

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Қўлёзма ҳуқуқида

УДК 615.014:615.281:547.581.2:547.918

АСАТОВ Сайдулла Исматович

**МИКРОКРИСТАЛЛИК ЦЕЛЛЮЛОЗА АСОСИДА ҚАТТИҚ ВА
ЮМШОҚ ДОРИ ТУРЛАРИНИ ЯРАТИШНИНГ ТЕХНОЛОГИК ВА
БИОФАРМАЦЕВТИК АСОСЛАРИ**

15.00.01 – дори технологияси ва фармацевтика ишларини ташкил этиш

**Фармацевтика фанлари доктори илмий даражасини олиш учун тақдим
этилган диссертация**

АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2009

Диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги
Тошкент фармацевтика институтида бажарилган

Расмий оппонентлар: фармацевтика фанлари доктори, профессор
Махмуджанова Комила Султановна

кимё фанлари доктори, профессор
Зайнутдинов Умаржон Насрутдинович

техника фанлари доктори
Сагдуллев Шамансур Шахсаидович

Етакчи ташкилот: **А.Султонов номли Ўзбекистон кимё-фармацев-**
тика илмий тадқиқот институти

Ҳимоя 2009 йил «___»_____да Тошкент фармацевтика институти
хузуридаги Д 087.12.01 рақамли ихтисослашган кенгаши мажлисида бўлиб
ўтади (100015, Тошкент, Ойбек кўчаси, 45-уй).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институтининг Ахборот-
ресурс марказида танишиш мумкин.

Автореферат 2009 йил «___»_____ да тарқатилди.

Ихтисослашган кенгаш
илмий котиби, фармацевтика фанлари
доктори, профессор

М.А.Тожиев

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

Мавзунинг долзарблиги. Ўзбекистон Республикаси мустақиллигининг дастлабки кунларидан бошлаб фармацевтика соҳасини тикланиши ва ривожланишига катта аҳамият берилмоқда. Президент Фармонлари ва Вазирлар Маҳкамасининг қарорлари билан “Ўзфармсаноат” концерннинг дори воситаларни ишлаб чиқарувчи корхоналарига иқтисодий имтиёзлар берилган, шунингдек импорт қилинадиган ҳом ашё ва ярим тайёр маҳсулотларга нисбатан кичик бож тўловлари жорий этилган ва ҳорижий инвесторларнинг фаолият кўрсатиши қонунлаштирилган. Бутун жаҳон иқтисодий инқирозга юз тутган вақтда Республикамизни нисбатан катта йўқотишларсиз ушбу мураккаб даврни кечириши яна бир бор мамлакатамиздаги танланган иқтисодий сиёсатнинг тўғри эканлигидан далолат беради.

Республикада фармацевтика саноатини ривожланиши бир қатор чоратадбирларни ишлаб чиқишни тақозо этади: кадрлар тайёрлаш тизимини такомиллаштириш, янги ишлаб чиқариш корхоналарини барпо этиш ва эскирган моддий-техник базани қайта жиҳозлаш, табиий ва синтетик ҳом ашёлардан дори воситалар технологиясини ишлаб чиқиш. Охирги йўналишдаги ишларни амалга ошириш – маҳаллий доривор субстанцияларни ва ёрдамчи моддаларни ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш – Ўзбекистонда фармацевтика препаратларини ишлаб-чиқарилиши тўла шаклланганлигидан далолат беради.

Собиқ Иттифок Республикалари ўртасидаги хўжалик мулоқотларни бузилиши дори воситаларнинг ишлаб чиқариш ҳажмини кескин пасайтирди. Сўнгги маълумотларга кўра Россиянинг фармацевтика бозорида ҳорижий дори воситаларнинг ҳажми 60%, Украинада - 70% ташкил этмоқда. Россия ишлаб чиқарувчилари маҳаллий дори субстанцияларини ишлаб чиқиш энергия сарф-ҳаражатларнинг ортиши ва солиқ тизимининг номаъқуллиги билан ушбу ҳолатни изоҳласалар, Ўзбекистонда ушбу корхоналар бўлмаганлиги билан тушунтирилади. Бироқ бугунги кунда Навоий, Чирчиқ, Фарғона, Қўқон ва Андижон шаҳарларида фаолият кўрсатаётган, полиэтилен, кальцийланган ва каустикланган сода, метанол, натрий ва кальций гипохлорит ишлаб чиқарадиган кимёвий комплекслар кўпгина дори воситалар, ёрдамчи моддалар, замонавий жиҳозловчи воситаларни ишлаб чиқариш учун ҳом ашё манбаи бўлиб ҳизмат қилиши мумкин. Масалан, ишлаб чиқариладиган кимёвий моддалар асосида нитроглицерин, глицерофосфатлар, Т-2 эмульгатори (глицериндан), формалин (метанолдан), глюкоза ва глюконатлар (крахмалдан), фурадонин (фурфуролдан), магний ва кальций стеаратлар (стеариндан), этил эфири (спирт ва сульфат кислотасидан); техник маҳсулотларни қўшимча тозалаш натижасида тозаланган олтингугурт, натрий тиосульфат, натрий хлорид ва ҳ.к. ишлаб чиқариш мумкин. Кимё ва фармацевтика саноатлари ҳамкорлигида юқорида

келтирилган маҳсулотларни ишлаб чиқаришга тадбиқ этилишини таъминлаш мумкин.

Ўзбекистон Республикаси аҳолисининг дори воситаларига бўлган эҳтиёжини қондириш бўйича амалга оширилаётган ишларнинг устувор йўналишларидан бири маҳаллий доривор ўсимликлар ва табиий хом ашёлар асосида янги технологияларни яратиш ва фармацевтика ишлаб чиқаришига тадбиқ этишдир.

Дори препаратларни ишлаб чиқарилишини ташкил этиш масаласи бир нечта ўзаро боғлиқ бўлган – фаол компонентлар, ёрдамчи моддалар ва жиҳозлаш материалларини ишлаб чиқарувчи корхоналарни ташкил этиш билан ҳал этилиши мумкин. Бунда ёрдамчи моддаларнинг аҳамияти бекиёсдир, чунки улар дори шаклларига керакли ижобий технологик хоссаларни беради, биологик самарадорликни меъёрлайди ва сақланиш даврида барқарорлигини таъминлайди.

Ҳозирги кунда Республика фармацевтика ишлаб чиқарилишида ишлатилаётган асосий ёрдамчи моддалар ташқаридан олиб келинади, бу эса дори препаратларни ишлаб чиқаришни кенгайтиришга салбий таъсир этади ва уларнинг нарҳини қимматлаштиришга олиб келади.

Шунинг учун кўп мамлакатларда ёғоч ва пахтани қайта ишлаш билан олинадиган микрокристаллик целлюлозани (МКЦ) фармацевтика ишлаб чиқаришга тадбиқ этиш истиқболли ва долзарб масалалардан биридир. Юқори кимёвий тоза, организмга қўшимча ножўя таъсирининг йўқлиги, кўп моддалар билан мос келиши, ошқозон-ичак тизимида эримаслиги ва ижобий технологик тавсифи уни кўпгина дори моддалардан таблетка олишда қўлланишга имкон беради. Сувда тиксотроп гелсимон дисперсиялар ҳосил қилиши муҳим сифат кўрсаткичларидан бири бўлиб, вазелинсиз суртма дорилар асосларида қўлланишга ёрдам беради.

“Сарбонтекс” ҚК, “Галеника” МЧЖ бинт кесиш корхоналарида йил давомида тиббиёт докасининг кесиш чиқиндилари тўпланиб қолади ва улар ишлатилмайди. Ушбу чиқиндиларнинг пахта целлюлозасидан фарқ қилиши сабабли, улар асосида олинадиган МКЦнинг ҳам физик-кимёвий ва технологик хоссалари сезиларли фарқ қилади.

Дока чиқиндисидан олинадиган МКЦ кўрсаткичларининг меъёрланиши, янги тўлдирувчи иштирокида таблетка олиш жараёни ва таблетка массасининг технологик кўрсаткичларини ўрганиш, тайёр маҳсулотни биофармацевтик баҳолаш фармацевтик технологияни долзарб масалаларидан ҳисобланади. Гель ҳосил бўлиш жараёнини ўрганиш, геллар ва уларнинг дори моддалар билан ҳосил қилган аралашмаларини структура-механик хоссаларини ўрганиш МКЦ асосида олинадиган гидрофил суртмаларни илмий жиҳатдан ёндоштишга имкон беради.

Ўзбекистонда кенг тарқалган доривор ўсимликлардан бири туксиз қизилмия бўлиб, у халқ табobatiда кўп касалликларни даволашда ишлатилади. Тиббиёт амалиётида бронхиал астма, аллергия, экзема, псориаз,

Адиссон касаллиги, ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак ярасини даволашда қизилмия асосида олинган дори препаратлари (глицирам, флакарбин, ликвиритон, қизилмия илдизи қиёми) қўлланилади. Бироқ Ўзбекистонда фақат қизилмия илдизи қиёми ишлаб чиқарилади, бошқа препаратлар хориждан олиб келинади.

Шунинг учун қизилмия ва МКЦ асосида олинадиган дори препаратлари технологиясини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш ҳам фармацевтика фанининг долзарб масалаларидан ҳисобланади.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Диссертация иши биринчи марта бажарилган тугалланган илмий изланиш бўлиб, бинт кесиш корхонасининг чиқиндиларидан олинадиган МКЦ иштирокида дори препаратлари технологиясини илмий асосларини яратишга бағишланган.

Диссертация ишининг илмий-тадқиқот режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент фармацевтика институтининг “Таблетка технологиясини ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш, сифатини баҳолаш ва биофармацияси” илмий-тадқиқот иши режалари бўйича бажарилган (рўйхатга олиш рақами 01.97.0005082).

Тадқиқот мақсади. Олиб борилган изланишларнинг асосий мақсади дока кесиш чиқиндилари асосида олинган МКЦ иштирокида юмшоқ ва қаттиқ дори воситаларнинг илмий асосланган технологиясини яратиш ва фармацевтика ишлаб чиқаришига юқори терапевтик самарадорликни ва сақлаш вақтида барқарорликни таъминлайдиган янги таркибларни татбиқ этиш.

Тадқиқот вазифалари:

- МКЦ олишдаги технологик жараён омилларини унинг физик-кимёвий ва технологик кўрсаткичларига, тозалигига, таблетка ва гель ҳосил қилиш хоссаларига таъсирини ўрганиш. Бинт кесиш корхонасининг чиқиндиларидан олинадиган МКЦ учун керакли меъёрий хужжатлар мажмуасини тузиш;
- МКЦ олишдаги технологик жараён омилларини унинг физик-кимёвий ва технологик кўрсаткичларига, тозалигига, таблетка ва гель ҳосил қилиш хоссаларига таъсирини ўрганиш. Бинт кесиш корхонасининг чиқиндиларидан олинадиган МКЦ учун керакли меъёрий хужжатлар мажмуасини тузиш;
- даволаш-профилактика мақсадида ишлатиладиган МКЦ таблетка технологиясини ишлаб чиқиш;
- МКЦ асосида таблетка ва суртма шаклидаги дори препаратларнинг илмий асосланган таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш;
- *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларда ишлаб чиқилган дори препаратларнинг биофармацевтик хоссаларини ўрганиш;
- яратилган дори препаратларнинг сақланиш муддатини белгилаш;
- тадқиқотлар натижаси асосида керакли меъёрий хужжатлар мажмуасини тузиш, ишлаб чиқариш ва тиббиёт амалиётида қўллашга руҳсат

олиш учун ЎзР ССВни Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тақдим этиш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Изланиш объекти сифатида бинт кесиш корхонасининг чиқиндиларидан олинадиган МКЦ иштирокидаги таблетка массалари ва суртма асослари ишлатилди. Тадқиқотлар предмети сифатида МКЦ асосидаги таблетка ва суртма дори шаклдаги дори моддалар таркиблари танлаб олинди.

Тадқиқот методлари. Илмий тадқиқотларни бажаришда замонавий физик-кимёвий (ЮҚХ, ЮССХ, УБ-спектрофотометрия) ва технологик усуллардан фойдаланилди. Олинган дори шакллари XI-ДФнинг 2-нашр 154-160 бетларда келтирилган “Таблетка”лар; XI-ДФнинг 2-нашр 145-146 бетларда келтирилган “Суртма”лар; XI-ДФнинг 2-нашр 160-161 бетларда келтирилган “Экстракт”лар умумий фармакопея мақолалари талабларига жавоб бериши назорат қилинди. Стандартлаштириш усуллари 5 тадан кам бўлмаган тажриба намуналарда XI-ДФ ва OSt 42-01-2002 «Дори воситаларнинг сифат стандартлари. Асосий ҳолатлар» (Тошкент, 2002 йил) тармоқ стандарти талаблари бўйича ишлаб чиқилди.

Тадбиқ этилаётган дори препаратларнинг фармакокинетик кўрсаткичлари *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларда ҳамда фармакологик ва клиник тадқиқотларда ўрганилди. Фармакологик тадқиқотлар Тошкент фармацевтика институтининг фармакология ва клиник фармация кафедрасида маълум усулларда амалга оширилди. Дори моддаларнинг сақланиш муддати табиий ва “тезлаштирилган” усулларда ўрганилди.

Тажриба натижаларининг статистик таҳлили Стъудент мезонлари бўйича, ўртача натижаларнинг ишонч оралиғи чегара қийматини ҳисоблаш билан амалга оширилди.

Тадқиқот гипотезаси. Ёрдамчи моддалар - дори турларини тайёрлашда ишлатиладиган қўшимча моддалар бўлиб, дори воситаларини шакллантиришда қўлланилади. Ёрдамчи моддаларни тўғри танлашда бир қатор омилларни ҳисобга олиш керак. Бугунги кунда бутун дунёда қўлланиладиган ёрдамчи моддалар номенклатураси бир неча мингдан ортиқ. Ҳамдўстлик давлатларида фармацевтика амалиётида ишлаб чиқариладиган тайёр дори препаратлари таркибига қўшиладиган ёрдамчи моддалар атиги 20-30 номдан ошмайди. Кўпгина ёрдамчи моддалар кимё, озиқ-овқат ва бошқа саноат вазирликларига тегиши корхоналарда ишлаб чиқарилганлиги сабабли, уларга қўйиладиган асосий талаблар турличадир. Республикамиз маҳаллий хом ашё манбааларига бой эканлигига асосланиб, ёрдамчи моддаларни ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш келгусида улар асосида турли дори воситалар яратишда имконият бўлади. Буларни ҳисобга олиб биз “Сарбонтекс” ҚК, “Галеника” МЧЖ корхоналарининг бинт кесиш бўлимида тиббиёт доқасининг кесиш чиқиндилари асосида МКЦ олишни ва ушбу ёрдамчи модда асосида турли шаклдаги дори воситаларни ишлаб чиқариш масалаларини комплекс ўрганишни олдимизга мақсад қилиб қўйдик.

Диссертация ишининг асосий тамойилларидан бири бу турли шароитда ишлаб чиқарилган МКЦни технологик хоссаларини олдиндан моделлаштириб, белгиланган сифат кўрсаткичига эга ёрдамчи моддаларни олиш имкониятларини ўрганишдир. Олиб борилган тажрибаларда МКЦ олиш усули бевосита таблетка дори шаклининг сифат кўрсаткичларига таъсир кўрсатиши бир қатор таклиф этилган препаратларда ўрганилди: "Интроцел" 0,65 г таблеткалари; Папаверина гидрохлорид 0,04 г таблеткалари; Дибазол 0,02 г таблеткалари; "Аскорутин" 0,1 г таблеткалари; "Глициник" 0,525 г таблеткалари; "Эксокор" 0,1 г таблеткалари. Биринчи марта қизилмия куруқ экстракти ва МКЦ асосида таблетка технологияси ишлаб чиқилди ва амалиётга татбиқ этилди. Ушбу изланишлар турли даражада гигроскопик ҳоссага эга бўлган куруқ экстрактлардан қобиқ билан қопламасдан таблетка олиш мақсадида белгиланган ҳоссага эга қилиб синтезланган МКЦ ни қўллаш имкониятларини ўрганишга асос бўлиб хизмат қилади.

Шунингдек, турли гидролиз шароитда олинган МКЦ дан гелъ ҳосил қилиш хусусиятини ўрганиш натижасида гидрофил асосида 5% барат кислотаси ҳамда оддий олтингугурт суртмалари технологияси ишлаб чиқилди.

Ҳимояга олиб чиқиладиган асосий ҳолатлар:

- ёрдамчи модда сифатида МКЦ қўлланилган таблеткалар ва гидрофил асосли суртмалар таркиби, технологияси ва сифат назорати;
- қизилмия илдизининг қуюқ ва куруқ экстракти технологияси;
- таклиф этиладиган дори шакллари *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларда ўрганилган биофармацевтик таҳлил натижалари;
- ишлаб чиқилган дори препаратларнинг сақлаш шароити ва яроқлилиқ муддатини белгилаш бўйича олиб борилган тажриба натижалари.

Ишнинг илмий янгилиги. Биринчи маротаба комплекс физик-кимёвий, технологик ва биофармацевтик тадқиқотлар натижасида илмий асосланган ва тажрибалар натижасида исботланган, таркибида маҳаллий хом ашё МКЦ қўлланилган куйидаги таблетка ва суртма дори турларининг таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди: МКЦ "Интроцел" даволовчи-профилактика таблеткалари, технологияси такомиллаштирилган "Аскорутин", Дибазол, Папаверин гидрохлорид, Глицирам, "Эксокор" таблеткалари; гидрофил асосли борат кислотаси ва олтингугурт оддий суртмалари. МКЦ "Интроцел"нинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари ўрганилди. Биринчи маротаба глицирам ва никотин кислотаси асосида янги антисклеротик таъсирга эга "Глициник" таблеткалари яратилди. Ишлаб чиқилган дори шаклларнинг *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларда биологик самарадорлиги баҳоланди. Таклиф этиладиган препаратларнинг барқарорлигига сақлаш шароити ва жихозловчи материалларнинг таъсири ўрганилди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти:

- бинт кесиш чиқиндисидан олинадиган МКЦ асосида олинган таблетка шаклдаги даволовчи-профилактика озуқавий қўшимча (TSh 64-148566526.12-95) ҳамда таблеткалар ва суртмалар технологиясида ёрдамчи модда (TSh 64-148566526.12-95) учун техник шартлар ишлаб чиқилди ва ЎзР ССВ томонидан тасдиқланди;

- МКЦ “Интроцел”, “Аскорутин”, Дибазол, Папаверин гидрохлорид, “Глициник”, Глицирам, “Эскокор”, гидрофил асосли борат кислотаси ва олтингугурт оддий суртмаларининг мўтадил таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди. ЎзР ССВни Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасида рўйхатдан ўтган ва тиббиёт амалиётида қўлланишга рухсат этилган “Эскокор” (Давлат рўйхат рақами 00/623/6, ВФМ 42 Ўз-0335-2000), 5%ли борат кислотасининг суртмаси (Давлат рўйхат рақами 97/76/7, ВФМ 42 Ўз-0152-97). Рўйхатдан ўтган препаратлар “Ўзкимёфарм” ОАЖга ишлаб чиқариш амалиётга татбиқ этилган.

- “Аскорутин”, Дибазол 0,02 г, Папаверин гидрохлорид 0,04 г, “Глициник” 0,525 г, Глицирам 0,05 г таблеткалари учун меъёрий ҳужжатлар мажмуаси ишлаб чиқилган ва тиббиётда қўлланиши учун рухсат олишга топширилган;

- Қизилмия илдизи қуюқ ва қуруқ экстрактлари технологияларига ишлаб чиқариш регламентлари тузилиб, “Ўзкимёфарм” ОАЖ амалиётига татбиқ этилган.

Натижаларнинг жорий қилиниши. МКЦ “Интроцел”, “Эскокор” таблеткалари, 5% борат кислотасининг суртмаси ва қизилмия қуюқ ва қуруқ экстрактлари таркиби ва технологияси “Ўзкимёфарм” ОАЖ ишлаб чиқаришга татбиқ этилган.

Ишнинг синовдан ўтиши. Диссертация ишининг асосий мазмуни куйидаги илмий анжуманларда муҳокама қилинган: “Доривор хом ашёлар захирасини, доривор-профилактика воситаларни яратиш ва уларни тиббиёт амалиётида қўллаш” мавзусидаги I ва II Республика илмий-амалий конференцияларда (Самарқанд, 1998, 1999); “Марказий Осиё хом ашё базасида дори препаратларнинг яратиш истикболлари” мавзусидаги Ҳалқаро конференция (Тошкент, 1998); Фармацевтика технологиясининг 9-Ҳалқаро симпозиумида (Анқара, 1998); Ўсимлик моддалар кимёси бўйича ўтказилган III-Ҳалқаро симпозиумида (Бухоро, 1998); Академик С.Ю.Юнусов хотирасига бағишланган ёш олимлар илмий конференциясида (Тошкент, 2000); «Санкт-Петербург, Гастро-2004» VI-Ҳалқаро Славяно-Болтиқ форумда (Санкт-Петербург, 2004); Тошкент фармацевтика институтининг 70-йиллигига бағишланган «Фармацияда ишлаб чиқариш, илм ва таълим муаммолари» мавзусидаги илмий-амалий анжуманда (Тошкент, 2007); шунингдек Тошкент фармацевтика институтининг илмий семинарида (2009 йил 22 апрелдаги 3-сонли мажлис баёни).

Натижаларнинг эълон қилинганлиги. Диссертация иши бўйича 29 та илмий иш чоп этилган, жумладан 18 та илмий мақола, Халқаро ва республика конференция ва симпозиумларда 8 та маъруза тезислари; 3 та Ўзбекистон Республикаси патенти олинган. Бундан ташқари ишлаб чиқилган таркиб ва технологияларга 4 та фармакопея мақоласи тасдиқланган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация иши кириш, адабиётлар шарҳи ва 4-та бобда тажрибалар қисмидан ташкил топган бўлиб, 222 бет матндан, 51 жадвал ва 20 та расмдан иборат. Библиографик кўрсаткич 213 манбаани ташкил этади, улардан 74таси хорижий муаллифлар.

Диссертация ишининг кириш қисмида мавзунинг долзарблиги, тадқиқотлар мақсади ва вазифалари, илмий янгилиги, назарий ва амалий қиймати, химояга олиб чиқиладиган асосий ҳолатлар келтирилган.

Адабиётлар шарҳида таркибида МКЦ сақлаган дори воситалар технологияси ва уларнинг биофармацевтик баҳоланиши бўйича маҳаллий ва хорижий адабиётлар таҳлили келтирилган.

Иккинчи бобда бинт кесиш корхонасининг чиқиндиларидан олинган МКЦнинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари ёрдамчи моддани олиниш усулига қараб ўрганилган натижалари келтирилган.

Учинчи боб МКЦ иштирокида олинган дибазол 0,02 г, “Аскорутин”, Папаверин гидрохлорид 0,04 г, Глицирам 0,05 г каби таблеткалар таркиби, технологияси ва сифат назорати келтирилган.

Тўртинчи бобда Қизилмия илдизининг қуюқ ва қуруқ экстрактлари, глицирам субстанцияси, қизилмия қуруқ экстракти 0,1 г таблеткалари ва “Глициник” 0,525 г таблеткалари технологиялари масалалари кўрилган.

Бешинчи боб МКЦ олишдаги технологик омилларининг гель сифат кўрсаткичларига таъсирини ўрганишга бағишланган. Вазелинсиз асосда олинадиган 5% борат кислотаси ва оддий олтингугурт суртмасининг таркиби ва технологияси муҳокама этилган.

Иловаларда ишнинг амалий аҳамиятини тасдиқловчи хужжатлар келтирилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

1. МКЦ олиш усуллари ва дори препаратлари технологиясида қўлланилиши. Адабиётлар шарҳида ноанъанавий хом ашё мамбааларини қўллаш масалалари, микрокристаллик целлюлозали дори препаратлар таркиби ва технологияси кўриб чиқилган. Таблетка ва суртмалар технологиясида ёрдамчи модда сифатида қўлланиладиган МКЦ ни ўзига ҳос хусусиятлари ва уларга қўйиладиган талаблар аниқланган.

2. Технологик омилларни МКЦ физик-кимёвий хоссасига таъсирини баҳолаш ва “Интроцел” даволовчи-профилактика препарати технологиясини ишлаб чиқиш. Озиқавий клетчатка буйрак-тош, ичак, юрак ва қон томир касалликларини олдини олиш ва камайишида муҳим аҳамиятга эга. Озиқавий толаларнинг дозасини ошиб кетишида ножўя оқибатлар ҳам маълум: организм учун танқис бўлган витаминларни адсорбциялаш ва

уларни ўзлаштирилмайдиган ҳолга келиши, руҳ элементини организмга сўрилишини сусайтириши, организмдан кальций ва темирни чиқиб кетишини кучайтириши. Озиқавий толаларни зарарсиз ва назорат остида қўлланишини таъминлаш учун уларни организмга таблетка шаклида киритилиши мақсадга мувофиқдир.

Биз бинт кесиш ишлаб чиқариш чиқиндисидан олинадиган МКЦни таблетка дори шаклида озиқавий қўшимча сифатида қўллаш имкониятларини ўргандик. Бу мақсадда МКЦ олиш жараёнининг унинг кимёвий тозалигига таъсир этиши, прессланувчанлиги ва бошқа физик-кимёвий ҳамда технологик кўрсаткичлари ўрганилди.

МКЦ ни олишда ишлатиладиган минерал кислоталар целлюлозани гидролитик деструкцияланиши жараёнининг катализаторлари бўлиб, турли кислоталар ишлатилганида олинадиган кукунларнинг физик-кимёвий хоссаси деярли фарқ қилмаслиги лозим эди. Ишлатилган кислоталарнинг каталитик фаоллиги бир ҳил эмаслиги сабабли (хлорид, сульфат ва нитрат кислоталари) тажриба шароитида целлюлозани деполимерлашда турли тезликлар кузатилди.

Тенг шароитда гидролиз кинетикаси эритмадаги протонлар концентрациясига боғлиқ бўлади, яъни деполимеризация тезлиги ишлатилган кислотанинг фаоллигига боғлиқ. Гидролиз кинетикаси хлорид кислотасининг юқори фаоллигини исботлаб, нитрат кислотасининг катализаторлик хоссаси сульфат кислотасига нисбатан юқори эканлигини курсатди. Гидролиз тезлиги константаси юқорида келтирилган кислоталарга нисбатан мос равишда 0,16, 0,15 ва 0,07 дақ.⁻¹ ташкил этди.

Г.А.Петропаловский усули бўйича центрифугалашдан сўнг минерал кислоталарнинг целлюлозага сорбциясини ўрганиш гидролиз реакциясида нитрат ва хлорид кислоталарнинг юқори фаоллик кўрсатиши сабабларини аниқлашга имкон берди. Оралиқ концентрацияси 1-5% бўлган эритмаларни целлюлозада ушланиб қолиши кислота анионига боғлиқ эмас ва 20⁰ С ҳароратда 35% ни ташкил этди. Ҳарорат кўтарилиши билан ушланиш кўрсаткичи аста-секин пасаяди 50⁰ С ҳароратда 27% га ва 100⁰ С ҳароратда 24,5%. Бунда кислотанинг ижобий адсорбцияси кузатилади, яъни унинг целлюлозадаги концентрацияси эритма ҳажмидагига нисбатан юқори (1-жадвал).

1-жадвал

Центрифугалашдан сўнг кислоталарни целлюлозага сорбцияланиши

Кислота	Сорбция ҳарорати, °С	Эритмадаги кислота концентрацияси, %	Целлюлозадаги кислота концентрацияси, %
HCl	20	1,0	2,0
	50	2,0	3,9
	100	3,0	5,2

1-жадвалнинг давоми

Кислота	Сорбция ҳарорати, °С	Эритмадаги кислота концентрацияси, %	Целлюлозадаги кислота концентрацияси, %
HNO ₃	20	1,0	1,9
	50	2,0	4,2
	100	3,0	4,9
H ₂ SO ₄	20	1,0	2,0
	50	2,0	3,6
	100	3,0	4,2

Хлорид ва нитрат кислоталарнинг сульфат кислотасига нисбатан сорбцияланиши юқорилиги кислота анионларининг турли радиусга эга эканлиги билан изоҳлаш мумкин, бу эса стерик тўсиқларни пайдо бўлишига ва натижада уларнинг целлюлозада турли концентрацияда бўлишига олиб келади.

Демак, целлюлозани деполимерлаш тезлиги юқорилиги сабабли МКЦ олишда хлорид ва нитрат кислоталардан фойдаланиш мақсадга мувофиқдир. Ушбу кислоталарнинг таъсири полимерланиш жараёнини паст даражада ўтишига ва кристаллитларнинг максимал равишда ҳосил бўлишига олиб келади, бу эса микроцеллюлозани тозалигини таъминлайди.

Гидролиз динамикасини ўрганишда минерал аралашмаларнинг миқдори сульфат кислотали гидролиз учун бир ҳил даражада (0,1%), хлорид ва нитрат кислоталарининг эритмалари иштирокидаги гидролиз 0,06% гача пасайиши кузатилди, кейинги ҳолатларда сульфатларг нисбатан эрувчанлиги яхшироқюқьори нитрат ва хлорид тузларига ўтиши кузатилди. МКЦ да кристаллик фракциянинг миқдори хлорид ва нитрат кислоталар билан гидролизланганидан сўнг 76% дан то 81-82% гача ортиши кузатилди. Сульфат кислотали гидролиз учун кристалл ИК даражасини бир текисда ортиши ва паст натижаларни (~79%) кўрсатиши билан тавсифланди, бу эса целлюлозала материалларга кислоталарни танлаб сорбцияланиши бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларига тўла мос келади.

Майдалаш шароитини ўрганиш, МКЦнинг дисперслик даражаси прессланадиган массаларнинг технологик хоссаларига сезиларли таъсир қилишини кўрсатди (2-жадвал).

Олдиндан қурилган МКЦ майдалаш назоратга (майдаланмаган намунага) нисбатан сочилувчанлик хоссаларни салбий бўлиб боришига олиб келди. Бу ҳолатни юқори ҳароратда қуришти натижасида ҳосил бўлган сиртдаги пардаларни механик таъсир кўрсатиш натижасида тез бузилиши билан изоҳлаш мумкин. Структурани ғовакланиши ва электризация ҳисобига янги боғларни ҳосил бўлиши биргалигида сочилувчанликни салбий бўлишига олиб келди.

**МКЦ дисперслик даражасининг прессланадиган массаларнинг
технологик хоссаларга таъсири**

МКЦ фракцияси	Таблетка массасининг тавсифи			Андоза таблеткаларнинг тавсифи		
	Табиий оғиш бурчаги, град	Сочилув чанлик, $\text{кг/с} \cdot 10^{-3}$	Сочилув- чан зичлик, кг/м^3	Пресс- ланувч анлик, Н	Зичла- ниш коэф- фици- енти	Парчала ниши, с
Майдаланма- ган	58	5,5	510	>100	2,95	30
Майдаланган	63	2,0	400	>100	3,0	120
0,1ч200 мкм	64	1,8	390	>100	3,8	160
0,1ч100 мкм	63,2	2,0	366	>100	3,89	240
0,1ч50 мкм	63,5	2,0	360	>100	3,97	300

Олинган МКЦ таблеткалари бир вақтнинг ўзида мустаҳкам ва сувда тез эриш хоссаларига эга. Целлюлоза заррачаларнинг кичкиналашиши парчаланиш вақтини ортишига олиб келади, бу эса таблеткаларнинг парчаланишини назорат қилишда қўлланиши мумкин.

“Техноцел” ИТК билан ҳамкорликда олиб борилган тадқиқотлар натижасида “Интроцел” озиқавий микрокристаллик целлюлоза” Ўз 64-14856526.012-95 техник шартлар ишлаб чиқилди ва ЎзР ССВ томонидан тасдиқланди. МКЦ бевосита таблетка шаклидаги озиқавий қўшимча ва кукун шаклида – даволовчи-профилактика озиқ-овқат маҳсулотларини тайёрлаш учун ишлатилади.

Дока кесиш чиқиндисидан олинган МКЦни атом-абсорбцион усулдида таҳлил қилиш, “Интроцел” навини юқори тозалик даражасига эга бирикмалигини, оғир металллар излари озиқавий маҳсулотлар учун рухсат этилган меъёрдан ошмаслигини кўрсатди.

Маҳсулот юқори бактериал тозалик даражасига эга бўлиб, замбуруғ ва моғор, ичак таёқчаси ва сальмонелла гуруҳидаги бактерияларни сақланишини аниқлаш бўйича ўтказилган тестлар ижобий натижаларни бермади. Заҳарлилиги ва хавфлилиги бўйича у 12.1.007-76 ДТСТ нинг IY-синф моддаларга тааллуқли бўлиб, кумулятив, аллерген ва териға резорбтив таъсирга эга эмас.

“Интроцел” МКЦ таблеткаларини саноат миқёсида ишлаб чиқариш “Ўзкимёфарм” ОАЖнинг таблетка цехида амалга оширилди. Пресслаш икки усулда амалга оширилди: тўғридан-тўғри пресслаш ва олдиндан брикетлаб таблетка олиш. Иккинчи усул аниқ дозада таблетка олишга имкон берди ва асосий усул сифатида танланди.

3. “Интроцел” МКЦ – дори препаратлардан таблетка олишда қўлланиладиган янги ёрдамчи модда. Тошкент фармацевтика институти ва “Техноцелл” ИТК олимлари билан ҳамкорликда олиб борилган тадқиқотлар натижасида таблетка олишда йўналтирилган мақсадли ёрдамчи восита сифатида ишлатиш учун “Интроцелл-Т” микрокристаллик целлюлоза” техник шартлари ишлаб чиқилди ва ЎзР ССВ Фармакопея қўмитасида рўйхатдан ўтказилди. Техник шартларда келтирилган физик-кимёвий ва технологик хоссалари озикавий МКЦ “Интроцел”га ўхшаш бўлиб, фақат дори препаратлари технологияси учун муҳим кўрсаткичларни киритилганлиги билан фарқ қилади. “Чинлиги”, “Крахмал борлигини синаш”, “Сувда эрувчан моддалар” микрокристаллик целлюлозанинг тозаллигини тавсифлайди, шунингдек оғир металллар ва микробиологик тозаллик каби кўрсаткичларни биргаликда аниқлаш тўлдирувчи модданинг хавфсизлигини тасдиқлайди. Технологик кўрсаткичларни (сочилувчан зичлик, табиий оғиш бурчаги, сочилувчанлик, прессланувчанлик) киритиш МКЦни саноат миқёсида таблетка олиш учун қўлланилишини кафолатлайди.

“Интроцел-Т” МКЦ физик-кимёвий ва структура-механик хоссалари бўйича фарқланадиган турли субстанцияларни пресслашда қўлланилди (3-жадвал). Бундай ёндошиш янги ёрдамчи моддани кенг миқёсда таблетка олиш учун қўлланилиши мумкинлигини кўрсатди.

3.1. МКЦ асосида папаверин гидрохлорид таблетка технологиясини такомиллаштириш. Папаверин гидрохлорид 0,04 г таблеткаларининг ўртача массаси 0,35 г бўлиб, қанд ва картошка крахмали асосида “Ўзкимёфарм” ОАЖда ишлаб чиқарилади. Ушбу таркиб ва технологиянинг камчилиги таблеткаларнинг ўртача массаси асосланмаганлиги, ёрдамчи модда сифатида озикавий махсулотларни қўлланилиши ҳамда таблеткаларнинг қаттиқлиги ва парчаланиши босим кучига боғлиқлиги. Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра, папаверин гидрохлорид заррачаларнинг тузилишига кўра анизодиаметрик гуруҳга мансуб (С.М.Маҳкамов, Х.К.Джалилов). Одатда ушбу технологик гуруҳга мансуб дори препаратлардан тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олиш қийин амалга ошириладиган масала. Бунда таблетка таркибига тўлдирувчи, ғовакловчи, антифрикцион моддаларни киритиш ва нам донадорлаш усулини қўллашни тақазо этади.

Субстанция ва ёрдамчи моддаларни мўътадил мутаносиблигини танлаш учун таблетка массаси таркибига турли миқдорда МКЦ, картошка крахмали, кальций стеарати киритилади ва урта серияда таблетка массаси тайёрланди. Ҳар бир серия тозаланган сув, этил спирти, крахмал шилимшиғи ва МЦ геллари билан алоҳида намланди. Намланган масса кўритилди ва тешигининг диаметри 1000 мкм элақдан ўтказилиб, қўл гидропрессидида андоза таблеткалар олинди. Олинган таблеткалар ташқи кўриниши ва парчаланиши бўйича баҳоланди.

3-жадвал

Дори моддаларнинг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

Ўрганилган кўрсаткичлар	Папаверин гидрохлорид	Дибазол	Никотин кислотаси+ глицирам (глицинник)	Аско-рутин	Қизилмия куруқ экстракти
1. Фракцион таркиб, %					
+1000 мкм	-	-	-	8,00	12,0
-1000+ 500 мкм	5,80	-	-	84,00	74,5
- 500 + 250 мкм	29,58	-	-	1,72	10,4
- 250 + 150 мкм	30,72	32,0	69,75	5,60	31
- 150 + 125 мкм	31,0	58,0	24,65	0,68	-
- 125 мкм	2,9	10,0	5,60	-	-
2. Сочилувчанлик, кг/с.10 ⁻³	3,06	4,16	-	-	2,02
3. Сочилувчан зичлик, кг/м ³	668,0	474,0	465,0	335,0	872,0
4. Прессланувчанлик, Н	20,0	95,0	40,0	30,0	38,0
5. Зичланиш коэффициенти	2,5	2,48	4,2	3,6	1,90
6. Табiiй оғиш бурчаги, град.	46,0	35,2	68,8	68,8	36,8
7. Қолдиқ намлик, % (70°С)	0,2	5,0	4,8	8,0	5,2

Бундан ташқари тажрибалар «Транс-медика» (Германия) ва «Dolde» (Швейцария) фирмаларининг “Avisel PH 101” навли микрокристаллик целлюлозаларида ҳам олдиб борилди.

Олиб борилган тадқиқотлар натижаси прессланадиган масса таркибига таблетканинг ўртача массасига нисбатан 83% МКЦ, 3% картошка крахмали ва 1% кальций стеаратларни киритиш ва боғловчи модда сифатида 5% крахмал шилимшиғини ишлатиш мақсадга мувофиқлигини кўрсатди (4-жадвал).

4-жадвал

Папаверин гидрохлорид таблеткалар таркиби

Модданинг номи	Киритиладиган модда миқдори, г		
	I серия	II серия	III серия
Папаверин г/х	0,04	0,04	0,04
МКЦ «Интроцел-Т»	0,249	-	-
МКЦ «Трансмедика»	-	0,249	-

4-жадвалнинг давоми

Модданинг номи	Киритиладиган модда миқдори, г		
	I серия	II серия	III серия
МКЦ «Долде ЛТД»	-	-	0,249
Картошка крахмали	0,008	0,008	0,008
Кальций стеарат	0,003	0,003	0,003
Ўртача масса	0,300	0,300	0,300

Тажрибаларнинг кейинги босқичида папаверин гидрохлориднинг ҳар бир серияси ва МКЦ тешигининг диаметри 250 мкм элақдан ўтказилди ва 5% крахмал шилимшиғи билан намланди. Нам масса 40-50°C ҳароратда мўътадил қолдиқ намлик қолғунича қурилди. Сўнг масса тешигинг диаметри 1000 мкм элақдан ўтказилиб гранула шаклига келтирилди ҳамда картошка крахмали ва кальций стеарат аралашмаси билан упаланди, ва таблетка массасининг технологик хоссалари ўрганилди.

5-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, папаверин гидрохлорид ҳамда маҳаллий ва хорижда ишлаб чиқилган МКЦлар иштирокида олинган прессланадиган массаларнинг технологик хоссалари деярли бир ҳил ва улардан замонавий таблетка машиналарида сифатли таблеткалар олишга имкон берадилар.

5-жадвал

Папаверин гидрохлорид прессланадиган массанинг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

Ўрганилган тавсифлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар		
		I серия	II серия	III серия
Фракцион таркиб:				
+1000 мкм		3,5	1,4	2,6
-1000 +500 мкм		41,2	40,3	39,0
-500 +250 мкм		26,4	29,0	25,5
-250 +200 мкм		18,0	15,5	17,2
-200 +150 мкм		7,4	10,6	11,7
-150 мкм		3,5	3,2	4,0
Сочилувчанлик	кг/с·10 ⁻³	8,0	7,5	8,5
Сочилувчан зичлик	кг/м ³	675,0	590,0	705,0
Прессланувчанлик	Н	50,0	70,0	65,0
Зичланиш коэффиценти	-	2,2	2,0	2,1
Табийй оғиш бурчаги	градус	28,0	29,0	27,0
Қолдиқ намлик	%, (70°C)	2,2	2,2	2,2

Кейинги тажрибаларда учта серияда тайёрланган массалар зарб билан ишлайдиган таблетка машинасида 0,300 г дан прессланди. Масса пресс-формага ёпишмасдан бир меъёрда қоникарли прессланди ва таблеткаларнинг ўртача массаси пресслаш вақти мобайнида бир ҳил бўлди. Олинган

таблеткалар ташқи кўриниши, ўлчами, ўртача массадан четланиши, қаттиқлиги ва парчаланиши бўйича Давлат фармакопеясининг XI-нашрида келтирилган талабларга жавоб берадилар.

Таблеткаларнинг гипотензив фаоллиги ҳамда махсус таъсири мушукларнинг нафас олишида ўрганилган. Таклиф этилаётган таркибдаги папаверин гидрохлорид таблеткаларнинг гипотензив таъсири корхонада ишлаб чиқарилаётган таблетка намуналарига нисбатан фаоллиги юқори эканлиги ўрганилди (мос равишда 15-23% ва 3-9%).

Таклиф этилаётган папаверин гидрохлорид таблеткаларининг барқарорлиги табиий сақлаш ва “тезлаштирилган” усулларда 40°C ҳароратда ўрганилди. “Тезлаштирилган” усулда ҳар 46 суткада таблеткаларнинг сифат ва миқдор кўрсаткичлари ўрганиб борилди, бу эса ҳона ҳароратида 6 ой мобайнида сақлаш вақтига тўғри келади. Ҳарорати 40°C бўлган термостатда 456 сутка сақланган таблеткаларда меъёрдан ортадиган сифат ва миқдорий ўзгаришлар кузатилмади, бу эса ҳона ҳароратида 5 йил мобайнида сақлаш вақтига тўғри келади.

Шуни алоҳида таъкидлаш лозимки, таблеткаларнинг парчаланиш вақти пресслашга сарфланган босим кучига деярли боғлиқ эмас.

3.2. Дибазол 0,02 г табелкаларининг янги таркиби ва технологияси.

Дибазол субстанцияси тангачасимон полидисперс кристалл ҳолдаги кукун бўлиб, II-технологик гуруҳга мансуб (Е.Е.Борзунов таснифи бўйича). Субстанция асосан 150 мкмдан кичик бўлган фракциялардан ташкил топган. Қониқарсиз сочилувчанликка, кичик сочилувчан зичлик, катта табиий оғиш бурчаги, қониқарсиз зичланиш коэффиценти сабаблидир. Субстанциянинг кичкина дозаси ва қониқарсиз технологик тавсифлари таблетка масса таркибига керакли ёрдамчи моддаларни қўшиш ва нам донадорлаш усулидан фойдаланишни тақозо этади. Субстанция ва ёрдамчи моддаларнинг мўътадил мутаносиблигини танлаш мақсадида таблетка массаси таркибига турли миқдорда “Интроцел-Т” МКЦ, картошка крахмали ва кальций стеарат киритилди.

Олиб борилган тажриба натижалари таблеткалар таркибига 86% МКЦ, 3% картошка крахмали ва 1% кальций стеарат (таблеткаларнинг ўртача массасига нисбатан) киритиш мақсадга мувофиқлигини кўрсатди. Бундан келиб чиқиб, “Интроцел-Т” МКЦ асосида ўртача массаси 0,200 г бўлган дибазол таблеткаларининг таркиби таклиф этилди. Кейинги тажрибаларда таблетка массаси “ЭРВЕКА” фирмасининг таблетка машинасида 0,02 г дан ўртача массаси 0,200 г дан прессланди.

Аниқланишича, масса пресс-формага ёпишмасдан қониқарли прессланди ва олинган таблеткаларнинг ўртача массаси пресслаш вақти мобайнида бир хил бўлди. Таклиф этилган таркиб ва технология бўйича олинган дибазол таблеткалари ташқи кўриниши, баландлигининг диаметрига мутаносиблиги (30%), ишқаланишга бўлган қаттиқлиги (98,7%),

парчаланиши (15-20 мин), ўртача массаси ва ундан четланиши ($0,200 \pm 3,5$ г) бўйича ДФ XI-нашр талабига тўла жавоб беради.

Шундай қилиб, ўртача массаси камайтирилган ва препаратнинг сифат кўрсаткичларига зиён етказмасдан дибазолнинг “Интроцел-Т” МКЦ асосидаги таблеткалар таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди.

Таблеткаларнинг биосамарадорлигини тажрибаларда массаси 2,5-3,0 кг бўлган 5 та мушукда ўрганилди. Таклиф этилаётган ва корхонада ишлаб чиқарилаётган таблеткаларни организм массасига 5-10 мг/кг ҳисобдан оғиз орқали берилганда артериал қон босимга сезиларли таъсир кўрсатмади. Шу сабабли, алоҳида тажрибаларда дибазолни массага нисбатан 2-5 мг/кг ҳисобидан венага юборилди. Дибазол таблеткаларини 2 мг/кг ҳисобидан юбориш эса артериал қон босимини сезиларли даражада (15-25 мм см.уст.) пасайтириши кузатилди. Корхонада ишлаб чиқилган намуналарга нисбатан таклиф этилаётган таблеткалар қон босимни пасайтириш хоссаси узоқ вақт двомида кузатилди (мос равишда 60-70 дақиқа ва 60-90 дақиқа).

3.3 «Аскорутин»я таблетка технологиясини такомиллаштириш. Поляризацияон микроскоп ёрдамида ўтказилган кристаллографик изланишлар натижасида аскорутин майда призма шаклдаги (рутин) ва тўртбурчак пластинка шаклдаги (аскорбин кислотаси) анизодиаметрик кристаллардан ташкил топган бўлиб, уларнинг узунлиги $3,30 \pm 0,11$ мкм (рутин) ва $25,11 \pm 0,61$ мкм (аскорбин кислота), эни $0,64 \pm 0,09$ мкм (рутин) в $10,10 \pm 0,45$ мкм (аскорбин кислотаси). Аскорбин кислотаси ва рутиннинг шакл омили мос равишда 2,48 ва 5,15 ташкил этади. Адгезион хоссалари бўйича ўрганилаётган аралашма – аскорбин кислотаси ва рутин – юқори қайишқоқ, ёмон прессланадиган ва пресслаш учун кучли боғловчи моддаларни талаб қиладиган моддалар туркумига киради. “Аскорутин” субстанцияларининг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш натижасида кейинги тажриблар қуйидаги таркибдаги таблеткаларда олиб борилди (6-жадвал).

6-жадвал

Таклиф этилаётган “Аскорутин” таблетка таркиблари

Дори ва ёрдамчи моддалар	Таркиблар, г			
	I	II	III	IV
Рутин	0,0500	0,0500	0,0500	0,0500
Аскорбин кислотаси	0,0500	0,0500	0,0500	0,0500
МКЦ	0,1200			
Қанд упаси		0,1200		
Кальций карбонат			0,1200	
Глюкоза				0,1200
Картошка крахмали	0,0275	0,0275	0,0275	0,0275
Кальций стеарат	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
Таблетканинг ўртача массаси	0,2500	0,2500	0,2500	0,2500

Таклиф этилаётган “Аскорутин” таблеткаларнинг оптимал геометрик омиллари қуйидагиларни ташкил этди: диаметри – 9 мм, баландлиги – 3,2 мм, шакли – ясси цилиндрсимон, фаскали ва риска чизиги бор.

Таклиф этилаётган таркиблар бўйича олинган “Аскорутин” таблеткаларнинг прессладиган массалари ижобий технологик тавсифларга эга, бу эса пресслаш жараёнини бир меъёردа кечишини ва олинadиган маҳсулотни ДФ XI-нашр талабига тўла жавоб беришини таъминлайди, ишлаб чиқилган технология тажриба намуналарда “Ўзкимёфарм” ОАЖ базасида корхона шароитида муваффақиятли синовдан ўтказилди.

Биофармацевтик изланишлар *in vitro* тажрибларда “Айланувчан кажава” асбобида муҳитни 100 айл./дақ. тезликда олиб борилди. Таблетка дори туридаги препаратнинг биосамарадорлиги сичқонларда капилляр ўтказувчанликни мустаҳкамлаши бўйича К.Н.Манакова усулида аниқланди (8-жадвал). Олиб борилган тажрибаларни кўрсатишича, МКЦ асосида I-таркиб бўйича олинган таблеткалардан рутин ва аскорбин кислотасини ажралиб чиқиши санот миқёсида ишлаб чиқилган таблетка намуналарига нисбатан мос равишда 8,4% ва 13,3% га юқорилиги аниқланди. Капилляр ўтказувчанликни мустаҳкамлаши бўйича тавсия этилаётган таблеткалар саноатда ишлаб чиқарилганларга нисбатан 33,4% га фаолроқ.

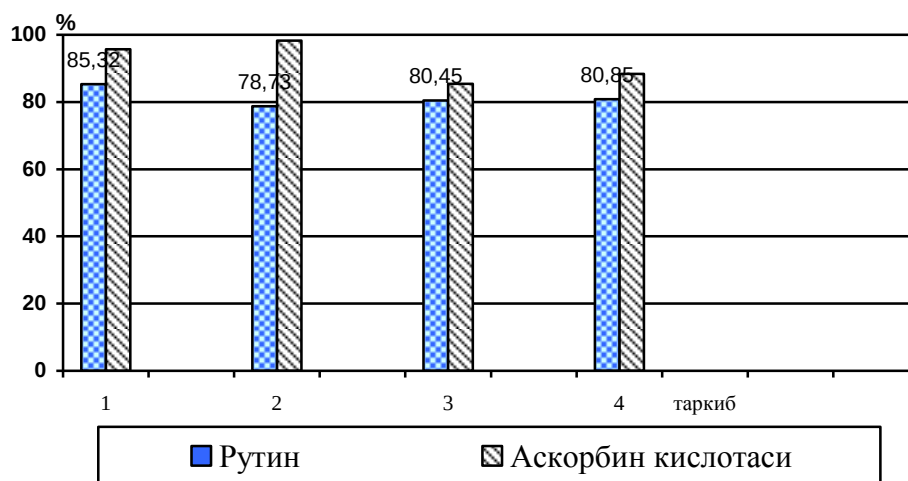
7-жадвал

Прессладиган массанинг технологик хосслари ва “Аскорутин” таблеткаларининг физик-механик кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар			
		I-таркиб	II-таркиб	III-таркиб	IV-таркиб
Сочилувчанлик	кг/с10 ⁻³	11,30±2,89	12,50±2,57	14,30±2,58	11,25±2,36
Табиий оғиш бурчаги	градус	31,20±2,12	32,40±2,46	34,10±2,47	31,80±2,85
Сочилувчан зичлик	кг/м ³	640,0±3,58	777,0±3,45	791,0±2,39	655,5±2,09
Прессланув- чанлик	H	90,00±2,34	40,00±2,77	40,00±2,67	40,00±1,89
Зичланиш коэффициенти	-	2,72±3,31	1,76±2,45	2,04±2,84	2,22±2,25
Қолдиқ намлик	%, (70°C)	4,80±2,45	3,60±3,11	3,20±2,64	3,08±2,85
Таблеткаларнинг ташқи кўриниши	-	Яшил-саригиш рангли, ҳолдор	““	““	““
Ўртача масса ва ундан четланиши	г, %	0,250±3,5	0,250±2,7	0,250±2,1	0,250±3,1
Баландликни нг диаметрига муносабати	%	34,50±1,25	33,00±1,45	38,00±0,85	35,75±1,40

7-жадвалнинг давоми

Кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар			
		I-таркиб	II-таркиб	III-таркиб	IV-таркиб
Қаттиқлик:					
- ишқаланишга	%	99,39±0,65	98,70±1,15	98,54±1,00	98,85±0,15
- синишга	H	35,00±4,80	40,00±4,95	40,00±5,10	35,00±2,60
Парчаланиши	C	375,0±3,45	420,0±3,15	445,0±4,30	360,0±3,10



1-расм. “Аскорутин” таблеткаларидан рутин ва аскорбин кислотасининг ажралиб чиқиш кинетикаси

8-жадвал

“Аскорутин” таблеткаларининг фармакодинамик самарадорлигини ўрганиш натижалари

Ўрганилган таркиблар	Доза, мг/кг	Капилляр ўтказувчанлик вақти, дақиқа	
		Абс.вақт	Фоиз
Назорат гуруҳи	0,5 мл тозаланган сув	10,18±2,54	100,00
Тавсия этилаётган таблеткалар:			
I-таркиб	100,00	20,70±2,34	203,34
II-таркиб	-“-	20,05±2,46	196,95
III-таркиб	-“-	14,65±2,87	143,91
IV-таркиб	-“-	16,46±2,68	161,60
Саноат корхона-сида ишлаб чиқарилган таблеткалар	100,00	17,30±2,44	169,94

Сақланиш муддатини олдинда белгилаш учун тавсия этилаётган таблеткалар “тезлаштирилган” усулда 40°C ҳароратда 365 сутка мобайнида сақланди, бу эса ўрганилаётган препаратларни 4 йил мобайнида сифатини йўқотмаслигини кўрсатди, олинган натижалар табиий шароитда сақлаш натижалари билан корреляция қилинади.

3.4. Глицирам таблеткаларини янги таркиби ва технологияси.

Субстанция ва ёрдамчи моддаларни мўътадил мутаносиблигини танлаш мақсадида прессланадиган масса таркибига турли микдорда МКЦ, картошка крахмали ва кальций стеарат қиритилди. Ҳар бир таркибга ҳисобланган микдорда глицирам ва МКЦ қўшилиб, яхшилаб аралаштирилди ва боғловчи модда сифатида тозаланган сув, турли концентрациядаги этил спирти, 2%, 3%, 5% крахмал шилимшиғи, карбоксиметилцеллюлозани натрий тузларининг 2%, 3% геллари мўътадил намликдаги масса ҳосил бўлгунича қиритилди. Нам масса қуритилди ва тешик диаметри 1000 мкм элакдан ўтказилиб, гранула ҳолига келтирилди, сўнг тортилди ва картошка крахмали, кальций стеарат аралашмаси билан упаланди.

Тайёрланган прессланадиган массадан андоза таблеткалар қўл гидропрессиди 120 МПа босимда олинди. Олинган таблеткалар ташқи кўриниши, қаттиқлиги ва парчаланиши бўйича баҳоланди. Тажриба натижалари асосида боғловчи модда сифатида тозаланган сув ва қуйидаги мўътадил таркиб танлаб олинди:

Глицирам	- 0,0500 г
МКЦ «Интроцел-Т»	- 0,0900 г
Тальк	- 0,0021 г
Картошка крахмали	- 0,0064 г
Кальций стеарат	- 0,0015 г
Таблетканинг ўртача массаси	– 0,1500 г

Тажрибаларни кейинги босқичида глицерам ва МКЦ аралаштирилиб, тозаланган сув билан мўътадил нам масса ҳосил бўлгунича намланди. Нам масса 40-50°C ҳароратда 4,0-4,2% қолдиқ намликкача қуритилди. Қуритилган масса тешик диаметри 1000 мкм бўлган элакдан ўтказилиб, тальк, картошка крахмали ва кальций стеарат аралашмаси билан упаланди ва прессланадиган массанинг технологик хоссалари ўрганилди.

Таблеткалар ўртача массаси 0,15 г дан «ЭРВЕКА» фирмасининг таблетка машинасида прессланди. Масса пресс-формага ёпишмасдан, бир меъёрда прессланди, таблеткаларнинг ўртача массаси барқарор.

Тавсия этилган таркиб ва технология бўйича олинган глицирам таблеткалари сифат кўрсаткичлари бўйича ДФ ХІ-нашр талабларига жавоб беради.

«Ўзкимёфарм» ОАЖ ва «Кимёфарм» ОАЖ (Қозоғистон) ишлаб чиқарилган глицерам таблеткаларининг ўзига ҳос таъсирини қиёсий

ўрганишдаги тажрибаларда массаси 160-186 г, икки жинсли каламушларда олиб борилди. Тажрибалар асептик тажриба артрити – яллиғланиш фонида ўтказилди. Яллиғланиш каламушларнинг орқа оёғи апоневрози остига субплантар равишда формалин ва гистамин киритиш билан амалга оширилди. Яллиғланишга қарши таъсири оёқ ҳажмининг фарқини флокоген агентларни киритишдан олдин онкометрик ўлчаш билан, шунингдек 2,6 соатдан сўнг, яъни шиш максимал равишда ривожланганида амалга оширилди. Оёқ ҳажмининг ортиши бошланғич кўрсаткичга нисбатан фоизда аниқланди. Асептик яллиғланиш фонида ўрганилаётган препарат – глицирам таблеткалари – оғиз орқали 75 мг/кг дозада киритилди. Ўрганилган глицирам таблеткалари бир ҳил даражада аниқ намоён бўлган яллиғланишга қарши таъсирга эга.

4. Қизилмия илдизи қуруқ экстракти асосида олинган дори воситаларнинг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш. Қизилмия препаратларининг тиббиёт амалиётида кенг қўлланилишига қарамасдан, унинг имкониятлари ҳали тугагани йўқ. Бугунги кунда мавжуд бўлган қизилмия қуруқ экстрактини олиш усуллари мукаммал эмас, масалан, қизилмия илдизининг қиёми микроорганизмлар ва моғор тез ривожланиши сабабли нисбатан кам вақт сақланади. Қуруқ экстрактлар эса бу камчиликдан истисно, бироқ уларни олиш кўп босқичли ва мураккаб жараёндир.

Муаллифлар билан ҳамкорликда биз қизилмия илдизидан қуюқ ва қуруқ экстрактини олиш технологияси ишлаб чиқдик ва амалиётга татбиқ этдик. Усул илдиз таркибидаги глицирризин кислотасини эрувчан аммоний тузига ўтказиш мақсадида, олдиндан майдаланган қизилмия илдизи ва илдизпоясини икка марта 0,25% аммиак эритмаси билан ишлов беришга асосланган. Олинган экстрактнинг зичлиги 1,15 г/см³ кам бўлмаган ҳолда вакуум-буғлатгич аппаратида (80°C ҳароратда, 0,8-0,9 кг/см босимда) таркибида 14% кам бўлмаган микдорда кислота сақлаган қуюқ экстракт ҳосил бўлгунича концентрланди. Қуюқ экстрактни қуриштириш калориферли қуриштиришда 60-65°C ҳароратда, кейинги майдалаш ва қайта қуриштириш билан амалга оширилди. Майдалаш золдирли тегирмонда бажарилди. Таклиф этилган усул таркибида 17%дан кам бўлмаган микдорда глицирризин кислота сақлаган қуруқ экстракт олишни таъминлайди.

Ушбу усулда олинган экстрактларга ВФМ 42 Уз-0257-07 ва 42 Уз-0275-07 ишлаб чиқилган ва тасдиқланган бўлиб, бу эса улар асосида бир қатор янги ва такомиллаштирилган препаратларни ишлаб чиқишга имкон берди. Сақлаш муддати узайтирилган, таркибида қизилмия қуюқ экстракти, этил спирти, қанд қиёми ва консервант сифатида 0,1-0,2% натрий бензоат ёки лимон кислотаси қўшилган сироп учун патент олинган. Қуруқ экстракт "Эксокор" таблеткаларини ишлаб чиқиш ва ишлаб чиқариш амалиётига татбиқ этиш учун қўлланилди.

Бир қатор мақсадлар учун глицирризин кислотани моноаммоний тузи – глицирам сифатида қўллаш мақсадга мувофиқ. Тозалиги 92-93% бўлган

глицирам субстанциясини олиш технологияси чучукмия илдизини тўрт марта аммиакнинг 0,25% сувли эритмаси ёрдамида экстракция қилиш ва кейинги вакуум остида концентрлашдан, совитиш ва коагуляцияга учраган оксилларни филтрлашдан иборат. Сўнг экстракт сульфат кислотасининг 30% эритмаси билан рН 1,0-1,5 бўлгунча ишлов берилади. Чўкмага тушган глицирризин кислотаси, сульфат кислотасидан ювилганидан сўнг ацетон билан экстракция қилинади, бунда хома ашё-экстраент нисбати 1:5. Филтрланган ацетонли ажратмалар 25% аммиак эритмаси билан рН 7,5-8,9 гача етказилади. Чўкмадаги учаммоний тузини ацетондан ажратиб ва ювиб олинганидан сўнг ҳисобланган миқдордаги музлаган сирка кислотаси билан ишлов бериб, глицирамга ўтказилади. Ҳосил бўлган чўкма ажратиб олинади, ювилади ва вакуум остида 45-50°C ҳароратда доимий массагача қуритилади.

Техник глицерам таркибида фаоллаштирилган кўмир сақлаган этанол ёрдамида қайтадан кристалланганидан кейин маҳсулотнинг сифати ВФМ 42-419-75 талабига жавоб бериши лозим.

4.1. Қизилмия илдизи қуруқ экстрактидан «Глициник» таблеткалари таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш. Академик В.Вохидов номли жарроҳлик илмий Марказида ўтказилган илмий тадқиқотлар глицирам ва никотин кислотаси аралашмаси – Глициник – атеросклерозни даволашда юқори биологик самарадорликка эга эканлигини кўрсатди. Биз Глициник таблетка дори шаклининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш вазифаларини ҳал этдик. Мўътадил ёрдамчи моддалар танлаш мақсадида субстанцияга бир ҳил миқдорда қанд упаси, желатин, крахмал ва МКЦ киритиш билан таблетка массаси тайёрланди (9-жадвал).

9-жадвал

**Нам донаторлаш усулида олинadиган “Глициник”
таблеткаларининг таркиби**

Моддалар	Таблетка таркибидаги моддалар миқдори, г			
	I серия	II серия	III серия	IV серия
Глицирам	0,025	0,025	0,025	0,025
Никотин кислотаси	0,500	0,500	0,500	0,500
Қанд упаси	0,049	-	-	-
Желатин	-	0,049	-	-
Крахмал	0,02	0,02	0,069	0,02
МКЦ	-	-	-	0,049
Кальций стеарат	0,006	0,006	0,006	0,006
Ўртача масса	0,600	0,600	0,600	0,600

Боғловчи модда сифатида 5% крахмал шилимшиғи ишлатилган прессланадиган массаларнинг технологик хоссалари 10-жадвалда келтирилган.

Жадвалда келтирилган натижаларни кўрсатишича, I-сериядаги таркиб яхши сифат кўрсаткичларни намоён этсада, таблеткаларнинг парчаланиши талабга жавоб бермади. Желатин асосида тайёрланган II-сериядаги таркиб ижобий технорлогик хоссаларни намоён этсада йирик фракцияларнинг кўплиги сабабли ташқи кўриниши ва парчаланиши бўйича талабга жавоб бермайдиган таблеткалар олинди. III ва IV таркиблар бўйича олинган таблетка массалари ижобий технологик хоссаларни намоён этсада, бироқ картошка крахмали асосида олинган масса прессланувчанлиги, фракцион таркиби ва ташқи кўриниши бўйича талабга жавоб бермади. Технологик ва биофармацевтик нуктаи назаридан МКЦ асосида олинган таблетка массаси мақсадга мувофиқ деб топилди.

Юқорида келтирилган натижаларга асосланган ҳолда “Глицинк” таблеткалари учун мўътадил деб IV-сериядаги таркиб топилди ва қуйидаги технология бўйича таблеткалар олинди:

Глицирам, никотин кислотаси ва МКЦ тешик диаметри 150 мкм элакдан ўтказилиб, аралаштирилди ва мўътадил нам масса ҳосил бўлгунча 5% крахмал шилимшиғи қўшилди. Нам масса тешик диаметри 2000 мкм элакдан ўтказилди ва мўътадил қолдиқ намликгача (3,5%) қуритгич жавонида 50-60°C ҳароратда қуритилди. Қуритилган масса тешик диаметри 1000 мкм элакдан ўтказилиб, тортилди ва олдиндан 100 мкм элакдан ўтказилган картошка крахмали ва кальций стеарат аралашмаси билан упаланади. Тайёрланган масса ўртача массаси 0,600 г таблеткаларга РТМ-12 таблетка машинасида прессланди.

10-жадвал

Прессланадиган массанинг технологик хоссалари ва “Глициник” таблеткаларининг физик-механик кўрсаткичлари

Ўрганилган кўрсаткич, ўлчов бирлиги	Натижалар			
	I серия	II серия	III серия	IV серия
Фракцион таркиб, мкм,%:				
+1000	14,42±3,2	0,50±2,56	0,90±3,22	-
-1000+ 500	72,60±2,7	82,40±2,34	6,05±2,58	60,45±2,28
-500+ 250	10,18±2,4	13,35±3,32	10,85±3,10	20,08±2,76
-250+ 125	2,00±3,0	3,20±2,90	12,10±3,12	12,01±3,45
-125	0,80±2,6	0,55±2,78	70,10±3,22	7,46±3,08
Сочилувчанлик, кг/с 10 ⁻³	11,10±2,80	12,50±2,57	14,30±2,58	11,25±2,36
Табиий оғиш бурчаги, градус	31,20±2,12	29,40±2,46	28,5±2,47	31,80±2,58
Сочилувчан зичлик, кг/м ³	580,0±3,58	520,0±3,45	525,0±2,39	555,5±2,09
Прессланувчанлик, Н	50,00±2,77	40,00±2,77	30,00±2,67	45,00±1,89

10-жадвалнинг давоми

Ўрганилган кўрсаткич, ўлчов бирлиги	Натижалар			
	I серия	II серия	III серия	IV серия
Зичланиш коэффициенти	2,42	1,75±2,45	2,04±2,84	2,10±2,25
Қолдиқ намлик, % (70°C)	6,2±2,45	3,60±3,11	3,20±2,61	3,50±2,85
Таблеткаларнинг сифат кўрсаткичлари				
Ташқи кўриниши	Қониқарли	Қониқарсиз	Қониқарсиз	Қониқарли
Ўртача масса ва ундан четланиш, г, %	0,600±2,36	0,600±4,7	0,600±2,1	0,600±2,20
Баландликни диаметрга мутаносиблиги, %	31,50±1,25	30,00±1,45	35,5±0,85	35,75±1,40
Қаттиқлиги: ишқаланишга, % синишга, Н	99,35±0,65 35,5±4,80	98,70±1,15 4 0,00±4,95	96,0±1,00 35,00±5,10	98,85±0,15 40,00±2,60
Парчаланиши, с	980,00±3,25	976,00±3,1	315,00±4,3	360,0±3,10

Бунда таблетка машинасини бир меъёрда ишлаши ва пресслаш жараёнини бир текисда кетиши кузатилди, олинган таблеткаларнинг ўртача массаси барқарор ва сифат кўрсаткичлари бўйича ДФ XI-нашри талабига жавоб беради.

МКЦ асосида олинган "Глициник" таблеткаларининг парчаланиш вақти пресслашдаги босим кучига мутлақо боғлиқ эмас.

Таблеткаларни яроқлик муддати "тезлаштирилган" ва табиий шароитда сақлаш усуллари ёрдамида амалга оширилди.

"ТеЗлаштирилган" усулда сақланишини ўрганиш учун таблеткалар шиша идиш ва ламинирланган қоғозга жиҳозланди ва 60°C ҳароратдаги термостатда 44 сутка мобайнида ушланди, бу эса хона ҳароратида 2 йил мобайнида сақланишга тўғри келади. Сақланиш даврида таблеткаларнинг сифат ва миқдор кўрсаткичлари ўрганилмади, бу эса сақланиш муддатини 2 йил деб белгилашга асос бўлади. Ўхшаш тажрибаларда қизилмия қуруқ экстрактдан олинадиган «Эксокор» таблеткаларининг таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди:

Қизилмия илдизининг қуруқ экстракти	- 0,100 г
Микрокристаллик целлюлоза	- 0,178 г
Картошка крахмали	- 0,120 г
Кальций стеарат	- 0,002 г
Таблеткаларнинг ўртача массаси	- 0,400 г

Таблеткалар технологияси куруқ экстракт ва МКЦ аралаштиришни ва мўътадил намликкача сув билан намлашни тақазо этди. Намланган масса 4,0-4,8% қолдиқ намликкача қуритилди, сўнг тешик диаметри 1000 мкм бўлган гранулятордан ўтказилди ҳамда картошка крахмали ва кальций стеарат аралашмаси билан упаланди. Тайёр гарнулалар зарб билан ишлайдиган таблетка машинасида 80-100 мПа босимда прессланди. Масса пресс-формага ёпишмасдан, қониқарли прессланди. Таблеткаларнинг ўртача массаси барқарор. Таблеткаларнинг ишқаланишга бўлган қаттиқлиги 97,8%, синишга бўлган қаттиқлиги - 60 Н, парчаланиши - 360 сонияни ташкил этди. Таблеткалар эриши ва микробиологик тозаллиги бўйича ДФ XI-нашр талабига тўлиқ жавоб беради.

Алоҳида тажрибаларда ишлаб чиқилган таблеткаларнинг ўзига ҳос таъсири ўрганилди. Ўзига ҳос – яллиғланишга қарши таъсири каламушларда ўрганилди. Артритнинг тажриба модели флоктоген китикловчи моддалар – формалин (2% 0,2 млдан) ва гистамин (0,1% 0,2 млдан) ёрдамида чақирилди. Яратилган яллиғланиш фонида дори препаратлари оғиз орқали берилди (11-жадвал). Препарат таъсирини таққослаш учун завод шароитида ишлаб чиқилган 75 мг/кг дозадаги «Глицирам» препарати ўрганилди.

Ўрганилган таблеткалар артритнинг иккала моделида ҳам яллиғланишга қарши таъсир кўрсатди, ушбу таъсир тажриба каламушларнинг оёқ ҳажмини камайтиришда ифодаланди. Бу борада янги препарат таъсири амалиётда маълум бўлган «Глицирам» воситасидан қолишмайди.

11-жадвал

Қизилмия куруқ экстракти таблеткаларининг яллиғланишга қарши таъсирини ўрганиш натижалари

Препарат	Доза	Яллиғланишга қарши таъсири, %	
		Формалин	Гистамин
Тозаланган сув (назорат)	1 мл	-	-
Ўрганилаётган таблеткалар	75 мг/кг	42,1±3,5	39,2±3,1
-“-	50 мг/кг	38,6±2,7	32,7±2,9
Глицирам таблеткалари (серия 50697)	75 мг/кг	35,1±1,8	29,8±2,1

Иккинчи сериядаги тажрибаларда препаратни махсус – балғам кўчирувчи таъсири денгиз чўчқаларида Charlier et all. (1961 й.) усули бўйича ўрганилди. Препаратлар 75 мг/кг дозада суспензия ҳолида оғиз орқали лимон кислотаси буғларини пуркамасдан олдин берилди. Балғам кўчириш таъсири лимон кислотаси буғларидан нафас олишдан кейинги кузатилган йўталиш кучи бўйича баҳоланди. (12-жадвал).

Қизилмия куруқ экстракти таблеткаларининг балғам кўчирувчи таъсирини ўрганиш натижалари

Препарат	Доза	Балғам кўчириш таъсири, % (йўтал рефлекси)	Йўтал рефлексининг сони	
			абс.	%
Тозаланган сув (назорат)	3,5-5,0 мл	-	9,10	100,0
Ўрганилаётган таблеткалар	75 мг/кг	65	15,01	165,0
Глицирам таблеткалари	75 мг/кг	62	14,74	162,0

Қизилмия куруқ экстракти таблеткалари ва глицирам таблеткалари рефлектор таъсир кўрсатувчи препаратлар (термопсис, гулхайри илдизи препаратлари ва терпингидрат) каби ошқозон шиллиқ қавати рецепторларига ўртача қитикловчи таъсир кўрсатади, бронх ва бронх безларига эса рефлектор таъсир кўрсатади деган эҳтимол бор. Бунда бронх шиллиқ қаватининг қитикланиши ва балғам суюлиши содир бўлиб, бу эса маълум даражада бронхлар ҳилпилловчи эпителийсининг ва бронхиолларнинг мотор фаолиятини маълум даражада фаоллаштиради. Натижада йўтал рефлекси – акс уриш содир бўлади.

Шундай қилиб, бронх-ўпка касалликлари хуружида қўллаш учун патогенетик жиҳатдан асосланган юқорисамарадор препарат ишлаб чиқилди ва фармацевтика амалиётига татбиқ этилди.

5. Микрокристаллик целлюлоза геллари асосида гидрофил суртмалар рецептурасини ишлаб чиқиш. Вазелинли асослар суртма дори шаклидан дори препаратни юқори даражада сўришини таъминлай ололмайдилар; улар тери қатламларининг иссиқлик ва газ алмашинувини бузадилар, уларнинг сув балансини ўзгартирадилар. Уларнинг қовушқоқлиги ҳарорат билан белгиланади, натижада гетероген дори шаклининг ёзда жиҳозланган идиш ҳажмида қатламларга ажралиши кузатилади.

Эмульсион асослар кўп камчиликлардан ҳоли бўлиб, бироқ уларни тайёрлашда ноёб ва қиммат турадиган эмульгаторлар керак бўлади.

Биз «Интроцел» МКЦни гел ҳосил қилишини ва уларни гидрофил суртма асос сифатида қўллаш имкониятини ўргандик.

МКЦ ни сувли суспензиясига қаттиқ механик таъсир кўрсатиш целлюлоза кукунини барқарор тиксотроп тизим ташкил этишиб, парчаланишига олиб келади. Гель ҳосил бўлиши МКЦнинг агломерланган заррачаларини бузилиши ва тизимда «бирламчи» микрокристаллитларни пайдо бўлишига олиб келади, улар эса улкан сиртга ва структура ҳосил

қилиш ҳоссасига эгадир. Микрокристаллитларнинг мавжуд бўлиши целлюлоза хом ашёси сифатига, гидролиз шароитига ва гель ҳосил қилиш хусусиятига боғлиқ бўлиб, МКЦ гелларининг қовушқоқлигини ва барарорлигини таъминлайди.

Гелнинг электрон-микроскопик ўрганиш натижалари калта қатламларнинг ва алоҳида микрокристаллитларнинг мавжудлигини кўрсатди, улар кучли бўкувчан хоссага эга ўзаро анизодиаметрик заррачаларни ҳосил қиладилар. Механик ишлов бериш шароити ҳосил бўладиган гелнинг сифатига сезиларли таъсир кўрсатади. Ротор-пульсацион аппаратнинг ишчи зонасидан такрор ва такрор ўтказиш МКЦни микрокристаллитларгача деярли тўла парчаланишига олиб келади.

Парракли гомогенезаторларда амалга ошириладиган деярли юмшоқ таъсир кўрсатишда бир ҳил гель ҳосил бўлмаслигини кўрсатди, бунда микрокристаллитлар билан бирга дастлабки МКЦ заррачаларни борлиги аниқланди.

Олдинги ўтказилган тажрибаларда МКЦ нинг физик-механик хоссасига гидролиз қилишда ишлатилган кислота турининг таъсир этиши исботланди. Суртма асосини олишда хлорид ва нитрат кислоталари иштирокида олинган МКЦ, сульфат кислотаси ёрдамида олинган намуналардан фарқли кучлироқ қовушқоқ хоссага эга гель олинishi аниқланди.

Бир нечта туркумда олиб борилган тажрибалар асосида борат кислотасидан суртма олиш учун технологик жиҳатдан қулай ва сақланиш талабларига тўла жавоб берадиган гидрофил асоснинг мўътадил таркиби танланди:

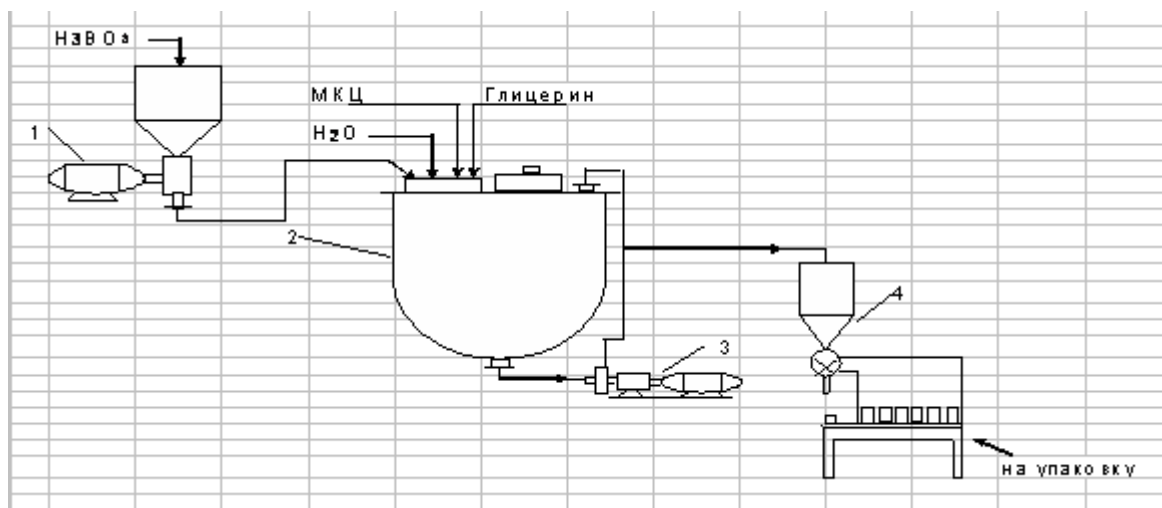
Борат кислотаси (ВФМ 42-2024-89)	- 5%
Глицерин (ФМ 42-2202-84)	- 35%
Микрокристаллик целлюлоза (TSh Уз 42-002-96)	- 18%
Натрий бензоат (ФМ 42-2458-96)	- 0,03%
Тозаланган сув (ФМ 42-2619-89)	- 41,97%

Таркибдаги борат кислотасининг концентрацияси анъанавий мавжуд концентрацияларга мос келади. Глицеринни белгиланган миқдорда қўшилиши суртманинг паст ҳароратда ҳам коллоид барқарорлигини таъминлайди ва бир вақтда терига суртилишини осонлаштиради. Шунингдек глицерин 10% дан юқори концентрацияда маълум антимикроб хоссани намоён этиши сабабли суртманинг барқарорлигини таъминлайди. Қўшимча тарзада консервант модда сифатида таркибга натрий бензоат киритилган.

Янги таркибдаги “Борат кислотасининг 5% суртмаси” учун ВФМ 42 Уз-0152-97 ишлаб чиқилган ва тасдиқланган. Суртманинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш қуйидаги кўрсаткичларга асосан амалга оширилди: ташқи кўриниши, чинлиги, бир ҳиллиги, заррачаларнинг ўлчами, микробиологик тозаллиги ва миқдорий таҳлили. Олиб борилган изланишлар

суртманинг барқарорлигини дастлабки вақтда ва 2 йил мобайнида сақлашдан кейин исботлади.

Борат кислотаси суртмасининг тайёрлаш жараёни "Ўзкимёфарм" ОАЖ га татбиқ этилди ва қуйидаги операциялардан ташкил топган: МКЦ гелини тайёрлаш, тайёр суртмани гомогенизациялаш ва қадоқлаш (2-расм).



1. Борат кислотасини майдалаш
2. Реактор
3. Гомогенезатор
4. Туба тўлдирувчи аппарат

2-расм. 5% борат кислотаси суртмасининг технологик жараён тасвири.

Аралаштиргич ва совитиш учун мўлжалланган қатлам билан жиҳозланган реакторга ҳисобланган миқдорда тозаланган сув солиб, аралаштиргич ва гидродинамик диспергатор (роторли-пульсацион аппарат) ҳаракатга келтирилади. Реакторга массаси ўлчанган "Интроцел-Т" МКЦ порошоги 5-10 кг дан порцияларга бўлиниб солинади. Диспергаторнинг ротори ва статори орасидаги тешикдан ўтган суспензия, механик таъсирга учрайди ва микроцеллюлоза заррачаларининг парчаланиши ва гель ҳосил бўлиши кузатилади. Керакли қовишқоқликка эга бўлган гель 1,5-2,0 соат мобайнида ҳосил бўлади, сўнг глицерин, консервант ва майдаланган борат кислотаси тортиб қўшилади. Масса 2,5-3,0 соат мобайнида гомогенизацияланганидан сўнг, суртманинг сифати баҳоланади ва алюминий тубаларга қадоқланади.

Ишлаб чиқилган технологик жараён бир қатор афзалликларга эга:

1. Жараённи олиб боришда юқори ҳароратни кераги йўқ.
2. Вазелинни махсус бакларда эритиш босқичини йўқлиги.
3. Технологик асбоб-ускуналар суртма қолдиқлардан буғ иштирокисиз сув билан ювилади.
4. Қиш фаслида туба тўлдирувчи машинанинг ҳампасини доиймий равишда истиб туриш керак эмас.

Борат кислотасининг суртмасини олишда ишлатилган услубий асослардан келиб чиқиб, вазелин ва эмульгатор ишлатмасдан тайёрланадиган, оддий олтингугурт суртмасининг янги таркиби таклиф этилди:

Чўктирилган олтингугурт (ДФ Х-нашри, 644-мақола)	– 100,0 г
Глицерин (ФМ 42-2202-84)	- 75,0 г
Микрокристаллик целлюлоза (TSh 42 Уз-002-96)	- 50,0 г
Натрий хлорид (ДФ Х-нашри, 426-мақола)	- 0,15 г
Тозаланган сув (ФМ 42-2619-89)	- 74,85 г

Таклиф этилган таркибнинг ўзига ҳослиги 0,03% миқдорда натрий хлорид қўшилганлигидир. Бу МКЦ гелини қўшимча тарзда электролит ёрдамида қўйилтирилиши билан боғлиқ, чунки дастлабки тажрибаларда олтингугуртнинг гель қовишқоқлигига салбий таъсир кўрсатиши кузатилган эди.

Гель сифатида олинган оддий олтингугурт суртма технологияси борат кислотасининг технологиясидан фарқ қилмайди ва МКЦ дан сув-глицеринли гель тайёрлаш ва асосга олтингугурт киритиш ва гомогенлаштиришдан иборат.

Олиб борилган биофармацевтик изланишлар микрокристаллик целлюлоза ҳамда эмульсион консистент асосда (вазелин-тозаланган сув-эмульгатор Т-2) тайёрланган оддий олтингугурт суртмаларни қиёсий ўрганишга бағишланди.

Тажриба натижаларини таққослашда, гидрофил асосдаги суртманинг биосамарадорлиги, эмульсион консистент асосга насбатан юқори эканлиги аниқланди. Таркибида Т-2 эмульгатори сақлаган эмульсион консистент асосдаги суртмадан дори модданинг диффузия қилиши аввал ортиб боради, сўнг янги таркибли суртма натижасига нисбатан сусайиши кузатилди (13-жадвал).

13-жадвал

МКЦ асосидаги гидрофил ва таркибида эмульгатор Т-2 сақлаган эмульсион консистентли асослардаги оддий олтингугурт суртмаларнинг биосамарадорлигини қиёсий ўрганиш натижалари

Асос	Диализатдаги препарат концентрацияси, % соатдан сўнг					
	1	2	3	4	6	24
МКЦ ли гидрофил	4,2	4,4	4,9	5,3	5,9	6,6
Т-2 эмульгатор сақлаган эмульсион консистентли	1,6	4,7	5,2	4,8	4,8	4,8

Олинган натижалар кўрсатиши бўйича, амалиётда қўлланиладиган Т-2 эмульгатор сақлаган эмульсион консистентли асосга нисбатан таклиф этилган МКЦ асосидаги суртмадан олтингугурт яхшироқ ажралиб чиқиши аниқланди. Суртмаларнинг антимикроб таъсири адабиётларда келтирилган агар-агар гелига тўғридан-тўғри диффузия қилиш усули бўйича амалга оширилди.

Диффузия кўрсаткичи сифатида суртмадан ажралиб чиққан олтингугуртнинг Петри косачасидаги тест-микробларнинг ўсишини тўхтатиш зонасининг диаметри.

Тажриба натижаларининг кўрсатишича, МКЦ асосида тайёрланган 33% олтингугурт суртмаси *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* ва *Enterobacteriaceae Coli* культураларга нисбатан юқори антимикроб хоссасини намоён этди (14-жадвал).

14-жадвал

МКЦ ли гидрофил ва эмульсион консистентли асосларда 33% оддий олтингугурт суртмаларнинг антимикроб хоссаларини қиёсий ўрганиш натижалари

Суртмалар	Микроорганизмларнинг ўсишини тўхтатиш зонасининг диаметри, мм		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Enterobacteriaceae Coli</i>
МКЦ асосдаги 33% оддий олтингугурт суртмаси	6,1	0,72	2,1
Эмульсион консистент асосдаги 33% оддий олтингугурт суртмаси	5	0,5	1,5

Юқорида келтирилган маълумотлар асосида шуни таъкидлаш мумкинки, таклиф этилаётган МКЦ асосдаги 33% оддий олтингугурт суртмаси антимикроб фаоллиги бўйича амалиётда ишлатиладиган эмульсион консистент асосдаги 33% оддий олтингугурт суртмасига нисбатан юқори самарадорликни намоён этади ва амалиётга татбиқ этиш учун тавсия этилиши мумкин.

Ишлаб чиқилган суртмаларнинг структура-механик хоссаларини ўрганиш микроскопик ва электрон-микроскопик усулларда амалга оширилди. Тажриба натижаларини кўрсатишича, суртмалар таркибига МКЦ киритиш вазелинли ва эмульсион консистент асослардаги суртмаларга нисбатан бир хил структурага эга суртмалар ҳосил бўлишини кўрсатди.

Таклиф этилаётган асосдаги суртмаларнинг бир ҳиллигининг ортиши, борат кислотаси кристалларининг майдаланиши ҳамда олтингугуртнинг

йирик заррачаларининг суртма тайёрлаш жараёнида МКЦ заррачаларининг абразив таъсир кўрсатиши сабабли йўқолиши билан изоҳлаш мумкин. Янги таркибдаги суртмаларнинг қўлланишдаги хоссаларининг яхшиланиши умумжиҳатдан сорбцион хоссаларни ортиши, нисбий сирт ва ғоваклар ҳажмининг кўпайиши сабабли деб ҳисоблаш мумкин.

ХУЛОСА

1. Олиб борилган физик-кимёвий, технологик ва биофармацевтик изланишлар натижасида биринчи маротаба дока чиқиндисидан олинган МКЦ асосида илмий жиҳатдан асосланган ва тажрибалар натижаси билан тасдиқланган таблеткалар таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган:

- "Интроцел" 0,65 г даволовчи-профилактика препарати ва организм учун озуқавий толалар манбаи;

- дибазол 0,02 г;

- папаверин гидрохлорид 0,04 г;

- "Аскорутин" 0,1 г таблеткалари;

- қизилмия илдизи куруқ экстракти "Эксокор" 0,1 г таблеткалари;

- "Глицин" 0,525 г таблеткалари.

2. МКЦ олишда танланган технологик жараён омилларнинг маҳсулот тозалигига, технологик тавсифларига, таблетка олиниши ва гель ҳосил қилиш хусусиятларига таъсир кўрсатиш қонуниятлари тўла ўрганилган. Фармацевтика соҳасида қўллаш учун тиббиёт дока чиқиндисидан нитрат кислотали гидролизи билан олинган МКЦнинг афзалликлари кўрсатилган. Целлюлоза кукунининг дисперслик даражаси андоза таблеткаларнинг прессланувчанлигига ва сувда парчаланиши вақтига боғлиқлиги ўрганилган. Таблетка олишда ишлатишга мўлжалланган микрокристаллик целлюлоза учун TSh Ўз 42-002-96 ишлаб чиқилган ва тасдиқланган.

3. МКЦ гелларининг структура-қовушқоқ хоссалари ўрганилган. Биринчи маротаба илмий асосланган ва тажрибаларда исботланган 5% борат кислотаси ва 33% оддий олтингугурт суртмаларининг гель асосидаги таркиблари ишлаб чиқилган.

4. Биофармацевтик изланишлар натижасида янги целлюлоза ҳосиласи бўлмиш МКЦни асос сифатида ишлатилиши организм учун мутлақо безаралиги исботланган. Аниқланишича, МКЦни истъмол қилиниши турли метаболик жараёнларни тикланишига бирламчи ва иккиламчи юрак ишемияси, гипертензия ва семириш касалликларини даволашда қўлланилиши мумкин.

5. Таркибида кўп миқдорда глицирризин кислотасини сақлайдиган қизилмия илдизи қиёми технологияси ишлаб чиқилган.

6. 2% глицирам суртмасининг янги таркиби ва технологияси таклиф этилган. Суртма таркибидаги глицирамнинг миқдорий таҳлил усули ишлаб чиилди.

7. Ишлаб чиқилган дори шакллариининг биологик самрдорлиги in vivo ва in vitro тажрибалар натижсида аниқланди.

8. Ишлаб чиқилган препаратларнинг сақланиш шароити ва яроқлик муддати ўрганилган.

9. Тадқиқотлар натижасини амалиётга татбиқ этиш бўйича қуйидагилар амалга оширилган:

- "Интроцел" озиқавий микрокристаллик целлюлоза» учун TSh Ўз 64-14856526.012-95 ишлаб чиқилди ва Ўзбекистон республикаси Давлат стандарти томонидан тасдиқланди ҳамда ва ундан олинган даволовчи-профилактика таблеткалари саноат миқёсида ишлаб чиқилди;

- Таблекалар ва суртмалар технологиясида ёрдамчи модда сифатида ишлатишга мўлжалланган "Интроцел-Т" микрокристаллик целлюлоза" TSh Ўз 42-002-96 ишлаб чиқилди ва ЎзР ССВ Фармакопея қўмитасида рўйхатга олинди;

- МКЦ асосида олинган дори воситаларга ВФМ ишлаб чиқилди учун ВФМ ишлаб чиқилди ва тиббиёт амалиётида ишлатишга рухсат олинди:

- "Эксокор" 0,1 г таблеткалари;

- 5% борат кислотасининг суртмси;

- "Аскорутин", дибазол 0,02 г, папаверин гидрохлорид 0,04 г, "Глициник" 0,525 г таблеткалари в 33% оддий олтингугурт ва 2% глицирам суртмалари учун ВФМ лойиҳалари ва МХ мажмуаси тузилди ва ЎзР ССВни Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тақдим этилди;

- "Интроцел", "Эксокор" ва дибзол 0,02 г таблетклари ва 5% борат кислотасининг суртмаси учун тажриба-саноат регламенти тузилди ва саноат миқёсида ишлаб чиқариш учун "Ўзкимёфарм" ОАЖга тадбиқ этилди.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ:

а) илмий журналларда эълон қилинган мақолалар

1. Хайдаров В.Р., Асатов С.И., Усуббоев М.У., Икрамова Х.Х. «Аскофитин» таблеткасининг таркиби ва технологиясини яратиш // Кимё ва фармация. - Тошкент, 1997.- №5. - Б.34-36.

2. Азизов У.М., Орзиев Г.Р., Назарова З.А., Зылева Л.П., Асатов С.И. Состав и технология мазей на основе глицирама // Кимё ва фармация. – Ташкент, 1998. - №2. - С.26-27.

3. Асатов С.И., Усуббаев М.У., Авдонин Г.А., Чинарев В.Г. Микрокристаллическая целлюлоза в медицине и фармации. Сообщ. 1. Технология получения МКЦ из отходов марли // Кимё ва фармация. – Ташкент, 1998. - №3. - С.22-25.

4. Орзиев Г.Р., Зылева Л.П., Азизов У.М., Асатов С.И. Стандартизация глицирамовой мази // Кимё ва фармация. – Ташкент, 1998. - №5. - С.16-20.

5. Алиев Х.У., Аллаева М.Д., Хайдаров В.Р., Усуббаев М.У., Асатов С.И. Сравнительное изучение специфической активности и острой

токсичности таблеток аскорутина заводского и рекомендуемого составов // Кимё ва фармация. – Ташкент, 1998. - №5. - С.31-33.

6. Хайдаров В.Р., Усуббаев М.У., Асатов С.И. "Аскорутин" таблеткасининг сифат курсаткичларига колдик намлик ва босим кучининг таъсири // Кимё ва фармация. – Тошкент, 1998. - №6. - Б. 18-21.

7. Асатов С.И., Усуббаев М.У., Чинарев В.Г., Авдонин Г.А. Микрористаллическая целлюлоза в медицине и фармации. Сообщ.2. Технология получения мази борной на основе МКЦ // Кимё ва фармация. – Ташкент, 1998. - №6. - С.16-18.

8. Асатов С.И., Усуббаев А.М., Комилов Х.М.. Дибазол таблеткасининг янги таркиби ва технологияси // Кимё ва фармация. – Тошкент, 1999. - №1. - Б.27-30.

9. Усуббаев М.У., Толибаев И.Т., Асатов С.И., Азизов У.М. «Глициник» таблеткасининг таркиби ва технологиясини яратиш // Кимё ва фармация. – Тошкент, 1999. - №4. - Б.23-26.

10. Асатов С.И., Авдонин Г.А., Чинарев В.Г. Влияние кислотного катализатора на физико-химические свойства получаемой МКЦ // Фармацевтический бюллетень.-Алма-Ата, 2000. - №1. - С.17-18.

11. Асатов С.И., Усуббаев А.М., Комилов Х.М. Новый состав и технология таблеток папаверина гидрохлорида // Фармацевтический бюллетень. - Алма-Ата, 2000. - № 2. - С.26-27.

12. Асатов С.И., Усуббаев М.У., Усуббаев А.М. Влияние степени дисперсности микрористаллической целлюлозы на ее таблетирующие свойства // Химия природ.соед. – Ташкент, 2000. - Спец.выпуск. - С.62-63.

13. Асатов С.И., Орлова Н.В., Толибаев И.Т., Азизов У.М. Стандартизация лекарственного препарата антисклеротического действия – таблеток “Глициник” // Химия природ.соед. – Ташкент, 2000. Спец.выпуск. - С.168-170.

14. Асатов С.И., Усуббаев А.М., Комилов Х.М. Совершенствование технологии и изучение влияния вида упаковки на стабильность таблеток дибазола // Химико-фармацевтический журнал. – Москва, 2001. -№4 (35). - С.46-48.

15. Асатов С.И., Усуббаев А.М., Комилов Х.М. Совершенствование технологии получения таблеток папаверина гидрохлорида на основе микрористаллической целлюлозы // Химико-фармацевтический журнал. – Москва, 2001. - № 10 (35). - С.34-35.

16. Асатов С.И., Усуббаев А.М., Авдонин Г.А. Микрористаллическая целлюлоза «Интроцел» – новое вспомогательное вещество в процессах таблетирования лекарственных препаратов // Композиционные материалы. – Ташкент, 2001. - № 1. - С.37-47.

17. Асатов С. Влияние различных композиций наполнителей на биодоступность таблеток папаверина гидрохлорида // Композиционные материалы. - Ташкент, 2004. -№1. - С. 50.

18. Асатов С.И. Разработка нового состава и технологии таблеток глицирама и их стандартизация // Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2004. - №1. - С. 61-62.

б) патентлар

19. Дастлабки патент 5004 UZ, МКИ 6А 61К 9/06. Бор суртмаси = Борная мазь / Чинарев В.Г., Асатов С.И., Джалилов Х.К., UZ. Заявл.26.11.1997 (заявка № 1Н ДР 9700945.1); опубл.30.08.1990 // Расмий ахборотнома. - 1999. - № 2.

20. Дастлабки патент 5499 UZ, МКИ 6А 61К 35/78. Кизилмия илдизининг шарбати = Сироп солодкового корня / Асатов С.И., Сагдуллаев Т., Кокозиди Л.А., Азизов У.М., Талибаев И., Камбарова Д.М., Дмитриева И.И., Абдуллабекова Д.К., UZ. Заявл.14.09.98 (заявка № 1Н ДР 9800634.1); опубл.31.03.99. // Расмий ахборотнома. - 1999. - № 1.

21. Дастлабки патент 5666 UZ, МКИ 6А 61К 31/00. Кизилмия илдизининг курук экстракт таблеткаси = Таблетки сухого экстракта солодкового корня / Умаров Я.А., Асатов С.И., Лазуренко В.А., UZ. Заявл.20.11.98 (заявка № 1Н ДР 9800819); опубл.15.03.99 // Расмий ахборотнома. - 1999. - № 2.

в) илмий тўпламларда чоп этилган мақолалар

22. Асатов С.И., Зылева Л.П., Азизов У.М. Технология получения субстанции глицирама и его мазевой лекарственной формы // Создание лекарственных ресурсов, лечебно-профилактических средств и их использование в медицинской практике: Материалы I Республиканской научно-производственной конференции. – Самарканд, 1996.- С.21.

23. Усуббаев А.М., Асатов С.И., Комилов Х.М. Дибазол таблеткасининг сифат курсаткичларига колдик намликни таъсири // Перспективы создания лекарственных препаратов на базе сырья Центральной Азии: Сб.тез.докл. Междунар.конф.- Ташкент, 1998. - С.58-59.

24. Usubbaev A.M., Asatov S.I., Komilov Kh.M. Study on possibility of dibazole tablets obtaining on the base of microcrystalline cellulose with regulated release // 9 International Pharmaceutical Technology Symposium. Abstracts book. – Ankara, Turkey, 1998. - P.123-124.

25. Orziev G.R., Zileva L.P. Azizov U.V., Asatov S.I. Technology of glycyrrhamum, obtaining its medicinal forms and their standardization // III Междунар.симпозиум по химии растительных веществ. - Бухара, Узбекистан. Сб.тез.докл.- С.23.

26. Файзиева З.Т., Асатов С.И., Мирокилова А.Б., Азизов У.М. Изучение противогистаминного и миотропного действия глицирама и сухого экстракта шток-розы // Санкт-Петербург-Гастро-2000: Материалы 2-й Объединенной Всеросс. и Всеармейской науч.конф. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – Санкт-Петербург, 2000. - №1-2. –С. 92.

27. Usubbaev A.M., Asatov S.I., Komilov Kh.M. Investigation on preparation of Papaverine hydrochloride tablets using microcrystalline cellulose “Introcel”//

Iporsip-2000: Abstracts Acta Pharmaceutica Turcica, Suppl.- Istanbul, Turkey, 2000.- P.90.

28. Асатов С.И. Разработка технологии производства таблеток сухого экстракта корней солодки //Санкт-Петербург-Гастро-2004: Материалы 6-го Международного Славяно-Балтийского научного форума // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – Санкт-Петербург, 2004. - №2-3. –С. 7-8.

29. Асатов С.И., Азизов У.М. Создание и разработка технологии лекарственных средств на основе корней солодки голой //Интеграция образования, науки и производства в фармации: Материалы научно-практической конференции, посвященной 70-летию Ташкентского фармацевтического института.- Ташкент, 2007. - С.210.

Фармацевтика фанлари доктори илмий даражасига талабгор Асатов Сайдулла Исматовичнинг 15.00.01 – дори технологияси ва фармацевтика ишларини ташкил этиш ихтисослиги бўйича «Микрористаллик целлюлоза асосида каттиқ ва юмшоқ дори турларини яратишнинг технологик ва биофармацевтик асослари» мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕ СИ

Таянч (энг муҳим) сўзлар: фармацевтика саноати, микрористаллик целлюлоза, таблетка технологияси, таблетка массаси, доривор суртмалар, препаратларнинг турғунлиги, биосамарадорлиги, дори субстанциялари.

Тадқиқот объектлари: бинт кесиш чиқиндиларидан олинган МКЦ асосидаги таблетка массалари, суртма асослари ва дори шакллари.

Ишнинг мақсади: МКЦ иштирокида юқори терапевтик фаолликни ва сақлаш даври мобайнида барарорликни таъминловчи дори воситалари технологиясининг илмий асосларини яратиш ва янги таркибларни фармацевтика амалиётига татбиқ этиш.

Тадқиқот усули: олинган дори турларини ДФ ХI-нашрида келтирилган «Таблеткалар», «Суртмалар» ва «Экстрактлар» умумий мақолаларга мос келиши бўйича таҳлиллар олиб борилди; фармакологик изланишлар лаборатория каламушларида ва мушукларда умумий усуллар бўйича ўтказилди. Дори турларининг сақланиш муддати табиий ва «тезлаштирилган» усулларда амалга оширилди.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: комплекс тарзда олиб борилган физик-кимёвий, технологик ва биофармацевтик изланишлар дока чиқиндисидан олинадиган МКЦ кенг миқёсда таблетка ва суртма дори турларини олишда қўллаш истиқболларини кўрсатди. Ишлаб чиқилган дори шакллариининг биологик самарадорлиги ва сақлаш давридаги барқарорлиги аниқланди.

Амалий аҳамияти: «Интроцел» МКЦ, «Аскорутин», дибазол 0,02 г, папаверин гидрохлорид 0,04 г, глицирам 0,025 г таблеткаларининг мўътадил таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди. Қизилмия илдизидан куюқ ва курук экстрактлар технологияси ишлаб чиқилди, шунингдек курук экстракт асосида 0,1 г таблеткалар ва «Глициник» 0,525 г таблеткалар таркиби ва технологияси таклиф этилди.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Озиқавий кўшимча сифатида ишлатиладиган МКЦ даволовчи-профилактика таблеткаларига (TSh Ўз 64-148566526.12-95) ҳамда таблетка ва суртма дори турларини олишда ишлатиладиган МКЦ ёрдамчи моддага (TSh Ўз 42-002-96) МХ мажмуаси тузилиб, тасдиқланган. «Эксокор» таблеткалари (ФМ 42 Уз-0335-2004) ва 5% борат кислотасининг суртмаси (ВФМ 42 Уз-0152-97), шунингдек қизилмия илдизи куюқ ва курук экстрактлари ЎЗР ССВни Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасидан рўйхатдан ўтган ва тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат олинган, «Ўзкимёфарм» ОАЖ ишлаб чиқаришга татбиқ этилди.

Қўлланиш соҳаси: фармацевтика саноати.

РЕЗЮМЕ

диссертации Асатова Сайдуллы Исматовича на тему:
«Технологические и биофармацевтические основы создания твердых и мягких лекарственных форм с использованием микрокристаллической целлюлозы» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности

15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела

Ключевые слова: фармацевтическая промышленность, микрокристаллическая целлюлоза, технология таблетирования, таблеточные массы, лекарственные мази, стабильность препаратов, биодоступность, лекарственные субстанции.

Объекты исследования: таблеточные массы, мазевые основы и лекарственные формы с использованием МКЦ из отходов бинторезного производства.

Цель работы: создание научных основ разработки технологии лекарственных средств с применением МКЦ и внедрение в фармацевтическую промышленность новых составов, обеспечивающих высокую терапевтическую активность и стабильность при хранении.

Методы исследования: полученные лекарственные формы анализировали на соответствие общим фармакопейным статьям «Таблетки», «Мази», «Экстракты» ГФ XI. Фармакологические исследования выполнены на крысах и кошках с использованием общеизвестных методов. Срок годности лекарственных форм определяли в естественных условиях и методом «ускоренного старения».

Полученные результаты и их новизна: на основе комплексных физико-химических, технологических и биофармацевтических исследований показана перспективность использования МКЦ из отходов марли для получения широкого спектра лекарственных препаратов в форме таблеток и мазей. Установлена биологическая доступность разработанных лекарственных форм и стабильность при их хранении.

Практическая значимость: разработаны оптимальные составы и технология таблеток МКЦ «Интроцел», «Аскорутин», дибазола 0,02 г, папаверина гидрохлорида 0,04 г, глицирама 0,025 г. Разработаны технологии густого и сухого экстрактов корня солодки, составы и технологии таблеток экстракта солодкового корня сухого 0,1 г, таблеток «Глициник» 0,525 г.

Степень внедрения и экономическая эффективность: разработана и утверждена НД на МКЦ, используемой в качестве пищевой добавки лечебно-профилактического назначения (ТУ Уз 64-148566526.12-95) и вспомогательного вещества для таблетирования и изготовления мазей (ТУ Уз 42-002-96). Разрешены к медицинскому применению и зарегистрированы Главное управление по контролю качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения МЗ РУз таблетки «Эксокор» (ФС 42 Уз-0335-2004) и мазь борная 5% (ВФС 42 Уз-0152-97). Производство таблеток МКЦ «Интроцел», «Эксокор» и мази борной 5% внедрено на ОАО «Узхимфарм», также внедрены в производство на ОАО «Узхимфарм» технологии густого и сухого экстрактов солодкового корня.

Область применения: фармацевтическая промышленность.

RESUME

Thesis of Saidulla Ismatovich Asatov on the scientific degree competition of the doctor of sciences in Pharmacy on speciality 15.00.01 - drug manufacturing technology and pharmacy organizing; subject: "Technological and biopharmaceutical bases of solid and dosage forms creation with use of microcrystalline cellulose"

Key words: pharmaceutical industry, microcrystalline cellulose, technology of tableting, tablet masses, medicinal ointments, stability of preparations, bioavailability, medicinal substances.

Subject of research: tablet masses, ointment bases and dosage forms with use of MCC from gauze-cutting waste.

Purpose of work: creation of scientific bases for development of drug manufacturing technology with use of MCC and introduction of new compositions with high therapeutical activity and stability while storing to the practice of medicine.

Methods of research: the obtained dosage forms were analyzed for accordance to general pharmacopoeial papers "Tablets", "Ointments", "Extracts"

of the State Pharmacopoei XI-ed. Pharmacological study was carried out on rats and cats by the known methods. A shelf-life of the dosage forms was determined under natural conditions and by method of “accelerating age”.

The results obtained and their novelty: on the base of complex physico-chemical, technological and biopharmaceutical investigations the perspective use of the gauze-cutting waste was demonstrate for obtaining a wide spectrum of medicinal preparations in the form of tablets and ointments. Biological availability of the obtained dosage forms was established as well as their stability while storing.

Practical value: the optimal compositions and technology of MCC “Introcell”, “Ascorutin”, dibazol per 0,02 g, papaverin hydrochloride per 0,04 g, glycyram per 0,025 g have been developed on the MCC base. Technologies for thick and dry extracts from licorice root and also a composition and technologies for tablets of licorice root dry extract per 0,1 g, tablets of glycinic per 0,525 g have been elaborated too.

Degree of embed and economic effectivity: normative technical documents on MCC have been developed and proved (TU Uz 64-148566526.12-95) and also as an auxiliary substance for tableting and making ointments (TU Uz 42-002-96). “Exocor” tablets (PP 42-Uz-0335-2004) and boric acid ointment 5% (PPP 42-Uz-0152-97) have been allowed for use in medical practice and registered by the Head Departament of drug qwality control and medical equipment under the Ministry of Healt of the Republic of Uzbekistan. The production of MCC “Introcel”, “Exocor” tablets and boric acid ointment 5% has been introduced in OISC “Uzchimfarm”. Technology for thick and dry extracts from licorice root has been inculcated on OISC “Uzchimfarm”, too.

Field of application: pharmaceutical industry.