

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ**

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Қўлёзма ҳуқуқида
УДК 615.451.2:615.453.6

ЗУФАРОВА Зухра Хабибуллаевна

**ГЛАС СУБСТАНЦИЯСИДАН ТАБЛЕТКА ВА НАЗАЛ ТОМЧИ
ЯРАТИШ ВА БИОФАРМАЦЕВТИК БАҲОЛАШ**

15.00.01- дорилар технологияси ва фармация ишини ташкил қилиш

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

АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2008

Иш Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Тошкент
фармацевтика институтида бажарилди

Илмий раҳбар: фармацевтика фанлари доктори,
профессор Юнусова Холида Маннановна

Расмий оппонентлар: техника фанлари доктори, профессор
Абдуллаев Шухратилла Убайдуллаевич
фармацевтика фанлари номзоди, доцент
Туреева Галия Матназаровна

Етакчи ташкилот: А.Султонов номли Ўзбекистон кимё-фармацевтика
илмий текшириш институти

Ҳимоя Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги Д.087.12.01
рақамли ихтисослашган кенгашнинг 2008 йил «_____» _____ соат да
ўтадиган мажлисида бўлади. Манзил: Тошкент ш., Ойбек кўчаси, 45 уй.

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти ахборот-ресурс
марказида танишиш мумкин.

Автореферат 2008 йил «_____» _____да тарқатилди.

Д.087.12.01 Ихтисослашган
кенгаш илмий котиби,
фармацевтика фанлари доктори, профессор

М.А. Тожиев

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

Ишнинг долзарблиги. Фармациянинг асосий муаммоларидан бири янги дори воситаларини яратиш ва маълум бўлган дори воситаларини биофармацевтик хоссаларини яхшилаш ҳисобланади. Ҳозирги кунда сурункали яллиғланиш билан кечадиган юқумли-сурункали касалликлар сонининг ортиши ҳисобига ва антибактериал ва симптоматик даволаш усуллариининг кам самаралилиги учун маҳаллий хом ашё асосида дори воситалари ва уларнинг дори шакллариини яратиш муаммолари ўта муҳим ҳисобланади. Маҳаллий фармацевтика саноати томонидан ўсимлик табиатига эга бўлган яллиғланишга қарши таъсирли дори воситалари ишлаб чиқариш санокли даражада.

Маълумки ностероид яллиғланишга қарши воситалар (НЯҚВ) тиббиёт амалиётида кенг қўламда ишлатиладиган дори воситалари гуруҳига кирувчи дорилар ҳисобланади. Бу уларнинг яллиғланиш каби турли касалликларда кечадиган симптомларни бартараф этиши билан тушунтирилади. Улардан энг кўп тарқалгани НЯҚВларнинг кислотали тузилиш гуруҳига кирувчи вакили ацетилсалицил кислота (АСК) ҳисобланади. Ушбу дори воситалариининг клиник амалиётда қўлланишида ножўя таъсир этадиган - ошқозон-ичак тизими шиллиқ қаватларини зарарлайдиган (ульцероген таъсири) таъсири мавжуд. Зеро, НЯҚВ лардан амалиётда қўлланилганда уларнинг хавfli ва фойдали томонларини инобатга олиш ўта муҳимдир. Таркибида яралар ҳосил бўлишига фаол қаршилиқ кўрсата оладиган моддалар сақловчи, юқори терапевтик самара берувчи молекуляр комплекс препаратлар туркумига оид янги дори шакллариини яратиш ҳисобига ацетисалицил кислота ҳосилалариининг ульцероген таъсирини камайитириш муаммоси ҳал этилди. Шундай бирикмалардан бири ЎзР ФА акад. О.С.Содиқов номли Биоорганик кимё институтида профессор Д.Н.Долимов ва унинг муаллифдошлари томонидан яратилган ГЛАС деб номланган молекуляр комплексдир. ГЛАС субстанцияси глицирризин кислота ҳосилалари ва АСК супромолекуляр комплекси бўлиб, аспиринга нисбатан солиштирилганда унинг камзаҳарлилиги, ульцероген таъсириининг йўқлиги ва яллиғланишга қарши ва иммуностимуляторлик терапевтик таъсириининг кенглиги билан ажралиб туради. Демак, қўлланилишига қулай, биосамарадор ва барқарор сақланадиган ГЛАС дори турларини яратиш фармациянинг долзарб масаласидир.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Патент ва илмий техник ахборотларда глицирризин кислота билан ностероид яллиғланишга қарши воситалар молекуляр комплекслари ҳақида маълумотлар мавжуд. Лекин, қўлланилаётган субстанция ва молекуляр комплексларнинг дори шакллари тўғрисида маълумотлар келтирилмаган.

Диссертация ишининг илмий изланишлар режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент фармацевтика институтининг ҳамда

ЎзР ФА акад. О.С.Содиқов номли Биоорганик кимё институти илмий-текшириш режаларига мос равишда бажарилган.

Изданишнинг мақсади ва вазифалари. ГЛАС субстанциясидан таблетка ва назал томчиларининг таркиби ва технологиясини яратиш, биофармацевтик баҳолаш, ҳамда меъёрий хужжат тузиш учун сифат назоратини ўтказиш.

Қўйилган мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифалар ечимини ҳал этиш лозим бўлди :

- ГЛАС субстанциясининг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш;
- ГЛАС таблетка ва томчи дориларнинг муайян таркиби ва мўътадил технологиясини турли ёрдамчи моддалар ва технологик усуллардан фойдаланиб ишлаб чиқиш;
- Таклиф этилаётган ГЛАС дори турларининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш;
- Таклиф этилаётган ГЛАС дори турлари таъсир этувчи моддасини миқдорий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш;
- Дори турларини биофармацевтик хоссаларини *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида ўрганиш;
- Таклиф этилаётган ГЛАС дори турларининг турғунлигини ўрганиш;
- Олинган натижалар асосида ЎзР ССВ Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига ГЛАС таблетка ва назал томчиларини тиббиётда қўллашга рухсат олиш учун тегишли МТХ тақдим этиш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Тадқиқот объекти бўлиб ГЛАС субстанциясидир. ГЛАС субстанциясидан таблетка ва назал томчи дори шакллари яратиш изланиш предмети бўлди.

Тадқиқот усуллари. Таблеткаларнинг технологик кўрсаткичлари «ERWEKA» асбобларида, томчилар рН кўрсаткичини ГФ XI, 2жилд.-Б.145-146 бўйича потенциометрик усулда (рН-метр «Metler Toledo», Германия) олиб борилди. Миқдорий таҳлилда замонавий физик-кимёвий таҳлил усулларида (УБ-спектрофотометрия, ЮССХ) фойдаланилди. Таблетка таркибидан таъсир этувчи модда ажралиб чиқиш тезлигини аниқловчи асбобда “Айланувчан кажава” усули билан ўрганилди. Микробиологик тозаллигини ўрганиш тажрибалари ЎзР ССВ ДВТСНҚ Бош бошқармаси микробиологик лабораториясида олиб борилди (ГФ XI, жилд 2.-Б.193, Ўзгар.2 (2005). Фармакологик тадқиқотлар ЎзР ФА акад. О.С.Содиқов номли Биоорганик кимё институти фармакология лабораториясида олиб борилди. Дори турлари турғунлиги табиий шароитда ва тезлаштирилган усулларда И 42-2-82 йўриқномаси асосида ўтказилди..

Химояга олиб чиқиладиган асосий ҳолатлар:

- ГЛАС субстанциясининг физик-кимёвий, технологик хоссаларини ўрганиш натижалари;

- ГЛАС таблетка ва назал томчилари мўътадил таркиб ва технологиясини яратиш натижалари;
- таклиф этилаётган ГЛАС дори турлари сифат назорати бўйича натижалар;
- ГЛАС дори турларини биофармацевтик хоссаларини *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида ўрганиш натижалари;
- дори турларининг сақланиш шароитлари ва муддатларини ўрганиш натижалари;

Ишнинг илмий янгилиги. Биринчи марта комплекс тажрибалар натижасида ГЛАС таблетка ва назал томчиларининг илмий асосланган муайян таркиби, мўътадил технологияси ва таъсир этувчи модда миқдорий тахлил усуллари ишлаб чиқилди. Биофармацевтик тадқиқотлар асосида *in vitro* ва *in vivo* усулларида ГЛАС таблетка ва назал томчиларининг биологик самарадорлиги аниқланди. Таклиф этилаётган дори турларининг сақланиш шароитлари ва муддатлари кўрсатилди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Комплекс тадқиқотлар асосида ГЛАС таблетка ва назал томчи яратиш технологиялари ишлаб чиқилди. ГЛАС 0,05г таблеткаси учун тажриба ишлаб-чиқариш регламенти тузилди. ГЛАС 0,05г таблеткаси ва назал томчилари 0,5% эритмаси учун ВФМ лойиҳаси тузилди ва ЎзР ССВ ДВТСНҚ Бош бошқармасига тиббиётда қўллашга рухсат олиш учун топширилди. Таблетка технологияси “Узхимфарм” ОАЖ да синаб кўрилди.

Натижаларнинг амалга оширилиши. Изланишлар натижалари асосида ГЛАС дори турлари (таблетка ва назал томчилари) технологияси ишлаб чиқарилди. Таклиф этилаётган дори турларига ВФМ лойиҳалари ишлаб чиқилди ва ГЛАС 0,05 г таблеткаси учун тажриба ишлаб-чиқариш регламенти тузилди.

Ишнинг апробацияси. Олиб борилган илмий тадқиқотлар натижалари ва диссертация ишининг асосий мазмуни қуйидаги илмий анжуманларда муҳокама қилинган: «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоэкономика лікарських засобів та біологічно активних добавок» Халқаро илмий амалий анжуманда (Тернополь, 2004), «Прикладная физическая химия» Украина анжуманида (Крым, 2004), «Химия и применение природных и синтетических биологически активных соединений. Комплекс» (Алматы, 2004), “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб муаммолари” мавзусидаги илмий – амалий анжуманда (Ташкент, 2005), «Современные аспекты реабилитации в медицине» II халқаро анжуманда (Ереван, 2005), «Человек и лекарство» XII Россия миллий конгрессларида (Москва, 2006), Проф. Р.Л.Хазанович таваллудининг 100 йиллигига бағишланган “Табиий хом ашёлар асосида дори воситалари олиш, ўрганиш ва қўллашдаги янги ютуқлар” анжуманда (Тошкент, 2006), Тошкент фармацевтика институтининг 70 йиллигига бағишланган “Интеграция образования, науки и производства в фармации” анжуманда (Тошкент, 2007).

Натижаларнинг чоп этилганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 6 та илмий мақола ва 13 та тезис чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация 118 саҳифа компьютер матнда баён этилган бўлиб, кириш, адабиётлар шарҳи, 3 бобдан иборат изланишнинг тажриба қисми ва умумий хулосалар, шунингдек адабиётлар рўйхати ҳамда иловадан иборат. Ишда 17 та жадвал ва 9 та расм кўрсатилган. Иловада қатор расмий ҳужжатлар келтирилган. Адабиётлар рўйхати 152 манбаларни ўз ичига олади.

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги асослаб берилган, ишнинг илмий янгилиги, амалий аҳамияти таъкидланган, изланишнинг мақсади ва вазифалари келтирилган, шунингдек ишнинг апробацияси ва ҳимояга олиб чиқиладиган асосий натижалар кўрсатилган.

Диссертациянинг биринчи боби ностероид яллиғланишга қарши воситаларнинг тиббиёт амалиётидаги аҳамияти, таблетка ва назал томчиларининг тайёр дори турлари таркибидаги ўрни, яллиғланишга қарши дори воситалари яратиш долзарблиги ҳақидаги маълумотларга бағишланади.

Иккинчи бобда изланиш объектлари ҳақида маълумотлар, қўлланилган ёрдамчи моддалар, асбоблар, услублар келтирилган. Шунингдек дори турларининг миқдорий таҳлил натижалари муҳокамаси баён этилган.

Учинчи бобда ГЛАС субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари асосида таблетка ва назал томчи муайян таркиби ва мўътадил технологиясини яратиш бўйича бажарилган тадқиқот натижаларини ўз ичига олади. Ушбу бўлимда бундан ташқари таблеткалар оптимал пресслаш шароитини танлаш, таблеткалар физик-механик кўрсаткичларини ва назал томчилар сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Тўртинчи бобда таклиф этилаётган дори турлари биофармацевтик хоссаларини *in vivo* ва *in vitro* усулларида ўрганиш натижалари, шунингдек сақланиш шароитлари ва муддатларини ўрганиш натижалари тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Тадқиқот объекти - ГЛАС субстанциясидир. ГЛАСнинг камзаҳарлилиги, улцероген таъсири йўқлиги, кенг терапевтик таъсирга эга эканлиги – унинг муҳим хусусиятидир.

ГЛАС-3-О-(2'-О-β-D-глюкопиранозил) - α-D-глюкуронопиранозид-3β-гидрокси-11-оксо-12-ен-18β-Н,20-олеан-30-кислотасининг орто-о-ацетил бензокарбон кислотасининг моноаммонийли тузи. ГЛАС субстанцияси тиниқ крем рангидан сариқ ранггача бўлган кукун модда бўлиб, ширин таъмга эга, ҳидсиз. Сувда қовушқоқлик хусусиятига эга бўлган эритма ҳосил қилади, ишқор эритмаларида яхши эрийди, 95% спирт ва эфир, хлороформ, ацетон каби бошқа органик эритувчиларда эримайди. Эриш харорати 172±2°C. ГЛАС сувли эритмасининг рН=4,2-4,3 га тенг.

Тадқиқотларни олиб боришда замонавий технологик, физик-кимёвий ва биофармацевтик тадқиқот усуллардан ва асбоблардан фойдаланилган. Олиб борилган тадқиқотлар натижасида, таблеткаларда таъсир этувчи моддасини миқдорий аниқлашни спектрофотометрик таҳлил усули, ЮССХ усули ёрдамида ГЛАС назал томчиларининг асосий компонентларини миқдорий аниқлаш услуги ишлаб чиқилди. Таҳлилнинг оптимал шароити танланди ва ЮССХ бўйича ГЛАС субстанцияси таркибида асосий моддадан ташқари 10 та чўққилардан иборат умумий майдони 10% гача йўлдош моддалар бўлиши мумкинлиги кўрсатилди.

ГЛАС таблетка технологиясини яратиш борасидаги тадқиқотлар

Пресслаш борасидаги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, технологик жараён параметрлари, шунингдек тайёр маҳсулот хоссалари бошланғич материаллар физик-кимёвий ва технологик хоссалари бутун комплексига боғлиқ бўлади. Таблетканинг прессланадиган массаси маълум технологик хоссаларга эга бўлиб, уларни тўғри белгилай олиш тайёр маҳсулотнинг керакли сифат кўрсаткичларига эришишга имконият беради.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, таблетка дори турини яратишда субстанциянинг технологик хоссаларидан заррачаларнинг шакли ва ўлчами, фракцион таркиби, сочилма зичлиги, сочилувчанлиги, табиий оғиш бурчаги, зичланиш коэффиценти, прессланувчанлиги, ғоваклиги, қолдиқ намлик ва субстанциянинг нам тортиш каби хоссалари ўрганилди. Тадқиқот натижалари 1 жадвалда келтирилди.

Ўтказилган текширишлар натижаларига кўра, ўрганилаётган ГЛАС субстанцияси анизодиаметрқ заррачаларга мансуб бўлиб, майда заррачалардан ташкил топган майин кукун, асосан пластинкасимон кристаллардан иборат эканлиги аниқланди. Узунлигининг ўртача қиймати $18 \pm 0,39$ мкм ва эни $12 \pm 0,64$ мкм ни ташкил этди. Шакл омили эса 1,5, ўртача ўлчами 15 мкм га тенг. Жадвалда келтирилган фракцион таркиб маълумотларидан кўриниб турибдики, текширилаётган субстанция заррачалари кўпроқ қисми, 500 дан -250 мкм гача бўлган фракция оралиғида тарқалган. Масалан, субстанциянинг -31,30% 125 мкм ўртача ўлчамга эга, озроқ миқдори 25,59%-750 мкм. Тахминан бир хилда миқдори (19,10% ва 22,27%) диаметри 1000 ва 250 мкм бўлган элақларда қолади. Жадвалда кўринишича, субстанциянинг сочилма зичлиги $223,35 \text{ кг/м}^3$ ташкил этади, адабиётлардаги маълумотларга кўра ГЛАСни енгил кукунларга киритиш мумкин ва унинг сочилма зичлигини яхшилаш учун ёрдамчи моддаларни қўллаш ва қўшимча технологик жараён қўллаш талаб этилади. Жадвалда келтирилган кўрсаткичларга кўра субстанция паст сочилувчанликни $0,602 \cdot 10^{-3} \text{ кг/с}$ намоён этган. Зеро, субстанцияда 0,2 мм дан кам бўлган майда ўлчамли заррачалар миқдори кўп бўлса ва у кучли адгезион хоссаларни намоён қилса, ундан тўғридан – тўғри таблетка олиш мумкин эмаслигини

кўрсатади. Шунинг учун таблетка олишда заррачалар ўлчамини катталаштириш, яъни донадорлаш, ҳамда антифрикцион ёрдамчи моддалар кўшилиши талаб этилади.

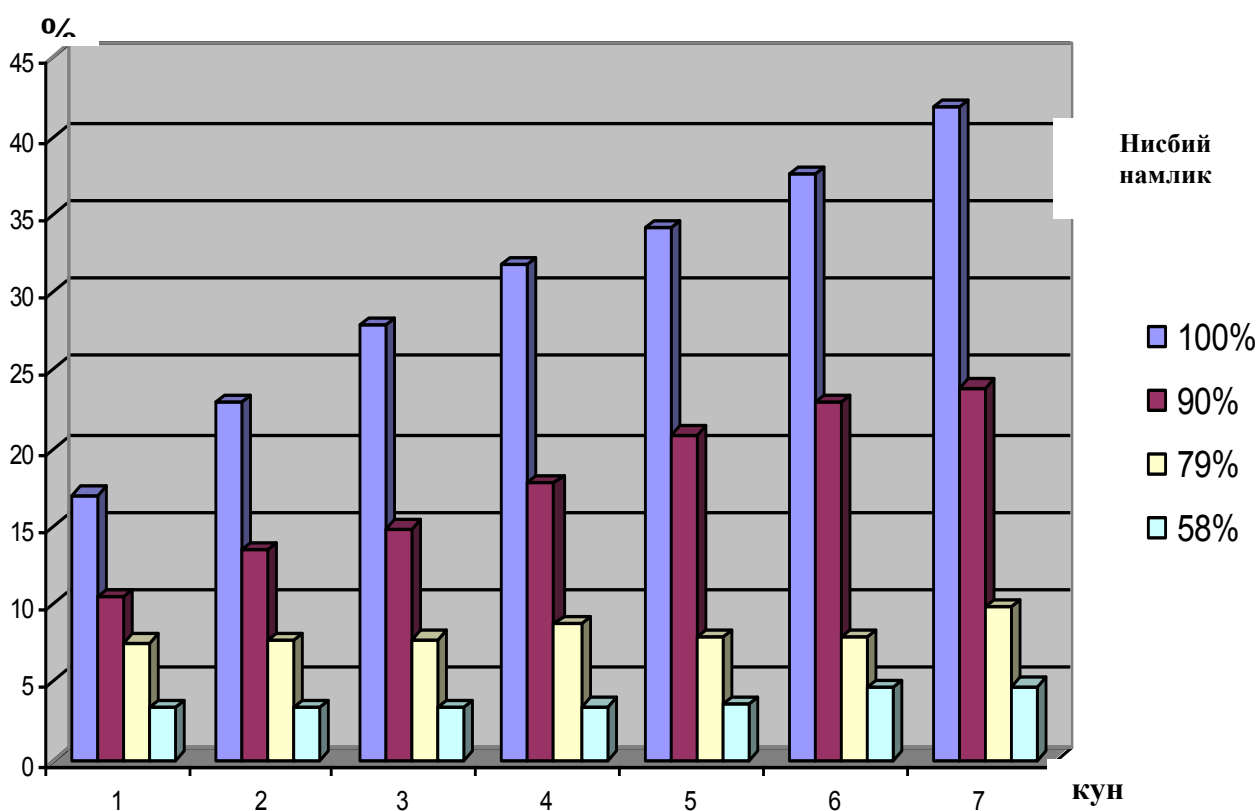
1-жадвал

ГЛАС субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

Ўрганилган кўрсаткичлар	Олинган натижалар
Ташқи кўриниши	Аморф кукун, сарғиш рангли, ширин таъмга эга, ҳидсиз
Заррачалар шакли	Ясси параллел, тиниқ пластинкасимон
Заррачалар ўртача ўлчами, мкм	18
узунлиги	12
эни	1,5
шакл омили	
Фракцион таркиб, %:	
+2000 мкм	1,74
-2000 +1000 мкм	19,10
-1000 +500 мкм	25,59
-500 +250 мкм	22,27
-250 мкм	31,30
Сочилувчанлик, 10^{-3} кг/с	0,602
Табиий оғиш бурчаги, градус	53,2
Сочилма зичлик, кг/м ³	223,35
Прессланувчанлик, Н	97
Прессланиш коэффиценти	1,08
Зичланиш коэффиценти	6,6
Қолдиқ намлик, %	10,23
Ғоваклик, %	81,74

Субстанция ва прессланадиган массалар намлиги таблетка дори тури яратишда муҳим аҳамият касб этади, негаки заррачалар орасидаги боғланишни таъминлаб, сочилма зичлик, сочилувчанлик ва прессланиш кўрсаткичларига ўз таъсирини кўрсатади. Тадқиқотлар натижаларига асосан субстанция 10,23% гача қолдиқ намлик сақлайди. Субстанциянинг нам ютиш хоссасини ўрганиш ёрдамчи моддалар тури ва мўътадил микдорини танлашда ва технологик жараён олиб борилиш йўллари таъсир кўрсатади. ГЛАС субстанцияси нам ютиш кинетикасини С.А.Носовицкая ва бошқалар усули бўйича атроф муҳит турли нисбий намлик кўрсаткичларида ўрганилади. Субстанция нам ютиш кинетикаси натижалари 1-расмда келтирилган. Расмда келтирилган маълумотларга кўра субстанция юқори

гигроскопик хоссани намоён этган, атроф мухит нисбий намлиги ортгани сайин субстанция нам ютиш кинетикаси ортганлигини намуналар ташқи кўриниши ва ютилган намлик миқдорига кўра айтиш мумкин. Текширишлар шуни кўрсатдики, субстанция 100% атроф мухит нисбий намликда текширишлар 2 кунга келиб 17,01% гача, тажриба охирига келиб, сочилувчанлигини йўқотиб, 41,83% га намликни ютиб олганлиги аниқланди. 90%, 79%, 58% атроф мухит нисбий намликларида текширилаётган субстанция нам ютиш кинетикаси нисбатан камайганлигини кўрсатиб, тажриба охирига келиб бу кўрсаткичлар мос равишда 11,88, 7,81% ва 3,72% ни ташкил этди. Шу билан бирга, субстанция сочилувчанлик хоссасини сақлашини кўрсатди.



1-расм. ГЛАС субстанциясининг нам ютиш кинетикасини атроф мухит турли нисбий намлик кўрсаткичларида ўрганиш натижалари

Субстанция нам тортиш хоссасини ҳисобга олган ҳолда, прессланувчанлиги, сочилувчанлик кўрсаткичларининг етарли даражада эмаслиги ҳисобига таркибига таблетка массасини технологик хоссаларини яхшилайдиган ёрдамчи моддалар киритмасдан таблетка дори тури яратиш имконияти йўқлиги аниқланди. Дастлабки тадқиқотларда ГЛАС таблеткаларини бир қанча афзалликларга эга бўлган тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олиш йўллари орқали ўрганилди. Бунда ДФ XI да келтирилган

турли ёрдамчи моддалар: глюкоза, лактоза, картошка крахмали, микрокристаллик целлюлоза, кальций карбонат, магний оксид, кальций стеарат билан ва уларнинг турли нисбатларида таблеткалар тайёрланди. Технологик хоссалари бўйича талабга жавоб бермаганлиги учун сифатсиз таблеткалар ҳосил бўлди-таблетка массаси пресс-ускуналарига ёпишиб қолиши ҳолатлари кузатилди, таблеткалар парчаланиши бўйича ва XI ДФ талабларига жавоб бермади. Шунинг учун кейинги тадқиқотларда нам донаторлаш усулини қўлладик. Субстанция технологик хоссаларини ҳисобга олиб, таркиб танлаш ва технологиясини яратишда тўлдирувчилардан сахароза, лактоза, крахмал, целлюлоза ҳосилалари МКЦ, ГМПЦ лар ишлатилди. Парчалантирувчи ёрдамчи моддалар сифатида картошка крахмалидан, антифрикцион модда сифатида - стеарат кальцийдан фойдаландик. Тўлдирувчиларни танлашда ёрдамчи моддаларни субстанция нам ютиш хоссасини камайтириши асосида олиб борилди. ГЛАС таблеткаларини тажриба намуналари, таркибига турли нисбат ва микдорларда ёрдамчи моддалар киритиб тайёрланди. 2-жадвалда ГЛАС таблеткаларининг 7 та таркиби келтирилган, улар қўлланилган ёрдамчи моддалар тури ва микдори билан фарқланади.

2-жадвал

**ГЛАС таблеткаларининг нам донаторлаш йўли билан
тайёрланадиган таркиблари**

Ингредиентлар	Таркиб номери ва ингредиентлар микдори, г						
	1	2	3	4	5	6	7
ГЛАС	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Лактоза	0,025				0,020		
Сахароза		0,025		0,018		0,015	
Картошка крахмали	0,012	0,012	0,012	0,01	0,015	0,02	0,03
МКЦ	0,111			0,120	0,113	0,113	0,118
ГМПЦ		0,111					
Кальций карбонат			0,136				
Кальций стеарат	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
Ўртача оғирлиги	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2

Нам донаторлаш учун тозаланган сув, қанд қиёми, турли концен-трациядаги этил спирти - 30, 40, 50, 70% ва 2-10% крахмал шилимшиғи эритмасидан фойдаландик. Этил спиртининг турли фоизларида ва қанд қиёми билан донаторлашда кукунларни донаторлаш имкони бўлмади

(гранула шакли ҳосил бўлмади) ва натижа боғловчи сифатида уларнинг қўлланилиши мақсадга мувофиқ эмаслигини кўрсатди. Кейинчалик намлашни тозаланган сув билан олиб борилди, негаки у таблетка массасини яхши донадорланишини яратди. Субстанция сув билан намланиши натижасида кумок, хамирсимон масса ҳосил бўлди. Жараён вақти ва йўқотишларни камайтириш учун массани намлагандан сўнг куритилади, сўнг куруқ грануляция амалга оширилади. Масса тозаланган сув билан намлангандан сўнг, гранулят куритгандан кейин қаттиқ, таблеткалар эса сифатли ташқи кўринишга эга бўлди, лекин қаттиқлиги бўйича талабга жавоб бермади. Кейинги тадқиқотларда намлашни крахмал шилимшигининг турли концентрацияларида олиб борилди. Тадқиқотлар натижасида крахмалнинг паст миқдордаги эритмалари таблетканинг парчаланувчанлик вақтини узайтирди, юқори концентарциялари эса таблетка қаттиқлигини камайтирди. Таблетка технологиясини мўътадиллаштириш учун крахмални қўлланилишини уч хил усулда тайёрладик. Шунинг учун қуйидаги 3 хил усул билан таблетка массалари тайёрланди:

- 1) намлашдан олдин крахмални киритиш;
- 2) крахмални антифрикцион моддалар билан упаловчи сифатида киритиш;
- 3) крахмал миқдорининг тенг иккига бўлиб, намлашдан олдин ва упаловчи аралашма сифатида киритиш.

Олинган таблеткалар физик-механик хоссаларини ўрганиш натижалари 3-жадвалда келтирилган. Олинган натижалар текширилувчи барча таркиблар учун бир хил бўлди.

3-жадвал

**Нам донадорлаш усули билан тайёрланган ГЛАС
таблеткаларининг сифат кўрсаткичлари**

Усуллар	Парчаланиши, дақиқа	Қаттиқлиги		Ўртача оғирликдан четланиш	Ташқи кўриниши
		синишга, Н	ишқаланишга, %		
1	50-52	74	99,81	0,202±5,1	Сарғиш рангли, четлари бутун ва текис таблетка
2	11-12	45	99,3	0,198±3,2	-//-
3	25-30	60	99,12	0,206±4,8	-//-

Жадвалда кўрсатилишича, олинган прессланадиган массалар биринчи ва учинчи усуллар бўйича ХІДФ талабларига жавоб беради, лекин парчаланиши бўйича жавоб бермади. Таблеткалар 50-52 ва 25-30 дақиқа давомида парчаланиш вақтларини кўрсатди. Тахтакачланадиган массага

парчаланишини яхшилаш учун қўшилаётган крахмал донаторлашдан олдин қўшилганда ўз парчалантирувчи таъсирини йўқотди. Кейинги усулларимизда крахмални антифрикцион модда кальций стеарат билан упаловчи аралашма сифатида нам донаторлашдан сўнг қўшилганида, олинган таблеткалар 11-12 дақиқа давомида парчаланиб кетди. Жадвалда келтирилган маълумотларга кўра ўрганилаётган кўрсаткичларга (синишга нисбатан қаттиқлиги, парчаланиши) парчалантирувчи крахмал миқдори таъсир кўрсатади. Унинг миқдори камайиши билан парчаланиш вақти ва синишга бўлган қаттиқлиги ортади. Шунинг билан, таблетка таркибини танлашда боғловчи модда таъсири ва парчалантирувчи модда қўлланиш усулини таблетка асосий физик-механик кўрсаткичларига таъсири ўрганилди.

4-жадвал

**ГЛАС гранулеси ва 0,05 г намуна таблеткаларининг турли атроф
мухит нисбий намликларида нам ютиш
кинетики**

Таркиблар	Ютилган намлик миқдори, %				
	Тажриба давомийлиги, сутка	58%		100%	
		гранула	таблетка	гранула	таблетка
ГЛАС ва МКЦ	1	3,82	1,82	16,0	13,76
	2	2,45	1,63	19,57	16,69
	3	1,03	0,13	22,4	18,53
ГЛАС ва ГМПЦ	1	4,07	2,02	29,80	20,10
	2	3,65	1,88	38,80	27,58
	3	2,15	0,75	41,45	29,18
ГЛАС ва лактоза	1	5,07	2,74	49,80	31,90
	2	4,65	2,24	98,80	85,18
	3	3,15	0,86	121,45	112,50
ГЛАС ва сахароза	1	8,12	3,38	79,80	42,8
	2	6,14	3,45	138,83	65,0
	3	4,27	3,87	141,52	87,2
ГЛАС ва кальций карбонат	1	8,12	2,75	49,80	34,60
	2	4,13	1,98	88,80	44,84
	3	3,54	1,94	59,95	66,02

Дориларнинг нам тортиш хусусиятлари ҳақидаги ахборотларни билиш сақланиш шароитларини белгилаш, сақланиш ва ташиш жараёнларида сифатини таъминлайдиган жихоз турини танлашда муҳим аҳамият касб этади. Шунинг билан олиб, прессланадиган масса ва таблеткалар нам ютиш

хоссалари ўранилди. Тадқиқот натижалари 4-жадвалда келтирилган. Жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, таблетка таркибига тўлдирувчи сифатида МКЦ ни қўллаш мақсадга мувофиқлигини кўрсатди. Гранулаларни таблеткалар пресслаш натижасида нам ютилишини ўртача 1,5-2 мартага камайтирди.

Турли тўлдирувчилар билан таблеткалар ва гранулаларни нам ютиш хоссасини аниқлаш борасидаги тадқиқот натижаларига асосан ГЛАС таблеткалари тайёрлаш учун тўлдирувчи сифатида МКЦ дан фойдаланиш мақсадга мувофиқлигини хулоса қилиш мумкин. Юқоридаги натижалардан келиб чиқиб, кейинги тадқиқотлар учун 7 таркиб танланди.

Танланган таркиб прессланадиган массаси технологик хоссалари ўрганилиб, олинган натижалар 5-жадвалда келтирилган.

5-жадвал

Прессланадиган масса технологик хоссалари

Ўрганилган кўрсаткичлар	Кўрсаткичлар
Ташқи кўриниши	Сарғиш рангли, ширин таъмли, хидсиз гранулалар
Фракцион таркиб, мкм, %:	
+2000	10,14
-2000+1000	27,55
-1000+500	37,19
-500+250	17,87
-250	7,25
Сочилувчанлик, 10^{-3} кг/с	6,5
Табиий оғиш бурчаги, градус	30
Сочилма зичлик, кг/м ³	625
Прессланувчанлиги, Н	40
Прессланиш коэффициенти	1,23
Зичланиш коэффициенти	2,5
Қолдиқ намлик, %	3,2
Ғоваклик, %	52

Қўлланилган ёрдамчи моддалар субстанциянинг баъзи технологик хоссаларини – сочилувчанлик, сочилма зичлик кабиларни яхшилади. Шунингдек, 5-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра субстанциянинг сочилувчанлиги прессланадиган массада ортганлиги, сочилма зичлик кўрсаткичлари икки баробар ортганлигини айтиб ўтиш лозим. Донадорлаш жараёни натижалари заррачалар ўлчамининг йириклашишини кўрсатиб, массанинг асосий қисми -1000+500 мкм фракцияга тўғри келганини намоён этди. Прессланадиган массанинг технологик хоссаларидан сочилма зичлик

(625 кг/м³), сочилувчанлик ($6,5 \cdot 10^{-3}$ кг/с), табиий оғиш бурчаги (30°), прессланиш коэффиценти (1,23), зичланиш (2,5) ва бошқа кўрсаткичлари ўрганилиб, субстанцияга нисбатан бир неча марта ижобий томонга ўзгарганлиги, ёрдамчи моддаларни ва технологик жараён тўғри танланганлигидан далолат беради. Мўътадил қолдиқ намлик 3,22-3,5% атрофида кузатилади. Танланган таркиб бўйича мўътадил пресслаш босими 100-180 МПа оралиғида кузатилди.

100-180 МПа пресслаш босимда таблеткалар тайёрланиб, уларнинг сифат кўрсаткичлари ўрганилди, натижалар 6- жадвалда келтирилган.

6-жадвал

**ГЛАС 0,05 г таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини
ўрганиш натижалари**

Ўрганилган кўрсаткичлар	Олинган натижалар
Ташқи кўриниши	Сарғиш рангли цилиндрсимон, четлари бутун ва текис таблетка
Таблетканинг баландлигини унинг диаметрига нисбати, %	40
Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, г, %	0,201±3,39
Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, %	99,71
Синишга бўлган қаттиқлик, Н	58,2
Таблетканинг парчаланиши, дақиқа	11-12
Таблетка таркибидаги таъсир этувчи модда микдори, %	98,9
Эрувчанлиги, %	97,5

Жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, олинган ГЛАС таблеткалари ижобий ташқи кўринишга эгаллиги, ўртача оғирлигидан четланиш, парчаланиш ва қаттиқлиги бўйича XI ДФ талабларига жавоб бериши аниқланди. Синишга бўлган қаттиқлиги 50 дан 68 Н гача бўлди. Таблеткалар 15 дақиқагача парчаланиши кузатилди.

Физик-кимёвий ва технологик хоссаларини кўрсаткичларига асосан технологик тадқиқотлар натижасида ГЛАС таблетклари 0,05 г қуйидаги таркиби таклиф этилди.

ГЛАС	0,050
МКЦ	0,118
Крахмал	0,030
Кальций стеарат	0,002
Ўртача оғирлиги	0,020 г

Иzlанишларнинг кейинги босқичи 0,5% ГЛАС бурун томчиларини таркибини танлаш ва технологиясини яратиш бўлди.

Назал томчилари мўътадил таркибини танлаш учун дастлабки тадқиқотларда субстанциянинг турли эритувчиларда эрувчанлигини ўргандик. Бурун томчилари тайёрлашда тозаланган сув, 0,9% натрий хлор эритмаси, глицерин, вазелин мойи ва бошқа мойлар қўлланилди. ГЛАС интраназал томчиларининг таркиблари 7-жадвалда келтирилган.

7-жадвал

ГЛАС бурун томчилари таркиблари

Ингредиент-лар	Таркиблар сони ва ингредиентлар миқдори, г						
	1	2	3	4	5	6	7
ГЛАС, г	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Глицерин	-	-	-	10	90	-	-
Инъекция учун сув, мл	-	100	-	-	-	-	-
0,9 % натрий хлор эритмаси, мл	-	-	100	-	-	-	-
Буфер эритма рН 6,8	-	-	-	-	-	-	100
Вазелин мойи	-	-	-	-	-	90	-
Тозаланган сув, мл	100	-	-	90	10	10	-
Нипагин	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

ГЛАС бурун томчиларини таркибини танлаш учун дастлабки шароитда субстанция кислотали хоссага эга бўлишини ҳисобга олиб, эритмаларни нейтраллаш учун буфер эритмалардан фойдаландик. Бурун томчилари рН кўрсаткичини буфер эритмалар билан тўғрилаш мумкин. Буфер эритмаларни қўлланилиши эритмалар кимёвий турғунлигини ортириши мумкин. Буни инобатга олиб, биз рН кўрсаткичи 6,8 га тенг буфер эритмани қўлладик. Консерватлардан эса дори модда қўлланиш давомида турғунлигини таъминлаш учун нипагин қўлладик.

Кейинги ишларимизда қуйидаги сифат кўрсаткичларини ўргандик: органолептик (ташқи кўриниши, хиди), ранги, тиниқлиги, зичлиги, эритма рН муҳити кўрсаткичлари, механик аралашмалар йўқлиги, микробиологик тозаллиги. 8-жадвалда келтирилган тадқиқотлар натижаларига кўра янги тайёрланган томчилар ҳидсиз, тиниқ сарғиш рангли эритмалар кўринишида бўлди. Эритмалар рН муҳити кўрсаткичини потенциометрик усулда аниқлаш

натижаларига асосан эритмалар рН муҳити 3,3 дан 6,8 гача, зичлигини кўрсаткичлари 1,0053-1,2304 г/см³ ни ташкил қилди. 1-6 таркиблар рН кўрсаткичлари томчилар тайёрлаш талабларига мос келмаганлигини кўрсатди.

8- жадвал

ГЛАС назал томчиларининг сифат кўрсаткичлари

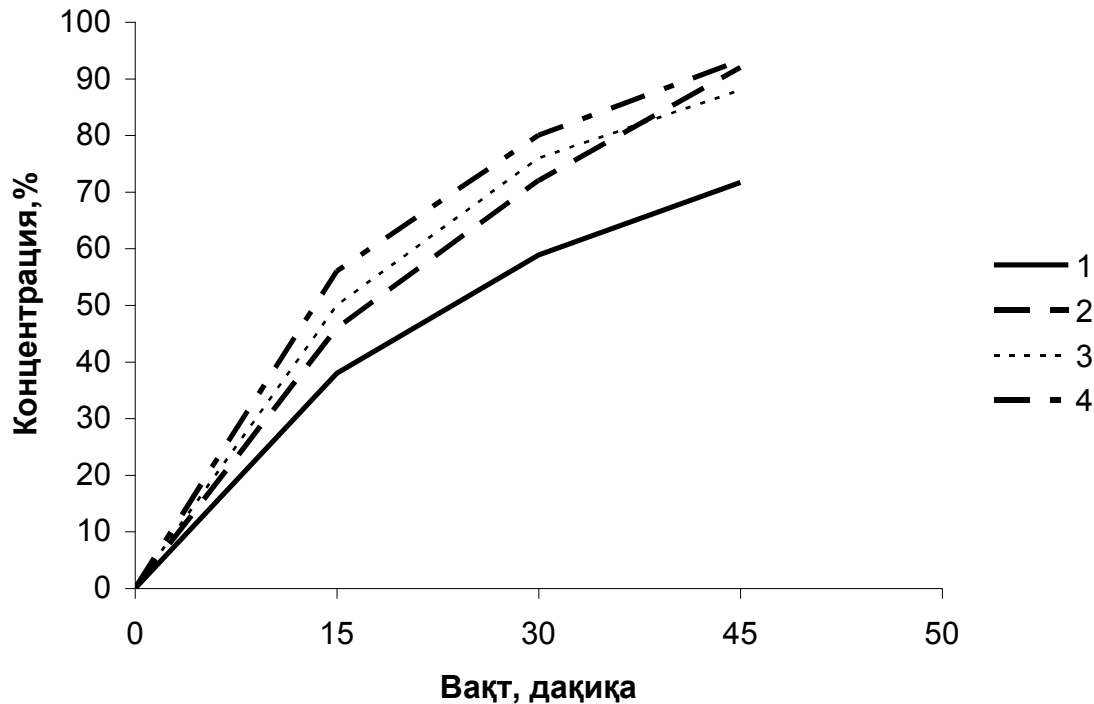
Таркиблар	Ўрганилаётган кўрсаткичлар				
	Ташқи кўриниши	Зичлиги, г/см ³	рН	Механик аралашмалар	Микробиологик тозаллиги
1	Тиниқ сарғиш рангли эритма	1,0053	3,3	йўқ	ГФ XI талабига жавоб беради
2	Тиниқ сарғиш рангли эритма	1,0058	3,4	-//-	-//-
3	Тиниқ сарғиш рангли эритма	1,0093	3,4	-//-	-//-
4	Тиниқ сарғиш рангли эритма	1,2057	4,5	-//-	-//-
5	Тиниқ сарғиш рангли қовушқоқлик хоссасига эга эритма	1,2034	3,6	-//-	-//-
6	Қовушқоқлик хоссасига эга сарғиш рангли эритма	1,2304	4,2	-//-	-//-
7	Тиниқ сарғиш рангли эритма	1,0098	6,8	-//-	-//-

Жадвалда келтирилишича, буфер эритмада тайёрланган томчилар рН кўрсаткичлар бўйича бурунга томизиладиган томчиларга қўйиладиган талабларга жавоб беради. Сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижаларига асосан, кейинги тадқиқотлар учун 7 таркибни танладик.

Изланишлар натижасида консервант сифатида 0,1% нипагин, рН 6,8 кўрсаткичига эга бўлган фосфат буфер эритмасида тайёрлаган 0,5% ГЛАС назал томчи эритмасининг мўътадил таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди.

Дори воситаларининг терапевтик самарасини баҳолайдиган биофармацевтик тадқиқотлардан бири унинг биологик самарадорлигидир. Дори воситаларининг биофармацевтик хоссаларининг in vitro тажрибаларида баҳолашнинг асосий усулларида бири, XI ДФ га киритилган “Айланувчан кажава” усули ҳисобланади. Маълумки, таъсир этувчи модда ажралиб чиқиш тезлигига турли омиллар ўз таъсирини кўрсатади, булардан қўлланилган

ёрдамчи моддалар, эритувчи мухит хажми ва рН мухити, кажава айланиш тезлиги. Эритувчи мухитининг мўътадил рН кўрсаткичини танлаш учун турли рН кўрсаткичга эга эритувчи мухитлар қўлланилди. Тажрибаларда эритувчи мухит хажми -500 мл ни ташкил этди. Тадқиқотлар асосида эритувчи мухит сифатида тозаланган сувдан фойдаланиш тавсия этилди.



- 1-кажава айланиш тезлиги 50 ай/дақ.
- 2- 100 ай/дақ.
- 3- 200 ай/дақ.
- 4- 250 ай/дақ.

2-расм. ГЛАС таблеткаларидан АСКнинг ажралиб чиқиш тезлигига кажава айланиш тезлигининг таъсири

“Эрувчанлик тести”ни ишлаб чиқишда кажаванинг мўътадил айланиш тезлигини танлаш борасидаги тадқиқотлар айланишлар сони 250, 200, 100, 50 ай/дақ. тезликларда олиб борилди (2-расм). Расмда келтирилган маълумотларга кўра, ГЛАС таблеткаларидан фаол модданинг ажралиб чиқиш тезлиги турли айланиш тезликларида ортиб борилди. Натижаларга асосан, 100 ай/дақ. кажава айланиш тезлигида таъсир этувчи моддалар миқдори 45 дақиқа ичида 75% ни ташкил этди, бу кўрсаткич ХІ ДФ талабларига мос келади. Юқоридаги шароитда фаол модданинг ажралиб чиқиш кинетикаси биринчи тартибли кинетикага тўғри келади.

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, тайёр маҳсулот сифатини биофармацевтик нуқтаи назардан баҳолаш учун кажава айланиш тезлиги 100

ай/дақ. таклиф этилди. ГЛАС таблеткаларининг биологик самарадорлиги фармакодинамик усулда специфик фармакологик фаоллиги – яллиғланишга қарши таъсири бўйича олиб борилди. Тажрибалар каламушларда каррагенин орқали чақирилган яллиғланиш услубида ўрганилди. Дори шакллариининг специфик яллиғланишга қарши фаоллиги АСК га нисбатан олиб борилди. Заҳарлилиги кўрсатилди ва терапевтик индекси келтириб чиқарилди.

Кейинги тадқиқотларимизда турли шароитларнинг таклиф этилаётган ГЛАС дори турларига таъсири ва уларнинг сақланиш муддатларини аниқлаш борасидаги тажрибаларни олиб бордик. Тажрибалар табиий усулда ва “тезлаштирилган” усулларда 40°C ҳароратда олиб борилди. Тўрт хил турдаги қадоқ идишларидан фойдаланилди.

Шундай қилиб, танланган таркиб ва таклиф этилаётган технология бўйича тайёрланган ГЛАС 0,05 г таблеткалари, шунингдек қўлланилган қадоқловчи идишлар 3 йил давомида табиий шароитда ҳамда “тезлаштирилган усулларда” турғунлигини кўрсатди.

ГЛАС томчилар сақланиш шароитлари ва муддатлари ўрганиш ҳам табиий ва “тезлаштирилган” шароитларда турли қадоқловчи идишларда олиб борилди.

Табиий шароитда ва тезлаштирилган усулларда уларнинг турғунлиги ўрганилганда, икки йил давомида ўз барқарорлигини кўрсатди.

ХУЛОСА

1. ГЛАС субстанциясининг технологик хоссаларини ўрганиш натижасида салбий технологик кўрсаткичларга эга эканлиги ва ундан тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олиш имконияти йўқлиги аниқланди. Субстанциянинг нам тортиш хоссасига эга эканлиги, унинг конгломератлар ҳосил қилиб ижобий бўлмаган технологик хоссаларини намоён этиши, шунинг ҳисобига таблетка технологиясини яратишда нам донаторлаш усулини қўллаш лозимлиги белгилаб беради.

2. Олиб борилган тажрибалар асосида ГЛАС 0,05г таблеткасининг илмий асосланган таркиби ва мўътадил технологияси яратилди. Олинган таблеткалар барча кўрсаткичлари бўйича XI ДФ талабларига жавоб берди ва сақланиш муддатлари таклиф этилаётган қадоқ идишларида 3 йил деб белгиланди.

3. Таблетка дори туридаги асосий таъсир этувчи модданинг миқдорий таҳлили учун ўзига хос, аниқ ва етарлича сезгир спектрофотометрик усул ишлаб чиқилди.

4. ГЛАС 0,5% назал томчиларининг мўътадил таркиби ва самарали технологияси ишлаб чиқилди ва уларнинг сақланиш муддати 2 йил деб белгиланди. ГЛАС назал томчиларида таъсир этувчи модда миқдорини аниқлаш ЮССХ усули билан ишлаб чиқилди.

5. Таклиф этилаётган дори турларининг биологик фаоллиги биофармацевтик тадқиқотларда *in vivo* ва *in vitro* усулида ўрганилди.

6. Олинган натижалар асосида ГЛАС 0,05г таблеткаси учун тажриба ишлаб-чиқариш регламенти, ГЛАС 0,05 г таблеткаси ва 0,5 % ГЛАС назал томчиси учун ВФМ лойихаси тузилди, ҳамда ЎзР ССВ таркибидаги Дори воситаларини ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тиббиётда қўллаш учун рухсат олишга тақдим этилди.

7. Яратилган ГЛАС 0,05 г таблетка технологияси яримсаноат миқёсида “Узхимфарм” ОАЖ да синаб кўрилди.

ДИССЕРТАЦИЯ МАВЗУСИ БЎЙИЧА ЧОП ЭТИЛГАН ИШЛАР:

1. Кариева Е.С., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х. Исследования в области разработки таблетированных лекарственных форм некоторых индукторов интерферона // Фармацевтический журнал.-Ташкент,2004.-№2.-С.57-59.
2. Зуфарова З.Х., Кариева Е.С. Изучение структурно-механических свойств субстанции ГЛАС//Украинская конференция: «Прикладная физическая химия».Тез.докл.-Украина, Алушта, Крым, 2004.-С.29.
3. Зуфарова З.Х., Юнусова Х.М. Исследование влагосорбционных свойств субстанции и прессуемой массы ГЛАС. Комплекс. -Алматы, 2004.-С.419-422.
4. Сравнительное исследование противовоспалительного действия таблеток ГЛАС / Зуфарова З.Х., Выпова Н.Л., Юнусова Х.М., Кариева Е.С., Далимов Д.Н.// Матер.науч.-практ.конф. «Актуальные проблемы образования, науки и производства в фармации».-Ташкент, 2005.-С.165.
5. Изучение противовоспалительного действия таблеток ГЛАС/ Зуфарова З.Х., Выпова Н.Л., Юнусова Х.М., Далимов Д.Н. // Фармацевтический вестник Узбекистана.-Ташкент,2005.-№4.-С.50-53.
6. Изучение иммуностропных свойств нового препарата ГЛАС/Зуфарова З.Х., Юнусова Х.М., Алиев Х.У., Кариева Е.С. // Матер.ІІ Межд. конф. «Современные аспекты реабилитации в медицине».-Ереван, 2005.-С.106.
7. Зуфарова З.Х., Юнусова Х.М., Кариева Е.С. Разработка технологии таблеток ГЛАС //XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез.докл.-М.,2006.-С.528.
8. Изучение влияния различных концентраций препарата ГЛАС на экссудативное воспаление у крыс при интраназальном введении / Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Выпова Н.Л., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х., Далимов Д.Н. // Матер.Респ.науч.-практ.конф «Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств на основе природного сырья», посвящ. 100-летию со дня рожд.проф.Р.Л. Хазанович.Ташкент, 2006.-С.223-224.
9. ГЛАС таблеткаларининг микдорий таҳлил усулини яратиш / Зуфарова З.Х., Юнусова Х.М., Матчанов А.Д., Юлдашев Х.А., Далимов Д.Н.// Профессор Р.Л.Хазанович таваллудининг 100 йиллигига бағишланган “Табиий хом ашёлар асосида дори воситаларининг олиниши, таҳлили, қўлланилишидаги янги ютуқлар” мавзусидаги Республика илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2006.-Б.43-44.

10. Изучение влияния вспомогательных веществ на качественные показатели таблеток ГЛАС / Зуфарова З.Х., Юнусова Х.М., Далимов Д.Н., Кариева Е.С. // Фармацевтический вестник Узбекистана.-Ташкент, 2007.-№1.-С.7-9.
11. Зуфарова З.Х., Юнусова Х.М. ГЛАС интраназал томчисининг рН мухитини ўрганиш // Ўзбекистон тиббиёти тараққиётида олима аёлларнинг ўрни.-Тошкент, 2007.-Б.-85-87.
12. Количественное определение компонентов препарата ГЛАС интраназального применения методом ВЭЖХ / Зуфарова З.Х., Мавлянов Г.Т., Юлдашев Х.А., Юнусова Х.М., Далимов Д.Н. // Фармацевтический вестник Узбекистана.-Ташкент, 2007.-№2.-С.29-31.
13. Зуфарова З.Х., Юнусова Х.М., Кариева Е.С. ГЛАС таблеткасининг сифатига пресслаш босимининг таъсири // Тошкент фармацевтика институтининг 70 йиллигига бағишланган "Фармацияда таълим, фан ва ишлаб-чиқариш интеграцияси" мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2007.-Б.46-47.
14. Разработка метода количественного анализа субстанции ГЛАС с помощью ВЭЖХ/ Далимов Д.Н., Мавлянов Г.Т., Зуфарова З.Х., Юнусова Х.М., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Матчанов А.Д.//Матер.Респ.науч. конф.«Развитие и перспективы химии природных соединений в Узбекистане», посв. 60-летию кафедры химии природных соединений химического факультета НУУз им.Мирзо Улугбека, Ташкент, 2007.-С.89-90.
15. Исследование влияния препарата ГЛАС на пролиферативное воспаление в сравнении с АСК и МАСГК/ Выпова Н.Л., Далимов Д.Н., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х. // Фармацевтический вестник Узбекистана.-Ташкент, 2007.-№2. -С.37-39.
16. Зуфарова З.Х., Юнусова Х.М., Кариева Е.С. ГЛАС таблеткасининг биофармацевтик хоссаларини in vitro усулида ўрганиш // Тошкент фармацевтика институтининг 70 йиллигига бағишланган "Фармацияда таълим, фан ва ишлаб-чиқариш интеграцияси" мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2007.-Б.47.
17. Зуфарова З.Х., Юнусова Х.М., Юлдашев Х.А. ГЛАС бурун томчиларининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш // Тошкент фармацевтика институтининг 70 йиллигига бағишланган "Фармацияда таълим, фан ва ишлаб-чиқариш интеграцияси" мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2007.-Б.48.
18. Влияние 0,5% раствора препарата ГЛАС на иммунную систему крыс при интраназальном применении/ Выпова Н.Л., Юлдашев Х.А., Зуфарова З.Х., Гафуров М.Б., Далимов Д.Н., Юнусова Х.М. //Матер.науч.-практ.конф.«Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвящ.70-летию Таш.фарм.ин-та.-Ташкент, 2007.-С.273.
19. Зуфарова З.Х., Юнусова Х.М. Кариева Е.С. Разработка технологии таблеток и назальных капель субстанции ГЛАС и изучение их биофарма-

цевтических свойств // Рес.науч.-прак. конф. аспирантов, докторантов и соискателей.-Сб.докл.-Ташкент,2007.-С.258-259.

Фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Зуфарова Зухра Хабибуллаевнанинг 15.00.01-дорилад технологияси ва фармация ишини ташкил қилиш ихтисослиги бўйича “ГЛАС субстанциясидан таблетка ва назал томчи яратиш ва биофармацевтик баҳолаш” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч сўзлар: глицирам, ацетисалицил кислота, ностероид яллиғланишга қарши воситалар, таблетка ва назал томчи дори турлари.

Тадқиқот объектлари: ГЛАС субстанцияси.

Ишнинг мақсади: ГЛАС субстанциясидан таблетка ва назал томчи дори турлари яратиш. Таклиф этилаётган дори турлари учун МТХ ишлаб чиқиш.

Тадқиқот усуллари: гравиметрия, УБ-спектрофотометрия, ЮССХ потенциометрия.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: биринчи маротаба олиб борилган комплекс тадқиқотлар асосида биологик фаолликка ва сақланиш давомида турғунликка эга бўлган ГЛАС дори шакллариининг илмий жихатдан асосланган таркиб ва мўътадил технологияси яратилди. Замонавий асбоб-ускуна ва усуллардан фойдаланиб, сифат кўрсаткичлари ўрганилди ва таъсир этувчи модда миқдорий таҳлил усуллари таклиф этилди. Таблеткалар таркибида таъсир этувчи модда миқдорини аниқлашни спектрофотометрик усули, назал томчилари учун ЮССХ усулида таъсир этувчи модда миқдорини аниқлаш таклиф этилди. Биофармацевтик тадқиқотлар натижасида *in vitro* ва *in vivo* усулларида ГЛАС таблетка ва назал томчилариининг биологик фаоллиги ўрганилди. Таклиф этилаётган дори турлариининг сақланиш давомида турғунлиги ўрганилди.

Амалий аҳамияти: Олиб борилган тадқиқотлар натижасида ГЛАС 0,05 г таблетка ва назал томчилари учун 0,5% эритмалари муайян таркиби танланди, технологияси яратилди. Улар яллиғланишга қарши ва иммуностимулятор дори воситалари сифатида тавсия этилди.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: ГЛАС таблетка 0,05г ва назал томчилар 0,5% эритмаларини тиббиётда қўллашда руҳсат олиш учун тайёрланган ВФМлариининг лойиҳалари ишлаб чиқилди ва ЎзР ССВ Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тасдиқлашга тақдим этилди, таблеткаларга тажриба ишлаб-чиқариш регламенти тузилди .

Қўлланиш (фойдаланиш) соҳаси: фармацевтика саноати ва тиббиёт.

РЕЗЮМЕ

диссертации Зуфаровой Зухры Хабибуллаевны на тему «Разработка технологии и биофармацевтические исследования таблеток и назальных

капель ГЛАС» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01- технология лекарств и организация фармацевтического дела.

Ключевые слова: глицирам, ацетисалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные средства, таблетки и назальные капли.

Объекты исследования: субстанция ГЛАС.

Цель работы: создание технологии лекарственных форм (таблетки и назальные капли) на основе субстанции ГЛАС. Изучение фармакопейных показателей для разработки и утверждения нормативно-технической документации на предлагаемые лекарственные формы.

Методы исследования: гравиметрия, УФ-спектрофотометрия, ВЭЖХ, потенциометрия.

Полученные результаты и их новизна: на основании комплексных экспериментальных исследований впервые разработаны научно-обоснованные состав и рациональные технология лекарственных форм ГЛАС, обладающих достаточной биологической доступностью и стабильностью при хранении. С использованием современной аппаратуры и методов изучены качественные показатели и предложены методы количественного определения действующих веществ. Предложен СФ метод количественного определения действующих веществ в таблетках, ВЭЖХ для количественного определения действующих веществ в назальных каплях. Биофармацевтическими исследованиями, проведенными в опытах *in vitro* и *in vivo*, установлена достаточная биологическая доступность таблеток и назальных капель ГЛАС. Установлены условия хранения и сроки годности предлагаемых лекарственных форм.

Практическая значимость: на основании результатов исследования разработаны оптимальный состав и технология таблеток по 0,05г и 0,5% растворов для назальных капель ГЛАС, которые рекомендуются в качестве противовоспалительных и иммуностимулирующих лекарственных средств.

Степень внедрения и экономическая эффективность: разработаны опытно-промышленный регламент на таблетки, проекты ВФС на таблетки 0,05 г и 0,5% раствора для назальных капель ГЛАС, которые переданы на рассмотрение в Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз для получения разрешения на медицинское применение.

Область применения: фармацевтическая промышленность, медицина.

RESUME

Thesis of Z.H.Zufarova on the scientific degree competition of the candidate of pharmaceutical sciences in specialty 15.00.01- drug manufacturing technology and pharmacy organizing; subject: «Development of technology and biopharmaceutical investigations of GLAS tablets and nasal drops»

Key words: glycyram, acetyl salicylic acid, non-steroid anti-inflammatory agents, tablets and nasal drops.

Subject of the inquiry: GLAS substance.

Aim of the inquiry: development of technology for dosage forms (tablets and nasal drops) on the base of GLAS substance, study of the pharmacopoeial indices for development and approving Normative technical documentation for proposal dosage forms.

Methods of the inquiry: gravimetry, UV-spectrophotometry, HPLS, potentiometry.

The results achieved and their novelty: on the basis of complex experimental investigations the scientifically substantiated compositions and rational technology of GLAS dosage forms have been developed for the first time. They possess biological availability and stability while storing. With use of modern devices the quality indices have been studied and methods for assay of the active matters have been suggested as well. The method of spectrophotometry for assay of active substances in tablets, HPLS for quantitative determination of those in nasal drops have been suggested too. In vivo and in vitro experiments were used for biopharmaceutical research. Rather good biological availability was established for GLAS tablets and nasal drops. The conditions for storage and shelf lives for the above mentioned dosage forms were established.

Practical value: on the base of the obtained results the composition and technology of tablets per 0,05 g and 5% solution for GLAS nasal drops have been developed. They are recommended as anti-inflammatory and immunostimulating drugs.

Degree of embed and economic effectivity: a laboratory technological reglament and projects of Provisional Pharmacopoeial Paper for GLAS tablets per 0,05g and 5% solution for nasal drops have been elaborated and given for consideration to the Main Department of Pharmaceuticals and Medical Equipment Quality Control under the Health Ministry of the Republic of Uzbekistan to receive a permission for medical use.

Sphere of usage: pharmaceutical industry and medicine.