ва ёрдамчи моддалар тавсифи, унда субстанциялар - ферамид, коамид, аскорбин ва фол кислоталари ҳамда мумиё-асилнинг физик-кимёвий хоссалари ва мазкур тадқиқотда ишлатилган ёрдамчи моддаларнинг сифатини белгиловчи меъёрий техник ҳужжатларнинг рўйхати баён қилинган; тадқиқот асбоб(-ускуна)лари ва методлари; “Фераскофол” таблеткаларининг таҳлил методлари ва стандартизацияси; хулосалар келтирилган.

**Учинчи боб** “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг мўътадил таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда улар сифатини баҳолашга бағишланган. Унда: “Мумифер” ва “Фераскофол” субстанциялар аралашмаларининг технологик хоссаларини аниқлаш (1-жадвал); тажрибани математик режалаштириш усули ёрдамида “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг таркибини оптималлаштириш ва технологиясини ишлаб чиқиш; прессланадиган массадаги қолдиқ намлик миқдорини “Мумифер” ва “Фераскофол” прессланадиган массаларининг технологик хоссалари ва таблеткаларининг сифат кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш; “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг сифатини баҳолаш; хулосалар баён этилган.

“Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг илмий жиҳатдан асосланган таркиби ва технологиясини танлаш мақсадида тажрибани математик режалаштириш усули – 4x4 лотин квадрати қўлланилди. Бу усулнинг қўлланилиши тажрибанинг хатосини сезиларли даражада камайтириш ва оптималлаштириш мезонларига ҳар хил омилларнинг таъсирини миқдорий жиҳатдан баҳолаш имконини беради.

Таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларига таъсир қилувчи қуйидаги омиллар ўрганилди:

- “Мумифер”: А - тўлдирувчилар ( $a_1$ -глюкоза,  $a_2$ -лактоза,  $a_3$ - МКЦ-“Интроцел”,  $a_4$ -кальций карбонат); В – боғловчи моддалар ( $b_1$ -тозаланган сув,  $b_2$ - картошка крахмалидан тайёрланган 5% ли шилимшиқ,  $b_3$ -МЦ нинг 3 % ли гели,  $b_4$ - қанд қиёми); С - ғовақловчи моддалар ( $c_1$ - картошка крахмали,  $c_2$ - буғдой крахмали,  $c_3$ -газ ҳосил қилувчи аралашма,  $c_4$ - гуруч крахмали); Д- антифрикцион моддалар ( $d_1$ -магний стеарат,  $d_2$ - кальций стеарат,  $d_3$ -стеарин кислотаси,  $d_4$  -аэросил ).

- “Фераскофол”: А - тўлдирувчилар ( $a_1$ -глюкоза,  $a_2$ -лактоза,  $a_3$ - картошка крахмали,  $a_4$ -кальций карбонат); В - боғловчи моддалар ( $b_1$ -тозаланган сув,  $b_2$ - қанд қиёми,  $b_3$ -МЦ нинг 3 % ли гели,  $b_4$ - картошка крахмалидан тайёрланган 5% ли шилимшиқ); С - ғовақловчи моддалар ( $c_1$ - гуруч крахмали,  $c_2$ -макка

жўхори крахмали, с<sub>3</sub>-газ ҳосил қилувчи аралашма, с<sub>4</sub>- картошка крахмали); D-антифрикцион моддалар (d<sub>1</sub>-магния стеарат, d<sub>2</sub>- аэросил, d<sub>3</sub>-стеарин кислотаси, d<sub>4</sub>-кальций стеарат).

1-жадвал

**“Мумифер” ва “Фераскофол” субстанциялар аралашмаларининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари**

| Субстанциялар аралашмаларининг технологик хоссалари | Ўлчов бирлиги         | “Мумифер”                                                              | “Фераскофол” |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                                                     |                       | субстанциялар аралашмасининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари |              |
| Фракцион таркиб, мкм                                | %                     |                                                                        |              |
| + 1000                                              |                       | 0,10                                                                   | 10,25        |
| - 1000 +500                                         |                       | 5,75                                                                   | 36,25        |
| -500 +315                                           |                       | 4,95                                                                   | 36,25        |
| -315 +125                                           |                       | 50,60                                                                  | 0,69         |
| -125 + 50                                           |                       | 38,32                                                                  | 16,27        |
| -50                                                 |                       | 0,28                                                                   | 0,29         |
| Сочилувчан зичлик                                   | кг/м <sup>3</sup>     | 731                                                                    | 504          |
| Нисбий зичлик                                       |                       | 38,98                                                                  | 26,18        |
| Зичланиш коэффиценти                                |                       | 1,90                                                                   | 3,17         |
| Сочилувчанлик                                       | 10 <sup>-3</sup> кг/с | 10                                                                     | 3,4          |
| Табиий оғиш бурчаги                                 | градус                | 32                                                                     | 61           |
| Қолдиқ намлик                                       | %, (70°С)             | 2,0                                                                    | 0,0          |
| Прессланувчанлик                                    | Н                     | 25                                                                     | 49           |
| Итариб чиқариш кучи                                 | МПа                   | 9,5                                                                    | 5,2          |

“Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткалари учун оптималлаштириш мезонлари бўлиб: Y<sub>1</sub> – ишқаланишга бўлган қаттиқлик (%), Y<sub>2</sub> – синишга бўлган қаттиқлик (Н), Y<sub>3</sub> – парчаланиш (парчаланувчанлик) (сек), Y<sub>4</sub> – қолип тешигидан таблеткаларни итариб чиқариш кучи (МПа) хизмат қилди. Таблеткаларнинг ишқаланишга бўлган қаттиқлигини дўмбирали ишқалагичда, парчаланиши (парчаланувчанлиги)ни 545 р-АК-1 типигадаги лаборатория идентификаторида, синишга бўлган қаттиқлигини “Эрвека” фирмасининг асбобида, қолип тешигидан таблеткаларни итариб чиқариш кучини қўл гидропрессида аниқладик. Тажрибани режалаштириш матрицаси ҳамда “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини оптималлаштириш бўйича тадқиқотлар натижалари диссертацияда келтирилган.

“Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг сифат кўрсаткичларига ёрдамчи моддалар турининг таъсирини эркинлик даражаларининг сонини ҳисобга олган ҳолда Фишер мезонлари бўйича баҳоладик. А, В, С ва D омилларининг “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг алоҳида сифат кўрсаткичларига таъсирини баҳолашни тажриба натижаларини дисперсион таҳлил қилиш орқали амалга оширдик (тажриба натижаларининг дисперсион таҳлили диссертацияда келтирилган). “Мумифер” ва “Фераскофол”



таблеткалари учун ёрдамчи моддалар турини танлашни барча келтирилган оптималлаштириш мезонлари бўйича мойиллик функциясини таҳлил қилиш давомида олинган умумлаштирилган натижалар (D) бўйича амалга оширдик.

16 та тажриба ўтказилди. Тадқиқ қилинаётган таблеткалар сифат кўрсаткичларининг мойиллик функциясини таҳлил қилиш давомида олинган натижалар бўйича ёрдамчи моддаларни қуйидаги тартибда жойлаштириш мумкин:

- “Мумифер” таблеткалари учун: тўлдирувчилар –  $a_3 > a_2 > a_1 > a_4$ ; боғловчи моддалар –  $b_2 > b_3 > b_4 > b_1$ ; ғовакловчи моддалар –  $c_1 > c_3 > c_2 > c_4$ ; антифрикцион моддалар –  $d_2 > d_1 > d_3 > d_4$ ;

- “Фераскофол” таблеткалари учун: тўлдирувчилар –  $a_3 > a_2 > a_1 > a_4$ ; боғловчи моддалар –  $b_4 > b_3 > b_2 > b_1$ ; ғовакловчи моддалар –  $c_4 > c_3 > c_2 > c_1$ ; антифрикцион моддалар –  $d_4 > d_1 > d_3 > d_2$ . Тажрибани математик режалаштириш усули натижаларига кўра ва мойиллик функцияси ёрдамида “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг мўътадил таркиблари белгиланди.

“Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини оптималлаштириш учун биз томондан умумлаштирилган мойиллик функциясини ҳисоблаш усули қўлланиб, у алоҳида хусусий мойилликларнинг ўртача геометрик қиймати сифатида қуйидаги формула бўйича ҳисоблаб топилади:

$$D = \sqrt[4]{d_1 d_2 d_3 d_4}, \quad (1)$$

“Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткалари сифат кўрсаткичларининг мойиллик функцияси шкаласини чизиш учун мойиллик қийматларининг интервали 0 дан 1 гача бўлган миқдорий баҳолаш усулини қўладик. Бунда D нинг 1 га тенг бўлган қиймати сифат кўрсаткичларининг энг яхши қийматига, D нинг 0 га тенг бўлган қиймати эса сифат кўрсаткичларининг мутлақо ёмон кўрсаткичига мос келди. Мойиллик функциясининг оралиқ қийматлари маҳсулот сифатининг муайян даражаларини акс эттирарди: жуда ёмон (0,00-0,20), ёмон (0,20-0,37), қониқарли (0,37-0,63), яхши (0,63-0,80) ва жуда яхши (0,80-1,00).

Мойиллик функциясининг график шкаласи ёрдамида оптималлаштириш мезонлари ( $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4$ ) қийматларини ўлчовсиз мойиллик функциясиёсига ( $d_1, d_2, d_3, d_4$ ) айлантирдик. Оптималлаштириш мезонларининг ( $Y$ ) натурал қийматларини хусусий мойилликка ( $d$ ) айлантиришни бир томонлама чекловчи чегара  $Y \leq Y_{\max}$  ёки  $Y \geq Y_{\min}$  билан қуйидаги формула бўйича амалга оширдик:

$$d = \exp[-\exp(Y')], \quad (2)$$

бу ерда  $Y' = b_0 + b_1$ .  $b_0$  ва  $b_1$  коэффицентларини хоссанинг иккита қийматига хусусий мойиллик  $d$  нинг  $0,2 < d < 0,8$  интервалида жойлашган

тегишли қийматларини бериш йўли билан ҳисобладик.  $d$ ,  $Y'$  координаталарида мойиллик функцияси тенгламасидан фойдаланиб, мойиллик эгри чизигини чиздик. Бунда ўлчовли шкалаларнинг  $Y_{\max}$  ва  $Y_{\min}$   $Y'$  нинг ўлчовсиз шкаласида 0 (нолга) мос келди. Мойиллик функцияси шкаласи бўйича оптималлаштириш параметрларининг  $Y_i$  ўлчанган қийматлари учун хусусий мойилликларни топдик. “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини умумлаштирилган мойиллик функцияси қийматларини 1-формула бўйича ҳисобладик.

“Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини умумлаштирилган мойиллик функцияси ёрдамида “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларида керакли сифат кўрсаткичлари бўлишини таъминлаб берувчи ёрдамчи моддаларнинг энг оптимал таркибини танладик. “Мумифер” таблеткалари учун танланган ёрдамчи моддалар таркибида МКЦ «Интроцел» – тўлдирувчи -  $a_3$ , 5% ли крахмал шилимшиғи – боғловчи модда -  $b_2$ , картошка крахмали – ғовакловчи модда –  $c_1$  ва кальций стеарат – антифрикцион модда -  $d_2$ , “Фераскофол” таблеткалари учун танланган ёрдамчи моддалар таркибида эса картошка крахмали – тўлдирувчи -  $a_3$ , 5% ли крахмал шилимшиғи – боғловчи модда –  $b_4$ , картошка крахмали – ғовакловчи модда –  $c_4$  ва кальций стеарат – антифрикцион модда –  $d_4$  сақланади.

Тажрибани математик режалаштириш методи натижалари бўйича биз томондан қуйидаги таркиб ва технологиялар тавсия этилди:

- “Мумифер” таблеткаси учун:

**Таркиб:**

|                   |         |
|-------------------|---------|
| Ферамид           | 0,100 г |
| Мумиё - асил      | 0,020 г |
| МКЦ - «Интроцел»  | 0,147 г |
| Картошка крахмали | 0,030 г |
| Кальций стеарат   | 0,003 г |
| Ўртача масса      | 0,300 г |

**Технологик жараён.** Мумиё-асил, ферамид ва МКЦ «Интроцел» алоҳида - алоҳида тешигининг диаметри 150 мкм бўлган элак орқали эланади, яхшилаб аралаштирилади ва ҳосил бўлган аралашма 5% ли крахмал шилимшиғи билан оптимал нам масса ҳосил бўлгунча намланади. Нам масса тешигининг диаметри 2500 мкм бўлган элак орқали эланади, нам гранулалар юпка қатлам қилиб пергамент қоғоз варағига ёйилади ва қуритиш жавонида 40-50°C да оптимал қолдиқ намлик ( $4,5 \pm 0,5$ ) қолгунча қуритилади. Қуритилган масса тешигининг диаметри 1000 мкм бўлган элак орқали ўтказиш йўли билан қайтадан донадорланиб, гранулалар дастлаб тешигининг диаметри 100 мкм бўлган элак орқали эланган картошка крахмали ва кальций стеарат аралашмаси билан упаланади.

- “Фераскофол” таблеткаси учун:

**Таркиб:**

|                    |          |
|--------------------|----------|
| Ферамид            | 0,0750 г |
| Коамид             | 0,0250 г |
| Аскорбин кислотаси | 0,0250 г |
| Фол кислотаси      | 0,0025 г |
| Картошка крахмали  | 0,0210 г |
| Кальций стеарат    | 0,0015 г |
| Ўртача масса       | 0,1500 г |

**Технологик жараён.** Ферамид, коамид, фол кислотаси алоҳида - алоҳида тешигининг диаметри 150 мкм бўлган элак орқали эланади, яхшилаб аралаштирилади ва ҳосил бўлган аралашма 5% ли крахмал шилимшиғи билан оптимал нам масса ҳосил бўлгунча намланади. Нам масса тешигининг диаметри 2500 мкм бўлган элак орқали эланади, нам гранулалар юпка қатлам қилиб пергамент қоғоз варағига ёйилади ва қуритиш жавонида 40-50°С да оптимал қолдиқ намлик ( $1,6 \pm 0,4$ ) қолгунча қуритилади. Қуритилган масса тешигининг диаметри 1000 мкм бўлган элак орқали ўтказиш йўли билан қайтадан дондорланиб, гранулалар дастлаб тешигининг диаметри 100 мкм бўлган элак орқали эланган картошка крахмали, аскорбин кислотаси ва кальций стеарат аралашмаси билан упаланади.

Сўнгра “Мумифер” ва “Фераскофол” прессланадиган массаларининг технологик хоссаларини ўргандик (2-жадвал). Жадвалда келтирилган маълумотлар прессланадиган массаларининг технологик хоссалари субстанциялар аралашмаларининг технологик хоссаларига нисбатан яхшиланганлигидан далолат бермоқда. Прессланадиган массани «Эрвека» фирмасининг зарб билан ишлайдиган таблетка машинасида прессладик. Масса қониқарли прессланди, таблеткаларнинг ўртача массаси эса турғун (талаб даражасида) бўлди. Таблеткаларнинг ташқи кўриниши, ўртача массаси ва алоҳида таблеткалар массасининг ундан четланиши, таблеткалар баландлиги ва диаметри ўртасидаги нисбат, таблеткаларнинг синиш ва ишқаланишга бўлган қаттиқлиги ҳамда таблеткалар парчаланиши (парчаланувчанлиги)ни XI ДФ ва бошқа МТХ ларда келтирилган методикалар бўйича ўргандик.

**Тўртинчи боб** “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг биофармацевтик тадқиқотларига бағишланган. “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларида сақланувчи темирнинг биологик ва фармацевтик самарадорлиги мос равишда *in vivo* ва *in vitro* тажрибаларида ўрганилди. Ушбу тажрибалар натижалари асосида тавсия этилаётган таблеткалар учун “Эриш” тести ишлаб чиқилди. “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткалари учун “Эриш” тестини ишлаб чиқиш бўйича ўтказилган тадқиқотларнинг алоҳида босқичларида олинган натижалар қуйида келтирилган.

Ҳар хил аралаштириш режимларида “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларидан темирнинг эритувчи муҳитга ажралиб чиқиш кинетикасини ўрганганда тажриба нуқталари тўғри чизикқа кажаванинг айланиш тезлиги

фақат мос равишда 50 ва 100 айл/дақ бўлганидагина қониқарли ётиб, бу ҳақда 1-расм гувоҳлик бермоқда. Демак, “айланувчи кажава” асбобида эритувчи муҳит сифатида тозаланган сувдан фойдаланганда “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткалари учун мос равишда 50 ва 100 айл/дақ ни мўътадил аралаштириш режими деб ҳисоблаш мумкин.

2-жадвал

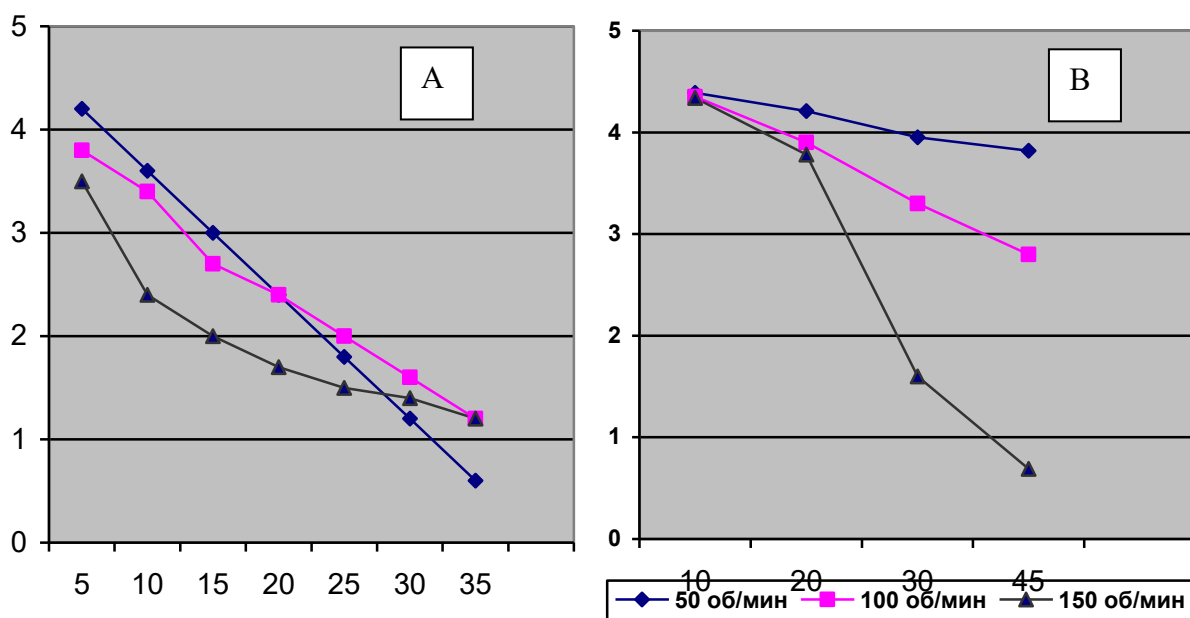
**“Мумифер” ва “Фераскофол” прессланадиган массаларининг  
технологик хоссаларини ўрганиш натижалари**

| Прессланадиган массаларнинг<br>технологик хоссалари | Ўлчов<br>бирлиги        | “Мумифер”                                                                  | “Фераскофол” |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                                                     |                         | прессланадиган массасининг<br>технологик хоссаларини ўрганиш<br>натижалари |              |
| Фракцион таркиб, мкм                                | %                       |                                                                            |              |
| +1000                                               |                         | 1,0                                                                        | 1,0          |
| -1000 +500                                          |                         | 45,6                                                                       | 7,1          |
| -500 +315                                           |                         | 13,1                                                                       | 40,4         |
| -315 +125                                           |                         | 23,1                                                                       | 16,0         |
| -125 +50                                            |                         | 9,6                                                                        | 34,2         |
| -50                                                 |                         | 7,6                                                                        | 1,3          |
| Сочилувчан зичлик                                   | кг/м <sup>3</sup>       | 530,96                                                                     | 646          |
| Нисбий зичлик                                       | %                       | 27                                                                         | 34,1         |
| Зичланиш коэффициенти                               |                         | 2,55                                                                       | 2,42         |
| Сочилувчанлик                                       | 10 <sup>-3</sup> кг/сек | 10,0                                                                       | 5,33         |
| Табиий оғиш бурчаги                                 |                         | 32                                                                         | 50           |
| Қолдиқ намлик                                       | %                       | 4,5 ± 0,5                                                                  | 1,6 ± 0,4    |
| Прессланувчанлик                                    | Н                       | 37                                                                         | 47           |
| Итариб чиқариш кучи                                 | МПа                     | 3,8                                                                        | 2,5          |

3-жадвал

**“Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг сифат  
кўрсаткичларини ўрганиш натижалари**

| Таблеткаларнинг сифат<br>кўрсаткичлари, ўлчов бирликлари    | “Мумифер”<br>таблеткалари                                                              | “Фераскофол”<br>таблеткалари                                                                             |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ташқи кўриниши                                              | Ясси-цилиндрик<br>шаклга эга, оч қўнғир<br>рангли, майда доғлари<br>бўлган таблеткалар | Ясси-цилиндрик<br>шаклга эга, оч ёки<br>қаймоқсимон сариқ<br>рангли, майда доғлари<br>бўлган таблеткалар |
| Ўртача масса ва ундан четланиш, г ±%                        | 0,3 ± 4,0                                                                              | 0,15 ± 6,67                                                                                              |
| Таблетка баландлигини унинг<br>диаметрига бўлган нисбати, % | 39,0                                                                                   | 38,86%                                                                                                   |
| Синишга бўлган қаттиқлик, Н                                 | 25±5                                                                                   | 47±5                                                                                                     |
| Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, %                             | 97,59                                                                                  | 98,8                                                                                                     |
| Парчаланиш вақти, сония (сек)                               | 360                                                                                    | 320                                                                                                      |



**1-расм. Ҳар хил аралаштириш режимларида “Мумифер” (А) ва “Фераскофол” (В) таблеткаларидан темирнинг эритувчи муҳитга ажралиб чиқиш кинетикаси**

Дори турининг эриш вақтини ҳаққонийлигини назорат қилиш (меъёрлаш) *in vitro* методи кўрсаткичи сифатида хизмат қилган битта таблеткада сақланувчи дозага нисбатан темирнинг эритувчи муҳитга ўтган фоизи билан *in vivo* методининг сўрилиш фармакокинетик параметри ўртасида корреляция ўрнатиш асосида амалга оширилди.

Корреляция регрессия тенгламаси ёрдамида корреляция коэффицентини ( $K_{кор}$ ) ҳисоблаш орқали исботланди:

$$K_{кор} = \frac{\sum((x - \bar{x}) \cdot (y - \bar{y}))}{\sqrt{\sum(x - \bar{x})^2 \cdot \sum(y - \bar{y})^2}}, \quad (3)$$

бу ерда  $K_{кор}$  – корреляция коэффицентини;

$x$  – сўрилган модда (темир) миқдори, AUC мкг/100мл·соат;

$\bar{x}$  – сўрилган модда (темир) миқдорининг ўртача қиймати, AUC мкг/100мл·соат;

$y$  – вақтнинг муайян интервалида ажралиб чиққан модда (темир) миқдори, дозага нисбатан %;

$\bar{y}$  – вақтнинг муайян интервалида ажралиб чиққан модда (темир) миқдорининг ўртача қиймати, дозага нисбатан %.

Эриш вақтини маълум бир доривор моддани бир неча сериялар ёки бир неча дори турларидан ажралиб чиқиши ва сўрилишини ўргангандагина танлаш мумкин. Бизнинг ҳолатда 3 та серияда тайёрланган “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларидан темирнинг ажралиб чиқиши ва сўрилишини

ўрганиш натижалари олинган. Тадқиқ қилинаётган таблеткаларда сақланувчи темирнинг биосамарадорлигини *in vivo* тажрибаларида ўрганиш шарт-шароитлари ҳақидаги маълумотлар диссертация ишида келтирилган.

Темирнинг қон зардобдаги миқдорини аниқлашни батифенантролин реактивини қўллашга асосланган Генри усулининг микромодификацияси бўйича амалга оширдик. Ушбу аниқлаш натижаларига кўра абсцисса ўқида вақтни ( $t$ ) соатларда, ордината ўқида темирнинг зардобдаги концентрациясини ( $C$ )  $\mu\text{кг}/100\text{мл}$  да жойлаш йўли билан фармакокинетик эгри чизиғини чиздик.  $AUC$  ни трапециялар методида ҳисоблаш учун қуёнларга ўрганилаётган таблеткалар суспензиясини киритиш пайтидан бошлаб ўрганилган қон зардобдаги темир концентрациясининг ўзгаришини вақтга боғлиқлигини акс эттирувчи графикни чиздик.. Ординат, абсцисс ўқлари ва ҳосил бўлган фармакокинетик эгри чизиғи ҳосил қилган майдонни эгри чизиқнинг ҳар бир ёйини эгри чизиқ нуқталарини тўғри чизиқ билан бирлаштирувчи хордага алмаштириш йўли билан  $n$  сонли ( $n$  та) тўғри чизиқли трапецияларга бўлдик.

Майдонни “трапециялар формуласи” ёрдамида ҳисобладик:

$$AUC=h((Y_0+ Y_n/2)+ Y_1+ Y_2+...+ Y_{n-1}), \quad (4)$$

бу ерда  $AUC$  – 0 дан 12 соатгача бўлган вақт учун фармакокинетик эгри чизиғи остидаги майдон;

$h$  – абсцисс ўқида алоҳида трапециялар томонлари орасидаги масофа;

$Y_0, Y_n, Y_{n-1}$  – ординат ўқи бўйича мос равишда трапецияларнинг бошланғич, охири ва охиридан олдинги томонларининг баландлиги;

$Y_1, Y_2$  – ординат ўқи бўйича алоҳида трапециялар томонларининг баландлиги.

Сўнгра фармакокинетик эгри чизиғи остидаги майдон  $AUC$  қиймати бўйича “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларидаги темирнинг биосамарадорлигини баҳоладик. Иккита қолган сериялардаги тадқиқ қилинаётган таблеткалардаги темирнинг биосамарадорлигини *in vivo* методида ўрганишни айни тарзда амалга оширдик.

Қуйида ҳар хил сериялардаги “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткалари учун *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида аниқланган самарадорлик кўрсаткичлари асосида  $K_{кор}$  ни ҳисоблаш келтирилган. Эриш вақтини ўрганилаётган сериялардаги таблеткалардан эритувчи муҳитга доривор модданинг (айни ҳолатда темирнинг) дозага нисбатан 50% дан кам миқдорини ўтишини таъминлайдиган вақтнинг мутлақо номақбуллиги ҳақидаги адабиётларларда келтирилган маълумотларни инобатга олган ҳолда танладик.

**Ҳар хил сериялардаги “Мумифер” таблеткаларидан темирнинг ажралиб чиқиш ва сўрилиш тавсифлари (кўрсаткичлари)**

| “Мумифер” таблеткаларининг серия рақами | Темирнинг дозага нисбатан ажралиб чиқиш фоизи |             | AUC |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|-----|
|                                         | 30 мин сўнг                                   | 35 мин сўнг |     |
| 1                                       | 92,5                                          | 93,6        | 6,7 |
| 2                                       | 96,7                                          | 98,2        | 7,5 |
| 3                                       | 97,3                                          | 98,5        | 8,0 |
| Ўртача                                  | 95,5                                          | 96,4        | 7,4 |
| $K_{кор}$                               | 0,962                                         | 0,950       |     |

**Ҳар хил сериялардаги “Фераскофол” таблеткаларидан темирнинг ажралиб чиқиш ва сўрилиш тавсифлари (кўрсаткичлари)**

| “Фераскофол” таблеткаларининг серия рақами | Темирнинг дозага нисбатан ажралиб чиқиш фоизи |             | AUC |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|-----|
|                                            | 30 мин сўнг                                   | 45 мин сўнг |     |
| 1                                          | 93,3                                          | 98,0        | 6,3 |
| 2                                          | 95,6                                          | 98,7        | 6,7 |
| 3                                          | 98,2                                          | 99,1        | 7,1 |
| Ўртача                                     | 95,7                                          | 98,6        | 6,7 |
| $K_{кор}$                                  | 0,999                                         | 0,989       |     |

“Мумифер” таблеткалари учун  $K_{кор}$  ни жадвал тарзида ҳисоблаш:

1) Эриш вақти 30 дақ бўлганида:

| $x$           | $y$            | $x - \bar{x}$ | $y - \bar{y}$ | $(x - \bar{x}) \cdot (y - \bar{y})$ | $(x - \bar{x})^2$ | $(y - \bar{y})^2$ |
|---------------|----------------|---------------|---------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 6,7           | 92,5           | -0,7          | -3,0          | 2,10                                | 0,49              | 9,00              |
| 7,5           | 96,7           | 0,1           | 1,2           | 0,12                                | 0,01              | 1,44              |
| 8,0           | 97,3           | 0,6           | 1,8           | 1,08                                | 0,36              | 3,24              |
| $\bar{x}=7,4$ | $\bar{y}=95,5$ | $\Sigma=0$    | $\Sigma=0$    | $\Sigma=3,30$                       | $\Sigma=0,86$     | $\Sigma=13,68$    |

$$K_{кор} = \frac{3,30}{\sqrt{0,86 \times 13,68}} = \frac{3,30}{3,43} = 0,962$$

2) Эриш вақти 35 дақ бўлганида:

| $x$           | $y$            | $x - \bar{x}$ | $y - \bar{y}$ | $(x - \bar{x}) \cdot (y - \bar{y})$ | $(x - \bar{x})^2$ | $(y - \bar{y})^2$ |
|---------------|----------------|---------------|---------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 6,7           | 93,6           | -0,7          | -3,2          | 2,24                                | 0,49              | 10,24             |
| 7,5           | 98,2           | 0,1           | 1,4           | 0,14                                | 0,01              | 1,96              |
| 8,0           | 98,6           | 0,6           | 1,8           | 1,08                                | 0,36              | 3,24              |
| $\bar{x}=7,4$ | $\bar{y}=96,8$ | $\Sigma=0$    | $\Sigma=0$    | $\Sigma=3,46$                       | $\Sigma=0,86$     | $\Sigma=15,44$    |

$$K_{кор} = \frac{3,46}{\sqrt{0,86 \cdot 15,44}} = \frac{3,46}{3,64} = 0,950$$

“Фераскофол” таблеткалари учун  $K_{кор}$  ни жадвал тарзида ҳисоблаш:

1) Эриш вақти 30 дақ бўлганида:

| $x$           | $y$            | $x - \bar{x}$ | $y - \bar{y}$ | $(x - \bar{x}) \cdot (y - \bar{y})$ | $(x - \bar{x})^2$ | $(y - \bar{y})^2$ |
|---------------|----------------|---------------|---------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 6,3           | 93,3           | -0,4          | -2,4          | 0,96                                | 0,16              | 5,76              |
| 6,7           | 95,6           | 0,0           | -0,1          | 0,00                                | 0,00              | 0,01              |
| 7,1           | 98,2           | 0,4           | 2,5           | 1,00                                | 0,16              | 6,25              |
| $\bar{x}=6,7$ | $\bar{y}=95,7$ | $\Sigma=0$    | $\Sigma=0$    | $\Sigma=1,96$                       | $\Sigma=0,32$     | $\Sigma=12,02$    |

$$K_{кор} = \frac{1,96}{\sqrt{0,32 \times 12,02}} = \frac{1,96}{1,961} = 0,999$$

2) Эриш вақти 45 дақ бўлганида:

| $x$           | $y$            | $x - \bar{x}$ | $y - \bar{y}$ | $(x - \bar{x}) \cdot (y - \bar{y})$ | $(x - \bar{x})^2$ | $(y - \bar{y})^2$ |
|---------------|----------------|---------------|---------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 6,3           | 98,0           | -0,4          | -0,6          | 0,24                                | 0,16              | 0,36              |
| 6,7           | 98,7           | 0,0           | 0,1           | 0,00                                | 0,00              | 0,01              |
| 7,1           | 99,1           | 0,4           | 0,5           | 0,20                                | 0,16              | 0,25              |
| $\bar{x}=6,7$ | $\bar{y}=98,6$ | $\Sigma=0$    | $\Sigma=0$    | $\Sigma=0,44$                       | $\Sigma=0,32$     | $\Sigma=0,62$     |

$$K_{кор} = \frac{0,44}{\sqrt{0,32 \times 0,62}} = \frac{0,44}{0,445} = 0,989$$

Умуман олганда  $K_{кор}$  қийматининг 0,8-0,9 га тенг бўлиши *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида аниқланган ҳар хил серияларда тайёрланган дори туридаги доривор модданинг самарадорлик кўрсаткичлари ўртасида тўла қониқарли корреляция мавжудлиги ҳақида гувоҳлик беради.  $K_{кор}$  қиймати 1 га канчалик яқин бўлса, ўртасида корреляция ўрнатилаётган кўрсаткичларнинг бир-бирига мувофиқлик даражаси шунчалик юқори бўлади. Эриш вақти 35 дақ бўлганида “Мумифер” таблеткалари учун ҳисобланган  $K_{кор}$  қиймати ( $K_{кор}=0,950$ ) эриш вақти 30 дақ бўлганида “Мумифер” таблеткалари учун ҳисобланган  $K_{кор}$  қиймати ( $K_{кор}=0,962$ ) дан бироз кичик бўлиб чиқди, демак, ҳар хил сериялардаги “Мумифер” таблеткалари учун 30 дақ.га тенг бўлган эриш вақтини оптимал деб ҳисоблаш лозим.

“Мумифер” таблеткасидан эритувчи муҳитга 30 дақ.дан сўнг ажралиб чиқиши лозим бўлган темирнинг минимал миқдорини аниқлашни самарадорлиги бўйича яхши кўрсаткичларга эга бўлган таблеткалар сериясидан келиб чиққан ҳолда амалга оширдик. Жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турганидек, ундан 30 дақ.дан сўнг темирнинг



дозага нисбатан 97,3 % ажралиб чиқди. Самарадорлик кўрсаткичлари ўртасида 20-25% оралиғида фарқ бўлишига рухсат этилиб, бунда ҳар хил сериялардаги дори турлари ёки турли дори турлари биоэквивалент ҳисобланиши мумкинлиги ҳақидаги мавжуд ҳолат(қоида)ни инобатга олган ҳолда темирнинг ушбу ажралиб чиққан миқдори  $(97,3 \times 80\%) / 100\% = 77,84$ , яъни 78% гача камайиши мумкин.

Шундай қилиб, ҳар хил сериялардаги “Мумифер” таблеткалари учун “Эриш” тести қуйидагича ифодаланиши мумкин: “Тест “айланувчи кажава” асбобида, унинг кажавасига 1 ёки «умумий» намуна («суммарная» проба) текширилганида бирданига 5 та таблеткани жойлаган ва тегишли равишда 200 ва 1000 мл тозаланган сувдан эритувчи муҳит сифатида фойдаланган ҳолда, 50 айл/дақ аралаштириш режимида амалга оширилади. 30 дақ дан сўнг муҳитдан 5 мл намуна олинади, дарҳол ғовакларининг диаметри 0,45 мкм бўлган “Миллипор” фильтри орқали филтрланади. Филтратдаги темирнинг миқдори индуктив боғланган плазма масс-спектрометрик усул(метод)да аниқланади. Ҳар бир сериядаги 5 та таблетка учун алоҳида таблеткадан эритувчи муҳитга ўтган темирнинг миқдорини аниқлаш йўли билан таблеткадан эритувчи муҳитга ажралиб чиққан темир миқдорининг ўртача қиймати ҳисобланиб, у 78% дан кам бўлмаслиги керак”. Бирданига 5 та таблетканинг эришини аниқлашда олинadиган «умумий» намуна текширилганида, эритувчи муҳитга ажралиб чиққан темир миқдори меъёр бўйича белгиланган миқдорга 10% ортиғи билан мос келиши керак.

Ушбу “Эриш” тести ҳар хил сериялардаги “Мумифер” таблеткаларининг *in vivo* тажрибаларида аниқланадиган биосамарадорлигини асослаш учун асос бўлиб хизмат қилиши мумкин.

“Мумифер” таблеткалари учун “Эриш” тести қандай тарзда ишлаб чиқилган бўлса, айти тарзда “Фераскофол” таблеткалари учун ҳам темир бўйича “Эриш” тести ишлаб чиқилди.

Бунда эриш вақти 45 дақ бўлганида “Фераскофол” таблеткалари учун ҳисобланган  $K_{кор}$  қиймати ( $K_{кор}=0,989$ ) эриш вақти 30 дақ бўлганида “Фераскофол” таблеткалари учун ҳисобланган  $K_{кор}$  қиймати ( $K_{кор}=0,999$ ) дан бироз кичик бўлиб чиқди, демак, ҳар хил сериялардаги “Фераскофол” таблеткалари учун 30 дақ.га тенг бўлган эриш вақтини оптимал деб ҳисоблаш лозим.

“Фераскофол” таблеткасида эритувчи муҳитга 30 дақ дан сўнг ажралиб чиқиши лозим бўлган темирнинг минимал миқдори  $(98,2 \times 80\%) / 100\% = 78,56$ , яъни 79% дан кам бўлмаслиги керак.

Шундай қилиб, ҳар хил сериялардаги “Фераскофол” таблеткалари учун “Эриш” тести қуйидагича ифодаланиши мумкин: “Тест “айланувчи кажава” асбобида, унинг кажавасига 1 ёки «умумий» намуна («суммарная» проба) текширилганида бирданига 5 та таблеткани жойлаган ва тегишли равишда 200 ва 1000 мл тозаланган сувдан эритувчи муҳит сифатида фойдаланган ҳолда, 100 айл/дақ аралаштириш режимида амалга оширилади. 30 дақ дан сўнг муҳитдан 5 мл намуна олинади, дарҳол ғовакларининг диаметри 0,45 мкм бўлган “Миллипор” фильтри орқали филтрланади. Филтратдаги

темирнинг миқдори индуктив боғланган плазма масс-спектрометрик усул(метод)да аниқланади. Ҳар бир сериядаги 5 та таблетка учун алоҳида таблеткадан эритувчи муҳитга ўтган темирнинг миқдорини аниқлаш йўли билан таблеткадан эритувчи муҳитга ажралиб чиққан темир миқдорининг ўртача қиймати ҳисобланиб, у 79% дан кам бўлмаслиги керак”. Бирданига 5 та таблетканинг эришини аниқлашда олинадиган «умумий» намуна текширилганида, эритувчи муҳитга ажралиб чиққан темир миқдори меъёр бўйича белгиланган миқдорга 10% ортиғи билан мос келиши керак.

Ушбу “Эриш” тести ҳар хил сериялардаги “Фераскофол” таблеткаларининг *in vivo* тажрибаларида аниқланадиган биосамарадорлигини асослаш учун асос бўлиб хизмат қилиши мумкин.

### 3. ХУЛОСА

1. “Мумифер” ва “Фераскофол” субстанциялар аралашмаларининг технологик хоссалари ҳамда ушбу аралашмалардан тайёрланган модел таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари асосида тавсия этилаётган таблеткаларнинг илмий жиҳатдан асосланган таркиб ва технологиялари танланди.

2. Прессланадиган массадаги қолдиқ намлик миқдорини прессланадиган массаларнинг технологик хоссалари ва тавсия этилаётган таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш асосида қолдиқ намликнинг оптимал миқдори аниқланди.

3. “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларнинг тавсия этилаётган таркиб ва технологиялари лаборатория шароитларида муваффақиятли синовдан ўтди.

4. “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларнинг сифати баҳоланди.

5. “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг биофармацевтик тадқиқотлари *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида ўтказилиб, ушбу тажрибаларнинг натижалари асосида мазкур таблеткалар учун “Эриш” тести ишлаб чиқилди.

6. “Тезлаштирилган эскириш” ва табиий сақлаш методларида таблеткаларда сақланувчи доривор моддаларнинг турғунлиги ҳамда доривор моддаларнинг физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш натижалари асосида тавсия этилаётган таблеткаларнинг дастлабки яроқлилик муддатлари ва сақлаш шароитлари белгиланди.

7. Тажриба натижалари асосида “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткалари учун лаборатория регламенти ва ВФМ лойиҳалари ишлаб чиқилди.

### 4. ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

1. Усуббаев А.М., Бекчанов Х.К. Оптимизация состава таблеток Мумифер // Сб. тез. докл. науч. конф., посвященной 90 - летию со дня

- рождения профессора М.А.Азизова «Биоактивные вещества, синтез, изучение и применение». – Ташкент, 2003. – С. 101-102.
2. Усуббаев А.М., Бекчанов Х.К. Подбор оптимального состава и технологии антианемических таблеток «Фераскофол» // Актуальные проблемы и перспективы развития фармации. 2200 лет Кыргызской Государственности. – Бишкек, 2003. – С. 209-211.
  3. Усуббаев А. М., Бекчанов Х.К. Разработка технологии таблеток сложного микроэлементно–витаминного состава, применяемых при анемии // Респ. науч.-практ. конф. «Техносфера, человек и микроэлементы»: Сб. тез.. – Ташкент, 2004. – С. 64 – 66.
  4. Усуббаев А.М., Алиев Х.У., Бекчанов Х.К. Взаимосвязь между гематологией, гастроэнтерологией и технологией антианемических таблетированных препаратов // 6 –й Славяно-Балтийский научный форум «Санкт – Петербург - Гастро-2004». – СПб., 2004. - №2-3. М12. 39.
  5. Усуббаев А.М., Усуббаев М.У., Бекчанов Х.К. Оптимизация состава и разработка технологии таблеток «Мумифер» с применением метода математического планирования эксперимента // Хим.-фарм. журнал. – Москва, 2005. - №5. - С. 46-48.
  6. Усуббаев М.У., Бекчанов Х.К. Влияние количества остаточной влажности на качественные показатели таблеток «Мумифер» // Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2005. – С.26.
  7. Усуббаев М.У., Алиев Х.У., Бекчанов Х.К. Изучение скорости высвобождения железа из таблеток «Мумифер» // Материалы Респ. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицины», посвященной 50-летию Андижанского Гос. мед. института. – Андижан, 2006. – С. 302.
  8. Худойбердиев О.И., Бекчанов Х.К., Назаров Э.А. Методы анализа и стандартизация таблеток «Фераскофол» // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2007. – №1. – С. 46-49.
  9. Бекчанов Х.К., Усуббаев М.У., Алиев Х.У., Худойбердиев О.И. Определение биологической доступности таблеток «Фераскофол» // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2007. – №1. –С. 55-59.
  10. Бекчанов Х.К., Усуббаев М.У. Разработка теста «Растворение» для таблеток Мумифер по железу // XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. – Москва, 2007. – С. 799.
  11. Бекчанов Х.К., Усуббаев М.У., Алиев Х.У. Определение биологической доступности железа из таблеток Мумифер // Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2008. – №1. –С. 36-42.
  12. Бекчанов Х.К., Усуббаев М.У. Разработка состава и технологии таблеток «Фераскофол» методом математического планирования эксперимента // Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2008. – С.134-135.

**Фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Бекчанов Хамдам Кузиевичнинг 15.00.01 – дорилар технологияси ва фармацевтика ишини ташкил этиш ихтисослиги бўйича “Маҳаллий хом ашёлар асосида антианемик таъсирга эга бўлган таблетка дори турини яратиш ва сифатини баҳолаш” мавзусидаги диссертациясининг**

## **РЕЗЮМЕСИ**

**Таянч (энг муҳим) сўзлар:** “Мумифер”, “Фераскофол”, технологик хосса (тавсиф) лар, прессланадиган масса, таблеткалар, сифат (физик-механик) кўрсаткичлари ва биосамарадорлик.

**Тадқиқот объектлари:** “Мумифер” ва “Фераскофол” субстанциялар аралашмалари, шунингдек мазкур аралашмалардан тайёрланган шу номдаги прессланадиган масса ва таблеткалар.

**Ишнинг мақсади:** “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда уларнинг сифат ва биофармацетик кўрсаткичларини баҳолаш.

**Тадқиқот методлари:** тажрибани математик режалаштириш методи, *in vivo* методи, *in vitro* методи, индукцион боғланган плазма масс-спектрометрик метод ва бошқалар.

**Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги:** илк бор “Мумифер” ва “Фераскофол” субстанциялар аралашмаларининг технологик хоссалари ҳамда ушбу аралашмалардан тайёрланган модел таблеткаларининг сифат кўрсаткичлари ўрганилди. “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг илмий жиҳатдан асосланган таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди. Тегишли тадқиқотлар натижалари асосида прессланадиган массадаги қолдиқ намликнинг оптимал миқдори аниқланди. Илк бор “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткаларининг сифат ва биофармацетик кўрсаткичлари баҳоланди. Таблеткаларда сақланувчи доривор моддаларнинг турғунлиги ўрганилди.

**Амалий аҳамияти:** ўтказилган тадқиқотлар натижалари тавсия этилаётган таблеткаларга ВФМ ва лаборатория регламенти лойиҳаларини ишлаб чиқиш учун зарур. Хусусан, “Мумифер” ва “Фераскофол” субстанциялар аралашмаларининг технологик хоссалари ҳамда ушбу аралашмалардан тайёрланган модел таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари таблеткаларининг таркиби билан боғлиқ масалани ҳал этишда аҳамиятга молик. Тадқиқот натижасида аниқланган прессланадиган массадаги оптимал қолдиқ намлик прессланадиган массаларга керакли технологик хоссаларни бериш, керакли сифатга эга таблеткаларни олиш учун зарур ва ҳакоза.

**Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги:** ўтказилган тадқиқотлар натижалари “Мумифер” ва “Фераскофол” таблеткалари учун ишлаб чиқилган ВФМ ва лаборатория регламенти лойиҳаларига киритилди.

**Қўлланиш (фойдаланиш) соҳаси:** фармацевтика саноати, медицина.

## РЕЗЮМЕ

**диссертации Бекчанова Хамдама Кузиевича на тему: «Разработка таблетированной лекарственной формы антианемического действия на основе местного сырья и оценка её качества» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 - технология лекарств и организация фармацевтического дела**

**Ключевые слова:** «Мумифер», «Фераскофол», технологические свойства (характеристики), прессуемая масса, таблетки, качественные (физико-механические) показатели и биодоступность.

**Объекты исследования:** смеси субстанций «Мумифер» и «Фераскофол», а также одноименные прессуемые массы и таблетки, приготовленные из этих смесей.

**Цель работы:** разработка состава и технологии таблеток «Мумифер» и «Фераскофол», а также оценка их качественных и биофармацевтических показателей.

**Методы исследования:** метод математического планирования эксперимента, метод *in vivo*, метод *in vitro*, индукционно-связанный плазма масс-спектрометрический метод и др.

**Полученные результаты и их новизна:** впервые изучены технологические свойства смесей субстанций «Мумифер» и «Фераскофол», а также качественные показатели модельных таблеток, приготовленных из этих смесей. Разработаны научно обоснованные составы и технологии таблеток «Мумифер» и «Фераскофол». По результатам соответствующих исследований установлено оптимальное количество остаточной влажности в прессуемой массе. Впервые осуществлена оценка качественных и биофармацевтических показателей таблеток «Мумифер» и «Фераскофол». Изучена стабильность лекарственных веществ, содержащихся в таблетках.

**Практическая значимость:** результаты проведенных исследований необходимы для разработки проектов ВФС и лабораторного регламента на рекомендуемые таблетки. В частности, результаты изучения технологических свойств смесей субстанций «Мумифер» и «Фераскофол», а также качественных показателей модельных таблеток, приготовленных из этих смесей, являются значимыми при решении задачи, связанной с составом таблеток. Оптимальная остаточная влажность в прессуемой массе, установленная в результате исследования, необходимо для придания прессуемым массам необходимых технологических свойств, получения таблеток надлежащего качества и т.д.

**Степень внедрения и экономическая эффективность:** результаты проведенных исследований включены в проекты ВФС и лабораторного регламента, разработанные на таблетки «Мумифер» и «Фераскофол».

**Область применения:** фармацевтическая промышленность, медицина.

## RESUME

**Thesis of Khamdam Kuzievich Bekchanov on the scientific degree competition of the candidate of sciences in Pharmacy on speciality 15.00.01 – drug manufacturing technology and pharmacy organizing; subject: “Development on the base of local raw materials of tablet medicinal form with antianemic action and its quality evaluation”**

**Key words:** “Mumifer”, “Ferascofol”, technological properties (characteristics), tablet (compressing) mass, tablets, quality (physic-mechanical) parameters and bioavailability.

**Subjects of research:** mixtures of substances named “Mumifer” and “Ferascofol”, as well as tablet masses and tablets prepared from these mixtures and having the same names as mixtures.

**Purpose of work:** “Mumifer” and “Ferascofol” tablets composition and technology development (elaboration), as well as their quality and biopharmaceutical parameters evaluation.

**Methods of research:** method of mathematical planning the experiment, in vivo method, in vitro method, inductively coupled plasma mass-spectrometric method etc.

**The results obtained and their novelty:** Technological properties of mixtures of substances named “Mumifer” and “Ferascofol”, as well as quality parameters of model tablets prepared from these mixtures have been studied for the first time. Scientifically based compositions and technologies of “Mumifer” and “Ferascofol” tablets have been developed. On the base of appropriate researches results optimal amount of residual moisture in tablet mass has been established. “Mumifer” and “Ferascofol” tablets quality and biopharmaceutical parameters have been evaluated for the first time. The stability of active (medicinal) substances containing in tablets has been studied.

**Practical value:** the results of researches conducted are necessary for developing (elaborating) the projects of provisional (temporary) pharmacopoeial paper (article) and laboratory reglament for the recommended tablets. For instance the results of study of technological properties of substances mixtures named “Mumifer” and “Ferascofol” as well as quality parameters of model tablets prepared from these mixtures have a value in decision of matter (task) associated with tablets composition. Optimal residual moisture in tablet mass established as a result of a research is necessary for giving required technological properties to tablet masses and obtaining good quality tablets etc.

**Degree of embed and economic effectivity:** the results of researches conducted have been included into the projects of provisional (temporary) pharmacopoeial paper (article) and laboratory reglament developed (elaborated) for “Mumifer” and “Ferascofol” tablets.

**Field of application:** pharmaceutical industry, medicine.