

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

---

*Қўлёзма ҳуқуқида*

**УДК: 615.014:615.07:615.281.8**

**УМАРОВА Фируза Алишеровна**

**АНТИВИР ТАБЛЕТКАСИНИНГ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ЯРАТИШ ВА  
БИОСАМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ**

**15.00.01- дорилар технологияси ва фармация ишини ташкил қилиш**

**фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасини олиш учун  
тақдим этилган диссертация**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т И**

**Тошкент -2008**

Диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги  
Тошкент фармацевтика институтида бажарилган

**Илмий раҳбар:** фармацевтика фанлари доктори, профессор  
**Махмуджанова Комила Султановна**

**Расмий оппонентлар:** фармацевтика фанлари доктори, профессор  
Комилов Хусан Маъсудович  
фармацевтика фанлари номзоди,  
Назаров Эркин Ахмедович

**Етакчи ташкилот:** А.Султонов номидаги кимё фармацевтика  
илмий текшириш институти

Ҳимоя «\_\_\_» 2008 йилда \_\_\_\_\_ соатда Тошкент фармацевтика институти  
(100015, Тошкент, Ойбека проспекти 45) қошидаги Д.087.12.01  
Ихтисослашган илмий кенгаш залида бўлиб ўтади.

Диссертация иши билан Тошкент фармацевтика институтининг Ахборот  
ресурслари марказида танишиш мумкин.

Автореферат тарқатилган «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2008г.

**Д.087.12.01 – ихтисослашган кенгаш котиби,  
фармацевтика фанлари доктори, профессор**

**М.А. Тожиев**

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

**Мавзунинг долзарблиги.** Ўзбекистон аҳолисининг дори-дармонларга бўлган эҳтиёжини қондиришда янги биофаол моддаларни излаш ва улардан дори воситалари яратиш, ҳамда уларни тиббиёт амалиётига тадбиқ этиш фармациянинг энг муҳим вазифаларидан бўлиб ҳисобланади.

XXI аср вабоси бўлган ОИТС-орттирилган иммунитет танқислик синдроми одамнинг энг муҳим ҳаётий аъзоларини зарарлантирувчи, охири ўлим билан тугайдиган дахшатли касалликдир. Айнан шундай касалликни даволашда организмни иммунитетини оширувчи янги самарадор дори воситаларига нафақат Ўзбекистонда, балки бутун дунёда эҳтиёж жуда каттадир.

Ҳозирги кунда иммунитетни оширувчи доривор моддаларнинг жуда кўплаб янги гуруҳлари тавсия этилмоқда. Бундай биофаол моддалардан дори шакллари яратиш мобайнида унинг даволовчи хоссасини сақлаб қолиш ва биосамарадорлигини ошириш мақсадида қатор ёрдамчи моддалардан оқилона фойдаланиш ва технологиясини ишлаб чиқиш бугунги кун фармациясининг долзарб вазифаларидан бири бўлиб ҳисобланади.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Илмий адабиётларда таблетка дори тури технологиясига бағишланган умумий маълумотлар келтирилган. Аммо, таблетка машинасининг иш унумдорлигини ошириш мақсадида таблетка массасининг сочилувчанлик кўрсаткичини башорат қилиш ҳақида, сараланиш таркибини таблетка ташқи кўринишига таъсири ҳақида, кичик дозадаги таъсир қилувчи модда билан ёрдамчи моддалар иштирокида таблетка массасини тайёрлаш усуллари ҳақида маълумотлар деярли учрамайди. Диссертацияда келтирилган тадқиқотларида айнан шу муаммоларни ечишга ҳаракат қилинган бўлиб, “Антивир” таблеткасининг таркиби илмий асосда танланган, ҳамда унинг технологияси ишлаб чиқилган.

**Диссертация ишининг режадаги илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Тошкент фармацевтика институтининг илмий иш режасига мувофиқ (қайд номери 01910000740) «Антивир таблеткасининг технологиясини яратиш ва биосамарадорлигини баҳолаш» мавзуси бўйича бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади.** Вирусга қарши, иммуномодуловчи ва радиопротектор дори моддаси бўлган антивирдан қулай, самарадор таблетка дори шакли технологиясини яратиш диссертация ишининг асосий мақсади бўлиб ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг вазифалари.** Мақсадга етишиш учун қуйидаги вазифаларни ечиш керак бўлди:

- мавзуга оид адабиётлар таҳлилини ўтказиш;
- антивир субстанциясининг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш;
- антивир таблеткасининг таркибини танлаш;
- таблетка массасининг технологик хоссаларини ўрганиш;

- таблетка машинасининг иш унумдорлиги билан масса сочилувчанлик кўрсаткичи орасидаги боғлиқликни аниқлаш;
- таблетка технологиясини ишлаб чиқиш;
- таблетканинг сифатини баҳолаш;
- таблетканинг сифатини биосамадардорлик бўйича баҳолаш;
- таблетканинг сақланиш муддатини белгилаш;

**Тадқиқот предмети ва объекти.** Тадқиқот объекти сифатида МЧЖ «А.В.-Виоком» да синтез қилиб олинган янги «Антивир» (товар белгиси «Коглумет») доривор моддаси ва тиббиётда ишлатишга рухсат этилган қатор ёрдамчи моддалар ишлатилди. Тадқиқот предмети сифатида: антивир субстанциясини физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш; илмий асосда таблетка таркибини танлаш; таблетка массасининг технологик хоссаларини ўрганиш; таблетка машинасининг иш жараёнини ўрганиш; таблеткадаги антивир миқдорини аниқлаш усулларини ишлаб чиқиш; биосамадардорлигини ва сақлаш шароитларини ўрганиш белгилаб олинди.

**Тадқиқот усуллари.** Сараланиш таркиби ДФ нинг XI-нашрида келтирилган усул бўйича; сочилувчанлик ВП-12А асбобида; сочилувчан зичлик эса расмий ҳисобланган 545-АК-3 асбобида, тешигининг диаметри 25 мм, баландлиги 22,3 мм бўлган қолип ёрдамида; тахтакачланган ва зичланиш коэффициентлари адабиётларда келтирилган усуллар бўйича; қолдиқ намлик расмий усулда доимий оғирликни аниқлаш ёрдамида топилди. Таблеткалар кўл тахтакачлаш асбобида ва РТМ-12 таблетка машинасида олинди. Таблетка сифат кўрсаткичларини: ташқи кўриниши, ўртача оғирлиги ва ундан четланиши, баландлигининг диаметрига нисбати, ишқаланишга бўлган қаттиқлиги, парчаланиши XI-ДФ да келтирилган усуллар ёрдамида аниқланди. Таблеткаларнинг синишга бўлган қаттиқлиги профессор С.М. Маҳкамов томонидан таклиф этилган асбобда аниқланди. Антивир таблеткасининг миқдорий таҳлили СФ усулида; таблеткадаги таъсир қилувчи модданинг бир хилда тарқалганлигини ДФ нинг XI-нашрида келтирилган усул бўйича аниқланди. Таблеткадан таъсир қилувчи моддаларнинг ажралиб чиқиш тезлигини ДФ нинг XI-нашрида келтирилган «Айланувчи кажава» асбобида; таблеткаларнинг қадоқлаш учун тиббиётда ишлатишга рухсат этилган: бурама пластмасса қопқоқли (ОСТ 64-2-87-81) кўнғир рангли шиша идиш (ОСТ 64-2-71-80); полиэтилендан тайёрланган идиш (ОСТ 6-19-416-80); ЭП-73 навли поливинилхлоридли плёнка (ГОСТ 25250-88) ва лакланган алюминий заридан (ТШ 48-21-270-78) тайёрланган идишларда 30 дондан қадоқланди.

**Ҳимояга олиб чиқилаётган асосий ҳолатлар:**

- антивир субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш;
- таблетка таркибига тўлдирувчи, боғловчи ва бошқа ёрдамчи моддалар танлаш;
- таблетка массасининг сочилувчанлигини таблетка машинасининг иш унумдорлиги билан боғлиқлиги;
- таблеткада таъсир қилувчи модданинг бир хил тарқалишини таъминловчи технология;

- таблетка массасининг технологик хоссаларини ўрганиш;
- таблетканинг сифатини баҳолаш;
- таблетка биосамарадорлигини *in vitro* ва *in vivo* усулида аниқлаш;
- таблеткаларнинг сақлаш шароитини ўрганиш ва сақлаш муддатини белгилаш;

**Тадқиқот ишининг илмий янгилиги.** Биринчи марта тиббиётда вирусга қарши, иммуномодуловчи ва радиопротектор воситаси «Антивир» дори моддасидан таблетка дори шакли сифатида илмий асосланган таркиби танланди ва технологияси ишлаб чиқилди. Антивир таблетка таркибидаги таъсир этувчи модданинг бир хилда тарқалишини таъминлаш ва бошқа сифат кўрсаткичлари юқори даражада бўлиши учун қанд упаси, крахмал ва кальций стеарат каби ёрдамчи моддаларнинг оптимал миқдори тажриба йўли билан танланди. Таблетка машинасининг иш унумдорлиги билан масса сочилувчанлик кўрсаткичи орасидаги боғлиқлик ўрганилди. Илмий башорат ва тажрибага асосланган тадқиқотлар орқали таблеткаларнинг мўътадил шароитда сақланиш муддати белгиланди ва таблетканинг биосамарадорлигига *in vitro* ва *in vivo* усуллар ёрдамида баҳо берилди.

**Тадқиқотнинг илмий ва амалий аҳамияти.** «Антивир» субстанциясидан илмий асосланган таблетка дори тури технологияси ишлаб чиқилди. Таблетка олишда сараланиш таркибий қисмини меъёрий миқдори, ҳамда сочилувчанлик билан таблетка машинасининг ҳаракат тезлиги орасидаги боғланиш аниқланди, сараланиш таркибини таблетка ташқи кўринишига таъсири ўрганилди ҳамда, биринчи марта кичик дозадаги дори субстанциясининг таблеткада бир хилда тарқалишини таъминловчи технология ишлаб чиқилди. Юқорида келтирилган изланишлар натижасида ВФМ лойиҳаси тузилди.

**Натижалар тадбири.** «Антивир» таблеткаларининг таркиби ва яратилган технологияси С.К. Ислombeков номли «Ўзкимёфарм» ОАЖ нинг марказий лабораториясида ижобий синовдан ўтди. «Антивир» таблеткаларига тузилган ВФМ лойиҳаси ЎзР ССВ қошидаги ДВТТСНҚББ га клиник синовга рухсат олиш учун тақдим этилди ва вирусга қарши, иммуномодуловчи дори воситаси сифатида клиник синовдан ўтказишга рухсат этилди (31.01.2006 №1-сонли протокол). Ҳозирги кунда «Антивир» таблеткалари ЎзР клиникаларида синовдан ўтмоқда.

0,21 г дан бўлган «Антивир» таблеткалари учун тажриба регламенти лойиҳаси тузилди ҳамда Антивир таблеткасининг технологияси бўйича материаллар дори турлари технологияси кафедрасида ўқитиладиган электив курснинг «Радиофармацевтик препаратлар» мавзусидаги амалий машғулотлар учун услубий кўрсатма кўринишида тавсия этиди (12.09.2007й №2-сонли протокол).

**Ишнинг апробацияси.** Диссертация ишининг натижалари қуйидаги илмий анжуманларда кўрилди ва муҳокама этилди:

- Профессор М.А.Азизов таввалудининг 90 йиллигига бағишланган ёш олимлар конференциясида (Тошкен-2003).

- 5-м Славяно-Балтийском научном форуме “Гастроэнтерология Санкт-Петербурга” (Санкт-Петербург, 2003 г.);

- III съезде онкологов и радиологов СНГ (Минск, 2004 г.).

- Республиканской научной конференции студентов «Студенческая наука: вчера, сегодня, завтра», посвящённая 50-летию Западно-Казахстанской академии им. Марата Оспанова (Актобе, 2007 г.).

- Тошкент Фармацевтика институтининг 70-йиллигига бағишланган «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб-чиқариш интеграцияси» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари –Тошкент. -2007.

**Натижаларнинг эълон қилинганлиги.** Диссертация иши бўйича 2 та илмий мақола ва 5 та маърузалар тезислари чоп этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация иши 116 та саҳифадан иборат бўлиб, кириш қисми, 5 та боб, умумий хулосалар, саҳифа илова, ҳамда адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Адабиётлар рўйхати 136 та бўлиб шулардан 17 та чет эл адабиётлари, асосий натижалар 42 та жадваллар ва 5 та расмлар ёрдамида ёритилган. Илова қисмида эса расмий ҳужжатлар тақдим этилган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Диссертациянинг кириш қисмида:** мавзунинг долзарблиги, ишнинг мақсади ва вазифалари, илмий янгилиги, амалий аҳамияти, диссертация ишининг режадаги илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги, ҳимояга олиб чиқилган масалалар, ишнинг апробацияси ҳақида маълумотлар, чоп этилган илмий ишлар рўйхати ҳамда диссертациянинг тузилиши ва ҳажми берилган.

**I бобда** таблетка дори турининг ривожланиш тарихи, истиқболлари ва таблетка технологиясига доир муаммолар ҳақида адабиётлар таҳлили ўтказилган бўлиб, унда ҳозирги кунгача таблетка технологиясида эришилган ютуқлар ва баъзи муаммолар ҳақида фикр ва мулоҳазалар билдирилган. Ушбу бобда вирусга қарши, иммуномодуловчи ва радиопротектор таъсирли дори воситалари ҳақида адабиётлар шарҳи ўтказилган ҳамда ёрдамчи моддаларни дори моддасининг биосамардорлигига кўрсатадиган таъсири ҳақида маълумотлар келтирилган.

**II бобда** таҳлил усуллари ва объектлари, фойдаланилган ёрдамчи моддалар ҳамда, антивир дори моддасининг таснифи келтирилган. «Антивир» («Коглумет»)-[аква монозамещенный глутаминат-О,N метилметионинатсульфония хлорид- О,N гидроксо кобальта (III)]. Қўнғир – жигаранг рангли майда толқон бўлиб, аморф тузилишга, кучсиз гигроскопик хоссага ва ўзига хос хид ва шўр-нордон таъмга эга.

**Диссертациянинг III, IV ва V бобларида** антивир таблетка таркибини танлашга, технологиясини яратишга, таблетка сифатини баҳолашга, биосамардорлигини ва сақланиш муддатини аниқлашга бағишланган тадқиқотлар келтирилган.

**Илова** қисмида ЎЗР ССВ ҳузуридаги ДВТТСНҚББ га тақдим этилган «Антивир» таблеткалари учун тузилган ВФМ лойиҳасининг нусхаси,

тажриба регламенти лойиҳасининг нусхаси, далолатнома ва кўчирмалар тақдим этилган.

### Антивир таблетка таркибини танлаш ва технологиясини яратиш

Антивир таблетка таркибига ёрдамчи моддалар танлашда субстанциянинг хоссаларини ҳам инобатга олиш керак бўлди. Шунинг учун антивир субстанциясининг физик-кимёвий ва технологик хоссалари аниқланди (1-жадвал).

1-жадвал

#### Антивир субстанциясининг технологик хоссалари

Сараланиш таркиби, мкм %	Сочилувчанлик, $10^{-3}$ кг/с	Сочилма зичлик, кг/м <sup>3</sup>	Зичланиш кўрсаткичи	Тахтакачланиш кўрсаткичи	Тахтакачланиш, Н	Намлик, %
-2000 +1000; 5,10	1,2*10 <sup>-3</sup>	360,2	2,0	0,14	60,0	7,0
-1000 +500; 35,50						
-500 +310; 40,0						
-310 +160; 12,50						
-160; 6,90						

Антивир моддаси кристалл тузилишга эга бўлмаган аморф модда бўлиб, сараланиш таркиби аниқланганда унинг -2000 мкм, + 160 мкм даги ораликда таркибий қисми 93,1% ни ташкил этганлиги аниқланди. Бунга биноан моддани 160 мкм катталиқда майдалаш таклиф этилди. Антивирнинг тахтакачланиши (60,0 Н) га тенг бўлганлигига қарамай, унинг сочилма зичлиги (360,2 кг/м<sup>3</sup>) ва сочилувчанлиги (1,2\*10<sup>-3</sup> кг/с) қониқарли бўлмаганлиги учун таблетка таркибига боғловчи, тўлдирувчи ва сирпантирувчи моддалар қўшиш кераклиги маълум бўлди. Тадқиқот давомида таблетка таркибига тўлдирувчи модда танлаш энг муҳим босқичлардан бўлиб ҳисобланади, чунки антивирнинг даволовчи дозаси 0,005 г. Тўлдирувчи модда сифатида крахмал, қанд упаси, МКЦ ва кальций карбонат иштирокида таблетка массалари тайёрланиб, намуна таблеткалар олинди. Турли хил тўлдирувчи моддалар билан олинган таблеткаларни тўғридан-тўғри тахтакачланганида мустаҳкамлиги қониқарли бўлмаганлиги туфайли нам дондорлаш усулидан фойдаланишга тўғри келди. Бунинг учун боғловчи модда сифатида сув ва турли хил фоизли крахмал шилимшиғидан фойдаланилиб таблеткалар олинди. Бунда олинган таблеткаларнинг ташқи кўриниши ва қаттиқлиги бўйича баҳоланди ва таблетканинг ўртача оғирлигини Гандель усули бўйича 0,21г қилиб белгиланди. Парчаловчи модда сифатида 10% крахмалдан фойдаланилганда таблетканинг сувда парчаланиш муддати (15 дақиқа) ДФ–ХІ талабига жавоб берди. Сирпантирувчи модда сифатида ДФ нинг ХІ–нашрида рухсат берилган кальций стеаратдан 1% миқдорда фойдаланилди.

Нам дондорлаш усулида тайёрланган массалардан намуна таблеткалар олинди (2-жадвал).

**Турли тўлдирувчи, боғловчи моддалар ва тахтакачлаш усулларининг  
таблетканинг сифат кўрсаткичларига таъсири**

Тўлдирувчи модда	Тўғридан-тўғри тахтакачлаш		Боғловчи модда	Нам дондорлаш усули билан тахтакачлаш			
	Қаттиклиги, Н	Диаметрининг баландликка мутаносиблиги, %		Қаттиклиги, Н			
				Кальций карбонат	МКЦ	Қанд упаси	Крахмал
Кальций карбонат	20,0	11,0	Тозаланган сув	40,0	55,0	55,0	50,0
МКЦ	30,0	11,0	2% крахмал шилимиши	45,0	55,0	55,0	55,0
Қанд упаси	25,0	11,0	5% крахмал шилимиши	48,0	65,0	65,0	58,0
Крахмал	15,0	11,0	10% крахмал шилимиши	50,0	70,0	68,0	60,0

Шундай қилиб, илмий асосда танланган антивир таблеткасининг икки хил таркиби таклиф қилинди:

***I – таркиб***

Антивир – 0,005 г

МКЦ – 0,1829 г

Крахмал – 0,02г

Кальций стеарат – 0, 0021г

Ўртача оғирлиги – 0,21г

***II – таркиб***

Антивир – 0,005 г

Қанд – 0,1829г

Крахмал – 0,02г

Кальций стеарат – 0, 0021г

Ўртача оғирлиги – 0,21г

Танлаб олинган таркиблар бўйича таблетка массалари тайёрланди ва массаларнинг технологик хоссалари ўрганилди (3-жадвал).

**Таблетка массаларининг технологик хоссалари**

№ таркиб	Сараланиш таркиби, мкм, %	Сочилма зичлик, кг/м <sup>3</sup>	Сочилув- чанлик, кг/с, 10 <sup>-3</sup>	Зичланиш кўрсат- кичи	Тахта- качланиш кўрсат- кичи	Тахтакач- ланиши, Н	Нам- лик, %
I	-1000 +500;	729,5	7,20	1,8	0,10	65,0	4,0
	31,70						
	-500 +310;						
	45,05						
II	-310 +160;	768,8	5,0	2,2	0,12	60,0	1,0
	20,15						
	-160;						
	3,10						
I	-1000 +500;	768,8	5,0	2,2	0,12	60,0	1,0
	27,24						
	-500 +310;						
	37,24						
II	-310 +160;	768,8	5,0	2,2	0,12	60,0	1,0
	25,02						
	-160;						
	10,50						

**Таблетка ташқи кўринишига сараланиш таркибини кўрсатган таъсирини аниқлаш.**

Таблетка ташқи кўринишидаги бир хиллик таркибида рангли ёки рангсиз моддалар мавжудлиги билан боғлиқ бўлади. Аммо аслида эса бир хил рангли моддалардан ташкил топган таркибда ҳам бир хиллик кузатилмайди. Бир хил рангга эришишнинг йўли ёрдамчи моддаларни массани намлашдан олдин массага қўшиш, ҳамда сараланиш таркибий қисмида -310 мкм ли қисмининг миқдорини аниқлаш керак бўлади. Масса таркибий қисмида -310мкм ли фракцияни миқдори қанча бўлишини аниқлаш мақсадида қуйидаги тажриба олиб борилди: икки хил таркибли таблетка массалари юқорида келтирилган усул бўйича намланди ва нам массаларни донадорлаб курилди. Қуриган массанинг бир қисми тешикчаларининг диаметри 1000 мкм бўлган ва иккинчи қисми 500 мкм бўлган элакдан ўтказилди. Қуриган массаларни сараланиш таркиби аниқланди. Икки хил сараланиш таркибли массалардан таблеткалар олинди ва уларнинг юзасидаги бир хиллик кузатилди (4-жадвал).

4-жадвал

**Сараланиш таркибининг таблетка ташқи кўринишига кўрсатган таъсири**

I-таркиб				II-таркиб			
Сараланиш таркиби, мкм, %				Сараланиш таркиби, мкм, %			
-1000 +500	-500 +310	-310 +160	-160	-1000 +500	-500 +310	-310 +160	-160
31,70	45,05	20,15	3,10	24,25	37,24	25,02	10,50
Таблетка кулранг рангли, қирралари бутун ва текис, юзасида аниқ кўзга ташланувчи доғлар мавжуд				Таблетка кулранг рангли, қирралари бутун ва текис, билинар-билинемас доғлар мавжуд			
-500 +310	-310 +160	-160		-500 +310	-310 +160	-160	
19,83	70,15	10,02		20,20	75,85	3,95	
Таблетка кулранг рангли, қирралари бутун ва текис, юзасида нисбатан кам майда доғлар мавжуд				Таблетка кулранг рангли, қирралари бутун ва текис, юзасида билинар-билинемас майда доғлар мавжуд			

4-жадвалда келтирилган тажриба натижаларига кўра, сараланиш таркибида -310 +160 мкм қисмининг ортиши, ҳамда -1000 мкм +500 мкм қисмининг камайиши таблетка ташқи кўринишининг яхшиланишига олиб келди. Шунга биноан нам массани тешикчаларининг диаметри 1000 мкм ли элакдан, қуриган массани 500 мкм ли элакдан ўтказиш тавсия этилади.

**Масса сочилувчанлигини таблетка машинасининг ҳаракат тезлиги билан боғлиқлигини аниқлаш.**

Масса сочилувчанлиги тўғрисида аниқ бир чекланма йўқ. Шу сабабли таблетка технологиясига бағишланган мақолаларда ҳар хил катталиқдаги сочилувчанлик келтирилади ва уни ижобий деб баҳоланади.

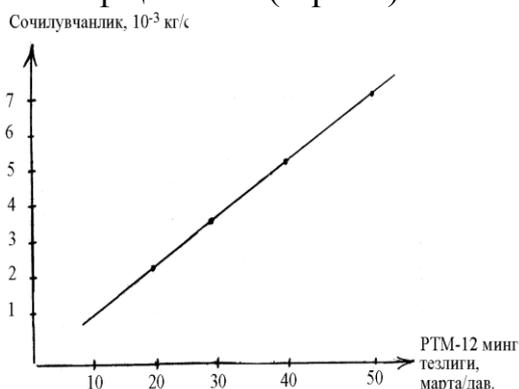
Биз бу соҳада қуйидаги тажриба натижаларини келтирамиз. Бунда таблетка массасининг сочилувчанлигига қараб, таблетка машинасининг тезлигини танлаш мумкин бўлади. Ҳар бир таблетка учун 0,25; 0,17; 0,13 ва 0,10 сония вақт сарфланади. Таблетка олишда тахтакачлаш жараёни уч босқичдан: қолипни тўлдириш, тахтакачлаш ва таблеткани қолипдан итариб чиқаришдан иборат эканлигини инобатга олинса, матрица каналини тўлдириш учун  $0,25:3=0,08$ ;  $0,17:3=0,06$ ;  $0,13:3=0,04$  ва  $0,10:3=0,03$  сония вақт сарфланади. Демак, бу ҳолда бизнинг мисолимиздаги 0,21г ли таблетка массасининг сочилувчанлиги қуйидаги жадвалда келтирилган катталиқга эга бўлади 5-жадвал.

5-жадвал

### Масса сочилувчанлигини РТМ-12 ишлаш тезлигига муносабати

РТМ-12 машинасининг тезлиги, айл/дақ.	Таблетка массасининг технологик хоссалари		Таблетка ўрғача оғирлиги, г	Битта таблетка учун кетган вақт, сония	Назоратдаги сочилувчанлик $10^{-3}$ кг/с
	Сочилувчанлик, $10^{-3}$ кг/с	Сочилма зичлик, кг/м <sup>3</sup>			
20	5,0	768,8	0,21	0,25	2,6
30	5,0	768,8	0,21	0,17	3,5
40	5,0	768,8	0,21	0,13	5,3
50	5,0	768,8	0,21	0,10	7,0

6-жадвалдан маълум бўлишича кўрсатилган сочилувчанлик ва сочилма зичликга эга бўлган таблетка массаси РТМ-12 ҳамма ҳаракат тезлигига мос келади. Машина тезлигини ошириш эса сифатли таблетка олиш имкониятини бермайди. Бундай ҳолатда масса сочилувчанлигини оширишга тўғри келади. Амалда бундай чекланмадан фойдаланиш мақсадида қуйидаги чизмани таклиф қиламиз (1-расм).



### 1-расм. Сочилувчанликни РТМ-12 машинасининг ҳаракат тезлигига боғлиқлик чизмаси

1-расмда келтирилган чизмадан кўриниб турибдики, таблетка машинасининг тезлиги ўзгариши ўз навбатида масса сочилувчанлигининг

ортишини тақозо этади. Бундай ҳолларда ҳар хил таблетка массаси учун юқорида келтирилган ҳисоблаш билан масса сочилувчанлигини, ҳамда машина тезлигини олдиндан аниқлаш мумкин бўлади. 1-расм ва 5-жадвалда келтирилган тажриба натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, бу чекланма асосида таблетка тайёрлашда кузатиладиган нохуш ҳолатларни олдиндан аниқлаш имконияти яратилади. Айниқса, таблетка массасининг сочилувчанлигини ва машина тезлигини танлаш ҳамда қўшимча чоратадбирлар кўриш кераклигини башорат қилиш мумкин бўлади (6-жадвал).

6-жадвал

#### Таблетка оғирлигининг ўзгаришини сочилувчанликка боғлиқлиги

№	Таблетка массаси, г	Таблетка машинасининг тезлиги, марта/дақ				Сочилувчанлик, 10 <sup>-3</sup> кг/с			
		20	30	40	50	1,25	1,7	2,5	303
1	0,1	20	30	40	50	1,25	1,7	2,5	303
2	0,2	20	30	40	50	2,5	3,3	5,0	6,7
3	0,3	20	30	40	50	3,7	5,0	7,5	10,0
4	0,4	20	30	40	50	5,0	6,7	10,0	13,3
5	0,5	20	30	40	50	6,3	8,3	12,5	16,7
6	0,6	20	30	40	50	7,5	10,0	15,0	20,0

#### Антивир таблеткаси технологиясини яратиш.

Таблетка массаси қуйидагича тайёрланади: тешикча диаметри 160 мкм бўлган элакдан МКЦ, қанд упаси ва антивир субстанцияси ўтказилди. Таблеткада таъсир қилувчи модданинг бир хилда тарқалишини таъминлаш мақсадида тўлдирувчи моддаларни аниқ 10 қисмга бўлиб тортиб олинди. Субстанция ҳам тенг 10 га бўлиб тортилди. Сўнгра ҳар бир бўлак тўлдирувчи модда билан субстанция алоҳида-алоҳида ўзаро яхшилаб аралаштирилди. Алоҳида-алоҳида тайёрланган 10 та бўлакдан иборат бўлган массалар бирлаштирилиб, олдиндан тайёрлаб қўйилган 5% ли крахмал шилимшиғи билан намланди. Бунда 1-таркибли 100 г массага 7,0 г 5% ли крахмал шилимшиғи 2-таркибга 10,0 г 5% ли крахмал шилимшиғи сарфланди. Нам масса тешикчасининг диаметри 1000 мкм бўлган элакдан ўтказилди. Сўнгра қуриштириш шкафида 30-40°С га қўйиб қурилди ва қуриган масса тешикча диаметри 500 мкм бўлган элакдан ўтказилди. Олдиндан эланган крахмал ва кальций стеаратни тешикчасининг диаметри 160 мкм бўлган элакдан ўтказилди ва аралаштирилди.

#### Массада антивирнинг бир хил тарқалганлигини аниқлаш.

Технологик жараёнларни олиб боришда аввал тўлдирувчи модда ва субстанцияни 10 та бўлакка бўлиш, сўнгра уларни алоҳида-алоҳида ўзаро яхшилаб аралаштириш босқичи бежиз тавсия қилинмаган. Бунда айнан шу қўшимча босқични тўғри эканлигини аниқлашга бағишланган тажриба натижалари келтирилган. Бунинг учун тайёрланган таблетка массасининг 5 та жойидан (массанинг юқори, ўрта, пастки ва икки ёнидан) намуна олиб (таблетка ўртача оғирлигига тенг -0,21 г), таркибидаги антивир миқдори антивир таблеткаси учун қўлланилган СФ усули бўйича аниқланди. Бунинг

учун антивир таблеткасининг миқдорий тахлил усулидан фойдаланилди (7-жадвал). 7-жадвалда келтирилган аниқлаш натижаларига кўра, таблетка массасини тайёрлашда тўлдирувчи модда ва таъсир қилувчи моддани биз таклиф этган ўзига хос усулда аралаштириш натижасида антивирни массада бир хил тарқалишига муваффақ бўлинди деб ҳисоблаш мумкин бўлади. Чунки ДФ нинг XI-нашри талабига биноан бир хил тарқалганликка  $\pm 15\%$  чекланма берилади. Антивир таблеткаларидаги оғиш чекланмадан ташқарига чиқмаган.

7-жадвал

### Массада антивирнинг бир хил тарқалганлигини аниқлаш натижалари

Намуна олинган жой	I – таркиб			II – таркиб		
	Аниқ тортма, г	Антивир миқдори, г	Бир хил тарқалганлиги, %	Аниқ тортма, г	Антивир миқдори, г	Бир хил тарқалганлиги, %
юқори	0,2101	0,0049	-5,0	0,2101	0,0052	-4,0
ўрта	0,2102	0,0050	+5,0	0,2109	0,0054	+8,0
пастки	0,2101	0,0047	-6,0	0,2102	0,0046	-8,0
чап ёни	0,2105	0,0053	+6,0	0,2099	0,0047	-6,0
ўнг ёни	0,2110	0,0052	+4,0	0,2098	0,0049	-5,0

### Антивир таблеткасининг сифатини баҳолаш.

Антивир таблеткаларни РТМ-12 таблетка машинасида олинди. Тахтакачланиш жараёни енгил ва юмшоқ ўтди. Қолипларга ёпишиш ҳодисаси кузатилмади. Олинган таблеткаларнинг сифат кўрсаткичлари аниқланди.

8-жадвал

### Антивир таблеткаларининг сифат кўрсаткичлари

№	Сифат кўрсаткичлари	I – таркиб	II – таркиб
1	Ташқи кўриниши	кулранг рангли, қирралари текис, ўзига хос ҳидли, билинар-билинемас майда доғлар мавжуд	кулранг рангли, қирралари текис, ўзига хос ҳидли, билинар-билинемас майда доғлар мавжуд
2	Таблетка баландлигини диаметрига мутаносиблиги, %	35,0	36,2
3	Ўртача оғирлигидан оғиш фарқи, %	0,211г -0,4% +8,05%	0,209г -0,47% +8,13%
4	Парчаланиши, дақ.	5-6	4-5
5	Ишқаланишга бўлган қаттиклиги, %	99,55	99,10
6	Таъсир тувчи модданинг бир хил тарқалганлиги, %	0,00494 -0,80% +3,23%	0,00489 -0,20% +4,29%
7	Синишга бўлган қаттиклиги, Н	65,0	60,0
8	Миқдори, г	0,00490	0,00484

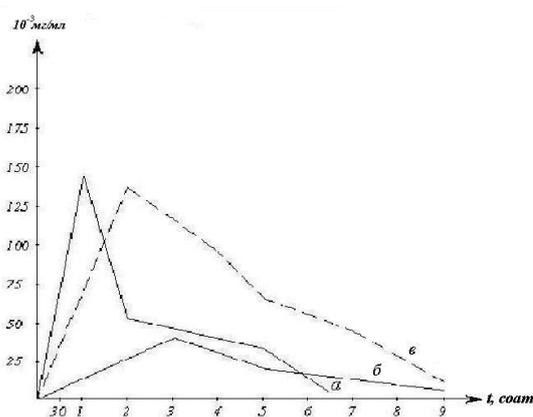
8-жадвалда келтирилган тажриба натижаларига биноан икки хил таркиб асосида тайёрланган антивир таблеткаларининг барча кўрсаткичлар бўйича ДФ нинг XI-нашри талабларига тўлиқ жавоб беради, лекин икки хил таркибдаги таблеткаларнинг биоэквивалентлиги тенг бўлган тақдирдагина, уларни ишлаб чиқаришга тавсия этиш мумкин бўлади.

#### **Антивир таблеткасининг биосамарадорлигини аниқлаш.**

Антивир таблеткасининг биосамарадорлигига *in vitro* ва *in vivo* усуллар бўйича баҳо берилди.

Бунинг учун таблеткани биосамарадорлиги *in vivo* бўйича аниқлаш усули ишлаб чиқилди. Бунда таблеткадан қонга сўрилиб ўтган антивир миқдорини аниқлашда яратилган миқдорий таҳлил усулидан фойдаланиб бўлмади. Чунки антивир организмда метаболитларга парчаланиб кетганлиги туфайли, 223 нм тўлқин узунликда унинг максимал нур ютиш чўққиси бўлмади. Шунинг учун қондаги антивирнинг миқдорини кобальт бўйича атом-абсорбция усулида «НІТАСНІ Z 8000» спектрофотометрида аниқланди.

Олинган тажриба натижалари бўйича фармакокинетик эгри чизик чизилди (4-расм).



- а – субстанция
- б – I таркибли таблеткалар
- в – II таркибли таблеткалар

#### **2-расм. Антивир таблеткалари ва субстанциясининг қонга сўрилиш фармакокинетик эгри чизиги**

2-расмда берилган фармакокинетик эгри чизикқа қараганда, тўлдирувчи модда сифатида қандан фойдаланиб тайёрланган таблеткадан антивирнинг қонга 2 соатда энг юқори миқдори  $C_{\max}=137 \cdot 10^{-3}$  мг/мл сўрилиб ўтган. Таркибида МКЦ бўлган таблеткадан антивирнинг сўрилиб ўтиши қизиқарли ҳолат кўринишида намоён бўлди, яъни антивирининг дастлабки 1-2 соат давомида қонга сўрилиши жуда ҳам кам бўлди ва унинг қондаги максимал миқдорини  $C_{\max}=45 \cdot 10^{-3}$  мг/мл фақат 3 соатдан сўнг кузатиш мумкин бўлди. Олинган натижаларга биноан 2-таркиб бўйича олинган антивир таблеткаси терапевтик ноэквивалент эканлиги аниқланди. Кейинги тадқиқотларда биосамарадорлик даражасини аниқлаш мақсадида антивир таблеткалари ва субстанциясининг қонга сўрилиш фармакокинетик эгри чизик тагидаги юзалари ҳисобланди. МКЦ ва қанд билан тайёрланган антивир таблеткаларининг, ҳамда антивир субстанциясининг фармакокинетик эгри

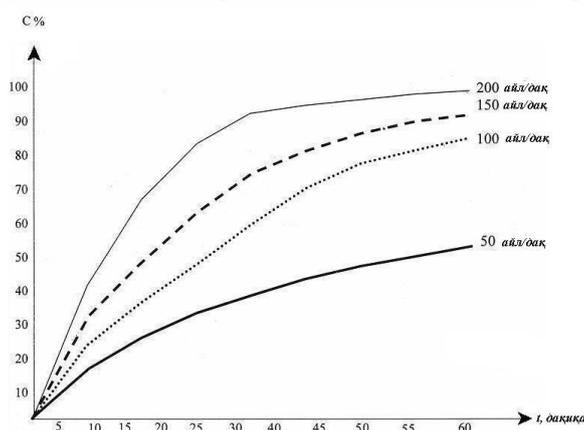
чизик остидаги юзалари мос равишда  $S_1=634,8 \cdot 10^{-3}$  мг/мл\*соат,  $S_2 = 198,8 \cdot 10^{-3}$  мг/мл\*соат,  $S_3 = 330,1 \cdot 10^{-3}$  мг/мл\*соатга тенг бўлди.

Шундай қилиб, қанд билан тайёрланган таблетканинг БСД 92 % га, МКЦ билан тайёрланган таблетканинг БСД 60 % га тенг бўлди. Таъсир қилувчи моддалар бир хил миқдорда бўлиб, икки хил таркибли таблеткаларнинг бундай терапевтик ноэквивалент бўлишига сабаб, бизнинг фикримизча, тўлдирувчи сифатида таблетка таркибига кирган МКЦ нинг аввал биосуяқликда бўкиб, сўнгра эриши, ҳамда қонга сўрилиши бўлса керак. Бунда антивирнинг қонга сўрилишига МКЦ нинг тўсқинлик қилиши 3-расмдаги эгри чизикдан ҳам кўриниб турибди. Ўтказилган тажриба натижаларига биноан қанд асосида тайёрланган таблеткалар танлаб олинди.

Маълумки, *in vivo* тажрибаларини ўтказиш катта маблағ, керакли шарт-шароит, асбоб-ускуналар ва узоқ вақт талаб қилади. Шу сабабли назоратни фақат *in vitro* орқали олиб бориш мақсадида, *in vitro* ва *in vivo* тажрибалари орасидаги боғлиқликни аниқлаш зарур. Агарда улар орасида тўғри боғланиш (корреляция) бўлса, у ҳолда *in vivo* тажрибалари ўрнига *in vitro* усули билан биосамарадорликни назорат қилиш мумкин бўлади.

Антивир таблеткасининг биосамарадорлигини аниқлаш *in vitro* усулида “Айланувчи кажава” асбобида (ДФ-ХІ) олиб борилди. Бунинг учун *in vitro* усулида унинг эришини ХІ-ДФ да келтирилган “Айланувчи кажава” асбобида аниқланди. Эритувчи сифатида 500 мл тозаланган сув олинди. Таблеткаларни 60 дақиқа давомида ҳар 10 дақиқада 50 мл дан намуна олинди ва таблеткадан ажралиб чиққан антивир миқдорини СФ да 223 нм тўлқин узунлиқда девор қалинлиги 10 мм бўлган кюветада аниқланди.

Олинган тажриба натижалари бўйича таблеткадан антивирни эриш кинетикасининг эгри чизиғи чизилди (3-расм).



### 3-расм. Ҳар хил тезликда таблеткадан антивирни ажралиб чиқиш эгри чизиғи

3-расмда келтирилган тажриба натижаларидан кўриниб турибдики, таблетканинг эриши ҳар хил тезликда турлича бўлган. Кажаванинг тезлиги 50 айл/дақ. бўлганида ДФ ХІ-нашри талаб чегараси оралиғида бўлмаган (48,2%). Қолган тезликларда таблеткадаги антивирнинг эриши 45 дақиқада 75% дан кўп миқдорни ташкил этган.

Илмий асосда энг мўътадил тезликни танлаб олиш мақсадида барча натижаларни антилогарифм бўйича ишлов берилди. Олинган натижалар асосида антилогарифм эгри чизиғи чизилди ва тўғри чизиқга тушган тезлик бу кажаванинг айланиши дақиқасига 100 марта бўлганида бўлиб, антивир таблеткасининг эришини шу тезликда олиб бориш мақсадга мувофиқ эканлиги исботланди. Ҳисоблаш натижаларига кўра *in vitro* ва *in vivo* тажрибалари орасидаги корреляция боғланиш  $r^*=0,82$  га тенг бўлди. Шунга биноан таблеткаларнинг биосамарадорлигини *in vitro* усули билан баҳолаш мумкин деб тавсия қилинди.

### **Сақланиш муддатини белгилаш.**

Таблеткаларнинг сақланиш муддатини табиий ва «Тезлаштирилган» усуллар бўйича белгиланди. Бунда табиий шароитдаги ҳароратни ва атмосфера ҳавосининг нисбий намлигини таблетка сифатига кўрсатган таъсири ўрганилди. Мунтазам равишда текширилаётган таблеткаларнинг ташқи кўриниши, қаттиқлиги, эриши, парчаланишидаги ўзгаришлар, ўртача оғирлиги, таблеткадаги таъсир қилувчи моддалар миқдори ҳамда бир хил тарқалганлиги аниқланди.

Олинган тажриба натижаларига биноан, икки хил усулда сақланган таблеткалар ўз сифат кўрсаткичларини жиҳоз туридан қатъий назар ўзгартирмаганлигига асосланиб, МТХ лар тузишда таблеткаларнинг сақланиш муддатини уч йил деб белгиланди.

## **УМУМИЙ ХУЛОСАЛАР**

1. Антивир субстанциясининг технологик хоссаларини ҳамда ёрдамчи моддаларнинг таблетка сифатига кўрсатган таъсирини ўрганиш натижалари асосида таблетка таркиби илмий асосда танланди ва таблетка технологияси ишлаб чиқилди. Бунда назарий ва тажрибавий йўл билан таблетка массасининг технологик параметрлари: намлиги (1,0%), сочилма зичлиги ( $768,8 \cdot 10^{-3}$  кг/м<sup>3</sup>), сочилувчанлиги ( $5,0 \cdot 10^{-3}$  кг/с), сараланиш таркиби (-310 мкм да 75,85%), тахтакачланиш босими (120 мПа), таблетка шакли (цилиндрсимон), ўлчами ( $d=8$  мм, ўртача оғирлиги 0,21) асосланди.

2. Рангли моддалардан таблетка олишда сараланиш таркибий қисмини меъёрий миқдори, ҳамда сочилувчанлик билан таблетка машинасининг ҳаракат тезлиги орасидаги боғланиш аниқланди. Ушбу боғлиқликни эгри чизиғи кўринишида фойдаланиш учун таклиф этилди. Ушбу чекланмалар асосида таблетканинг сифатини олдиндан башорат қилиш имконияти яратилди.

3. Таблеткадан антивирнинг ажралиб чиқишини «Айланувчи кажава» асбобида аниқланди ва кажаванинг мўътадил тезлиги антилогарифм чизиғига биноан 100 айл/дақ. бўлганлиги аниқланди. Сувли муҳитга ажралиб чиққан антивирни миқдори 45 дақиқа ичида 84,10% ни ташкил этди ва ДФ XI-нашри талабига жавоб берди.

4. Таблетканинг биосамарадорлигини *in vivo* усулида ва қонга сўрилган антивир миқдори атом-адсорбцион усулида аниқлаб, *in vitro* тажрибалари билан ўзаро корреляцияли боғлиқлик ( $r=0,82$ ) мавжудлиги аниқланди.

Тўлдирувчи модда сифатида қанд ва МКЦ билан тайёрланган таблеткаларнинг БСД субстанцияга нисбатан ўрганилганида, у 92% ва 60% га (мос равишда) тенг эканлиги топилди. Бунга асосланиб, антивир таблеткаларига қандни тўлдирувчи модда сифатида танлаб олинди.

5. Таблеткаларни сақланиш шароитини Табиий ва «Тезлаштирилган» усулларда уч хил жиҳозларга қадоқлаб ўрганиш натижаларига асосланиб, сақланиш муддатини уч йил деб белгиланди.

6. Олиб борилган тажриба натижаларига асосланиб «Антивир» таблеткаси учун тузилган ВФМ лойиҳаси ЎзР ССВ ҳузуридаги ДВТТСНҚББ га топширилди ва Фармакология қўмитаси рухсати билан у ҳозирги кунда клиник синовга рухсат этилди. ЎзР ССВ тиббий илмий кенгаши биоэтика қўмитасининг қарорига биноан (31.01.2006 й №1-сонли қарори) таблеткалар ЎзР ССВ қошидаги дерматология ва венерология Илмий текшириш институтида ва Марказий шаҳар сурункали инфекция-соматик патология реабилитациясида клиник синовларни ўтказиш тавсия этилди.

7. Антивир таблеткаси учун ишлаб чиқилган технология жараёнлари, миқдорий таҳлил усуллари С.И. Исламбеков номли «Ўзкимёфарм» ОАЖ да ижобий синовдан ўтди ҳамда 0,21 г дан бўлган «Антивир» таблеткалари учун тажриба реламенти лойиҳаси тузилди. «Антивир» таблеткасининг технологияси дори турлари технологияси кафедрасида ўқитиладиган электив курснинг «Радиофармацевтик препаратлар» мавзусидаги амалий машғулотлар учун (12.09.2007й №2-сонли протокол) услубий кўрсатма кўринишида тавсия этилган.

### **ЧОП ЭТИЛГАН ИЛМИЙ ИШЛАР РЎЙХАТИ**

1. Антивир таблетка технологияси/Умарова Ф.А., Махмуджанова К.С., Мубарова Х.А., Акбаров А.Б./Профессор М.А.Азизов таваллудининг 90 йиллигига бағишланган “Биофаол моддалар олиниши, таҳлили ва кўлланилиши” мавзусидаги илмий анжуман маърузалар тўплами. - Тошкент, 2003. –Б. 117.

2. Махмуджанова К.С., Умарова Ф.А. Антивир таблетка технологиясига илмий асосда ёндошишдаги баъзи муаммолар//Фармацевтика журнали. – Тошкент, 2004. -№ 2. –Б. 59-61.

3.Махмуджанова К.С., Умарова Ф.А., Куртов Ф. Новое радиопротекторное средство// III съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда. Ч. II. –Минск, 2004. – С. 340.

4. Новый антивирусный препарат “Антивир” в таблетках/Махмуджанова К.С., Умарова Ф.А., Акбаров А.Б., Мубарова Х.А./Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. –СПБ, 2003.-№ 2-3.-С.103-104.

5.Махмуджанова К.С., Умарова Ф.А. Антивир таблеткасининг биосамарадорлигини баҳолаш//Фармацевтика журнали. –Тошкент, 2005. -№3. – Б. 50-53.

6. Умарова Ф.А. Технология нового иммуномодулятора «Коглумета» в форме таблеток//Сборник тезисов Республиканской научной конференции студентов «Студенческая наука: вчера, сегодня, завтра», посвященной 50-

летию Западно-Казахстанской Государственной медицинской академии имени Марата Оспанова. –Ақтобе, 2007. –С.26-27.

7.Махмуджанова К.С., Умарова Ф.А. Коглумет (Антивир) таблеткасининг сифатига тўлдирувчи моддаларнинг таъсири//Тошкент фармацевтика институтининг 70-йиллигига бағишланган «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб-чиқариш интеграцияси» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари. –Тошкент, -2007. –Б.250-251.

## РЕЗЮМЕ

**диссертации Умаровой Ф.А. на тему “Разработка технологии таблеток антивира и оценка их биодоступности” на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела**

**Ключевые слова:** фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, прессуемость, коэффициент уплотнения, таблеточная машина, остаточная влажность, давление прессования, распадаемость, растворимость, прочность, биодоступность, площадь под фармакокинетической кривой, степень биодоступности, условия хранения, вид упаковки.

**Объекты исследования:** субстанция «Антивир» (Коглумет)– координационное соединение кобальта (III) с глутаминовой кислотой и метилметионин сульфония хлорида; вспомогательные вещества, разрешённые к использованию в медицине; таблетки антивир; кролики.

**Цель работы:** разработка технологии эффективной и удобной таблетированной лекарственной формы из противовирусного, иммуномодулирующего и радиопротекторного лекарственного вещества «Антивир».

**Методы исследования:** физико-химические и технологические методы исследования субстанций (определение фракционного состава, сыпучести, насыпной плотности, прессуемости, коэффициента уплотнения, остаточной влажности, средней массы и отклонения от нее, соотношения высоты таблеток к диаметру, прочности на истирание и излом) а также внешний вид. Количественное содержание антивира в таблетках определяли СФ методом; однородность дозирования и растворимость таблеток определяли согласно методу ГФ-ХІ; таблетки расфасовывали в упаковки, разрешённые для использования в медицинской практике.

**Полученные результаты и их новизна :** впервые на основе изучения технологических свойств противовирусного, иммуномодулирующего и радиопротекторного препарата Антивира подобран научно обоснованный состав таблеток. На основе изучения сыпучести прессуемой массы и производительности работы таблеточной машины была построена кривая взаимосвязи, позволяющая оптимизировать технологические показатели таблеток. Разработанная технология таблеток успешно апробирована в

промышленных условиях. Биодоступность таблеток оценивали биофармацевтическими методами. Определены сроки хранения и виды упаковок таблеток.

**Практическая значимость результатов исследования:** разработаны научно обоснованные составы и технология таблеток нового лекарственного вещества «Антивир». Был разработан проект ВФС на таблетки антивира, на сегодняшний день таблетки проходят клинические испытания в качестве противовирусного и иммуномодулирующего средства.

**Степень внедрения и экономическая эффективность:** на таблетки «Антивир» разработана соответствующая НТД и представлена в ГУККЛС и МТ МЗ РУз для получения разрешения на медицинское применение. В настоящее время таблетки успешно прошли экспертизу (протокол №1 от 31.12.2006г.), и проходят клинические испытания в Научно-исследовательском институте дерматологии и венерологии МЗ РУз и Городском центре реабилитации хронических и инфекционно-соматических патологий.

Разработанная технология таблеток «Антивир» 0,21 г внедрена в учебный процесс кафедры ТЛФ ТашФарми (протокол №2 от 12.09.2007 г.), также составлен проект лабораторного регламента.

Результаты исследований будут внедрены в промышленное производство в качестве местного противовирусного и иммуномодулирующего оригинального препарата в форме таблеток.

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

**фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасига талабгор  
Умарова Фируза Алишеровнанинг 15.00.01-дорилар технологияси ва  
фармация ишини ташкил қилиш ихтисослиги бўйича «Антивир  
таблеткасининг технологиясини яратиш ва биосамарадорлигини  
баҳолаш» мавзусидаги диссертациясининг**

## **РЕЗЮМЕ СИ**

**Таянч сўзлар:** сараланиш таркиби, сочилувчанлик, сочилма зичлик, тахтакачланувчанлик, зичланиш кўрсаткичи, таблетка машинаси, қолдик намлик, босим, парчаланиши, эриши, қаттиқлик, биосамарадорлик, фармакокинетик эгри чизиқ тагидаги юза, биосамарадорлик даражаси, сақлаш шароитлари, жиҳоз турлари.

**Тадқиқот объектлари:** «Антивир» (Коглумет) – метилметионин сульфоний ва глютамин кислотасини кобальт (III) билан ҳосил қилган координацион бирикмаси, медицинада қўллашга рухсат берилган қатор ёрдамчи моддалар, антивир таблеткалари, қуёнлар.

**Ишнинг мақсади:** вирусга қарши, иммуномодулловчи ва радиопротектор дори моддаси бўлган «Антивир» дан қулай, самарадор таблетка дори шакли технологиясини яратиш.

**Тадқиқот усуллари:** физик-кимёвий ва технологик хоссалари (сараланиш таркиби, сочилувчанлик, сочилувчан зичлик, тахтакачланиш ва зичланиш коэффиценти, қолдиқ намлик), шунингдек, таблеткаларнинг ташқи кўриниши, ўртача оғирлиги ва ундан четланиши, баландлигининг диаметрига нисбати, ишқаланишга бўлган қаттиқлиги; парчаланиши ва таблеткадаги таъсир қилувчи модданинг бир хилда тарқалганлигини ХІ-ДФ да келтирилган усуллар ёрдамида, таблеткадаги антивирнинг миқдорини СФ усулида, таблеткаларнинг қадоклаш учун тиббиётда ишлатишга рухсат этилган идишларидан фойдаланилди.

**Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги:** биринчи марта вирусга қарши, иммуномодуловчи ва радиопротектор янги доривор модда-антивирнинг технологик хоссаларини ўрганиш асосида илмий асосланган таблетка таркиби танланди. Таблетка массасининг сочилувчанлиги билан таблетка машинасининг иш унумдорлиги орасидаги боғлиқлик эгри чизиғи асосида технологик кўрсаткичларини танлаш усуллари таклиф этилди. Ишлаб чиқилган таблетка технологияси саноат миқёсида ижобий синовдан ўтди. Таблетканинг самарадорлигига биофармацевтик усуллар ёрдамида баҳо берилди. Сақланиш муддати ва жиҳоз тури белгиланди.

**Тадқиқотнинг илмий ва амалий аҳамияти:** янги доривор модда антивирдан илмий асосланган таблетка дори тури технологияси ишлаб чиқилди. «Антивир» таблеткасини тиббиётда вирусга қарши ва иммуномодуловчи восита сифатида ишлатиш учун ВФМ тузилган бўлиб, ҳозирги кунда таблеткалар клиник синовдан ўтмоқда.

**Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги:** илмий тадқиқот натижалари асосида «Антивир» таблеткасига тузилган МТХ лар ЎзРССВ ҳузуридаги ДВТТСНҚББ га топширилди ва лаборатория синовидан ижобий ўтганлиги туфайли клиник синовга (31.12.2006 й 1-сонли мажлис қарори) рухсат берилди ва ҳозирги кунда Ўз.Р.ССВ қошидаги дерматология ва венерология илмий текшириш институтида ҳамда сурункали ва инфекцион-соматик паталогияларининг шаҳар реабилитация марказида синовдан ўтмоқда.

Антивир таблетка технологиясига оид натижалар ТошФарми ДТТ кафедрасининг ўқув жараёнига татбиқ этилган (12.09.2007 й 2-сонли мажлис қарори) ва «Антивир» 0,21 г таблетка учун тажриба регламенти лойиҳаси тузилган.

Республикада хорижий корхоналарга боғланмаган, мустақил равишда «Антивир» вирусга қарши ва иммуномодуловчи хоссали янги оригинал таблеткани ишлаб чиқариш йўлга қўйилади.

**Қўлланиладиган соҳаси:** фармация саноати, тиббиёт, ўқув жараёни.

## RESUME

Thesis of F.A. Umarova on the scientific degree competition of the candidate of pharmaceutical sciences in speciality 15.00.01-drug manufacturing technology and pharmacy organizing; subject: "Development of antivir tablets technology and their biopharmaceutical evaluation".

**Key words:** fractional formulation, bulk ability, bulk density, pressing ability, coefficient of compaction, tableting machine, residual moisture, pressure, decomposability, solubility, stability, bioavailability, conditions for storage, a kind of package.

**Subjects of the inquiry:** antivir substatia (Koglumet) - a coordination compound, obtained on the base of glutaminic acid synthesis and sulfonium cobalt chloride methylmethionin, auxiliary substances allowed for use in tablets technology, antivir tablets, rabbits.

**Aim of the inquiry:** development of technology for an effective dosage form of antivir tablets providing in an organism synthesis of “early” interferon as well as stimulating synthesis of proteins in liver.

**Method of inquiry:** physico-chemical and technological methods for study of the substances (determination of the fractional formulation, bulk ability, angle of natural slip, bulk density, pressing ability and a coefficient of compaction, residual moisture of the substance and also appearance, average mass and departures from it, tablets height-to-diameter ratio, grinding and folding strength). Antivir quantitative content in the substantia was determined by trilonometry but in tablets-by spectrophotometry; dosage homogeneity and tablets solubility were established by the methods indicated in the State Pharmacopoeil, XI edition.

The tablets have been dispensed into packages allowed for use in practice of medicine: jars were made of polyethylene with screwing plastic covers and packages-of polychlorvinyl (a mark of ЭП-73) with varnished aluminium foil.

**The results achieved and their novelty:** for the first time on the base of study of antivir preparation technological properties, scientifically substantiated formulation of the tablets has been selected. On the basis of the pressing mass bulk ability and tableting machine productivity a curve of interconnection was constructed, that allowed to optimize technological indices (parameters) of the tablets. The elaborated technology has been successfully tested under industrial terms. Bioavailability of the tablets was evaluated by biopharmaceutical methods. The shelf life and kinds of the tablet packages were established, as well.

**Practical value:** scientifically substantiated formulation and technology of the new preparation “Antivir” were developed for the first time. The project of Provisional Pharmacopoeiae Paper for antivir tablets was made up and now the tablets are being undergone trials agent.

**Degree of embed and economic effectivity:** the appropriate normative technical documentation for antivir tablets was prepared and presented to the Head Department of drug and medical equipment quality control under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan for receiving a permission for employment in medical practice. By the present time the tablets had been successfully examined (an extract from minutes №1 of January 31, 2006) and are having clinic trials at the Research Institute of dermatology and venerology under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and also in the Municipal Centre on rehabilitation of chronic infections and somatic pathologies.

The developed technology for antivir tablets has been introduced into an educational process at the department of drug manufacturing technology of the Tashkent Pharmaceutical Institute.

The results of investigations will be introduced into industrial production as a local antiviral original preparation in a form of tablets.

**Sphere of usage:** pharmaceutical industry, medicine, educational process.