

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Кўлёзма ҳуқуқида
УДК 615.453.64:615.015.13

ФОЗИЛЖОНОВА Малика Шухратджановна

**РЕМАНТАДИН АСОСИДАГИ ТАБЛЕТКАНИНГ ТАРКИБИ ВА
ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

15.00.01 – Дори технологияси ва фармацевтика ишларини ташкил этиш

Фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасини олиш
учун тақдим этилган диссертация

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т И

ТОШКЕНТ - 2011

Диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги
Тошкент фармацевтика институтида бажарилган

Илмий раҳбар: фармацевтика фанлари доктори, профессор
Усуббаев Мухаммаджон

**Расмий
оппонентлар:** фармацевтика фанлари доктори, профессор
Комилов Хусан Маъсудович

фармацевтика фанлари номзоди, доцент
Халимов Абдурахим Халимович

**Етакчи
ташкилот:** А.С.Султонов номидаги Ўзбекистон кимё – фармацевтика
илмий тадқиқот институти

Ҳимоя Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги Д.087.12.01 рақамли
ихтисослашган кенгашнинг 2011 йил «__» _____ соат __ да ўтадиган
мажлисида бўлади. Манзил: 100015, Тошкент ш., Ойбек кўчаси, 45уй.

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот - ресурси
марказида танишиш мумкин.

Автореферат 2011 йил «__» _____да тарқатилди.

**Ихтисослашган кенгаш илмий котиби,
фармацевтика фанлари доктори**

М.И.Алихўжаева

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

Мавзунинг долзарблиги. Аҳолини дори воситаларига бўлган эҳтиёжини тўлароқ қондириш кўп жиҳатдан фармацевтика саноатининг ривожланишига боғлиқ. Шу нуқтаи назардан ички имкониятлардан фойдаланган ҳолда юқори самарали дори воситаларини яратиш ва ишлаб чиқариш жараёнини ташкил этиш долзарб масалалардан биридир.

Аҳолининг деярли 90 фоизи йилда бир марта бўлса ҳам нафас йўли инфекциясига чалинади, бу эса умуман олганда касалланишни юқори даражада авж олиши ва салбий оқибатларга олиб келишини белгилаб беради. Шундай бўлсада, кўп ҳолларда бу каби инфекцияларни даволаш ишлари шифокор иштирокисиз амалга оширилиб, этиотроп дори препаратларидан фойдаланган ҳолда махсус тиббий муолажаларни қўллаш зарурлигини тақозо этади.

Замонавий тиббиёт ихтиёрида грипп вирусига қарши фаол, безарар ва клиник самарадорлиги тасдиқланган дори препаратлари доирасини чекланганлиги, мазкур ҳолатни мураккаблашувига олиб келади.

Гриппни даволашда ва профилактика қилишда яллиғланишга қарши, тана ҳароратини туширувчи, иммунофаолловчи ва вирусга қарши препаратлар асосида комплекс симптоматик терапиялардан кенг фойдаланилмоқда.

Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, ремантадин, парацетамол ва аскорбин кислоталари асосида «Ремантадин – ПС» янги мажмуавий таблетка дори турини таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш мақсад қилиб олинди. Олиб борилган фармакологик тадқиқотлар, юқоридаги таъсир этувчи моддаларнинг маълум нисбатдаги аралашмаларини вирусга қарши таъсирга эга эканлигини кўрсатди.

Дори воситалари ассортименти орасида ҳозирги вақтда гриппга қарши бу турдаги мажмуавий препарат мавжуд эмас.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ушбу диссертация иши вирусга қарши таъсирга эга комбинирланган препарат яратишдаги якунланган илмий тадқиқот ҳисобланади.

Диссертация ишининг илмий - тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент фармацевтика институтининг илмий тадқиқот режаларига биноан (рўйхатга олиш тартиб рақами № 01910000744) «Таблетка технологиясини яратиш ва такомиллаштириш ҳамда уларнинг сифат ва биофармацевтик кўрсаткичларини ўрганиш» мавзусидаги муаммоларига мувофиқдир.

Тадқиқот мақсади: “Ремантадин – ПС” таблетка дори турини мўътадил таркиби ва технологиясини ҳамда сифат назорати усулларини ишлаб чиқиш, стандартлаш, шунингдек турғунлигини ўрганиш.

Тадқиқот вазифалари. Мақсадни амалга ошириш жараёнида куйидаги вазифаларни ҳал қилишга тўғри келди:

- субстанциялар аралашмасининг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш;

- тажрибани математик режалаштириш асосида таблетканинг мўътадил таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш;
- прессланадиган массанинг технологик хоссаларини ўрганиш;
- қолдиқ намлик ва босим кучини таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш;
- таблетканинг физик–механик кўрсаткичларини ўрганиш;
- замонавий таҳлил усулларидан фойдаланиб, «Ремантадин-ПС» таблеткасининг сифат ва миқдорий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш;
- «Ремантадин-ПС» таблеткасининг биофармацевтик хоссаларини ўрганиш;
- таблетканинг турғунлигига ташқи муҳит ва қадоқланадиган материаллар таъсирини ўрганиш;
- таблетканинг сақлаш муддатини табиий ва «тезлаштирилган» усуллар ёрдамида белгилаш;
- олиб борилган тадқиқотлар натижаларига асосланиб, тегишли МТХ тайёрлаш ва тиббиёт амалиётида қўллашга руҳсат олиш учун ЎзР ССВ Дори воситалар ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тақдим этиш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Тадқиқотнинг объекти ремантадин (ФМ 42-1667-97), парацетамол (ФМ 42-3292-96) ва аскорбин кислотаси (ФМ 42-2668-95) дори моддаларидан иборат «Ремантадин–ПС» субстанциялари аралашмаси. Тадқиқотнинг предмети субстанциялар аралашмаси ва прессланадиган массанинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш, таблетканинг тайёрлаш усуллари, сифатини назорат қилиш ва биофармацевтик хоссаларини ўрганишга оид масалаларни ҳал этиш.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотларда субстанциялар аралашмаси ва прессланадиган массанинг технологик хоссаларини аниқлашда физик, физик-кимёвий ва технологик усуллардан фойдаланилди. Хусусан, микроскопик тадқиқотларда кристаллографик ишларни амалга ошириш имкониятини берувчи биологик микроскопдан фойдаланилди. Кукунсимон препаратларнинг технологик хоссаларини ўрганишда 545 АК-3, ВП-12 А асбоблари ва таблеткаларнинг физик-механик хусусиятларини ўрганиш ХІ ДФ ва ТСТ ТSt 42-01:2002 «Дори воситалар сифатини стандартлаш. Асосий қоидалар» йўриқномасига асосан олиб борилди.

Таблетка таркибидаги таъсир этувчи моддаларнинг чинлиги ва миқдорини аниқлаш учун ЮҚХ, СФ, ЮССХ каби усуллардан фойдаланилди.

Таблетканинг биосамарадорлиги «in vitro» тажрибаларида инструментал усулда ўрганилди. «Ремантадин – ПС» препаратини вирусга қарши таъсири Ўз Р ССВ Вирусология илмий текшириш институтида олиб борилди.

Таклиф этилган таблетканинг сақланиш муддати “табиий” ва “тезлаштирилган” усулларда ўрганилди.

Ҳимояга олиб чиқиладиган асосий ҳолатлар:

- «Ремантадин – ПС» таблеткаси таркибидаги субстанциялар аралашмаси ҳамда прессланадиган массанинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш натижалари;
- тажрибани математик режалаштириш усулидан фойдаланган ҳолда таблетканинг таркиби ва технологиясини мўътадиллаштириш;
- қолдиқ намлик ва босим кучини таблеткаларнинг сифат кўрсаткичлари ва турғунлигига таъсирини ўрганиш натижалари;
- «Ремантадин–ПС» таблеткасининг физик-механик кўрсаткичларини баҳолаш натижалари;
- таблеткалар таркибидаги биофаол моддаларнинг чинлик ва миқдорий таҳлил натижалари;
- тавсия этилаётган таблетканинг биосамарадорлигини *in vitro* тажрибаларида ўрганиш натижалари;
- «Ремантадин–ПС» таблеткасининг вирусга қарши таъсирини ўрганиш натижалари;
- таблетканинг яроқлилик муддатини ҳамда турғунлигини “тезлаштирилган” ва “табiiй” усулларда ўрганиш натижалари.

Ишнинг илмий янгилиги. Биринчи маротаба субстанциялар аралашмаси ҳамда прессланадиган массанинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш ва тажрибани математик режалаштириш усули асосида «Ремантадин–ПС» таблеткасининг илмий жиҳатдан асосланган таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди. Ёрдамчи моддаларнинг турлари ва миқдори, донадорлаш усули ва мўътадил технологик жараён тавсия этилди. Биринчи маротаба «Ремантадин–ПС» таблеткасининг танланган таркиби ва технологиясини мақсадга мувофиқлиги *in vitro* тажрибасида исботланди. «Ремантадин–ПС» таблеткасининг турғунлигини “тезлаштирилган” ва табiiй усулларда ўрганиш йўли билан яроқлилик муддати белгиланди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Ўтказилган тадқиқотлар натижалари бўйича «Ремантадин–ПС» таблеткасининг мўътадил таркиби ва технологияси тавсия этилди. Таблетканинг физик-механик кўрсаткичлари ўрганилди. Тавсия этилаётган таблетканинг биосамарадорлигини *in vitro* тажрибаларида ўрганиш йўли билан “Эриш” тести ишлаб чиқилди. Тавсия этилаётган таблеткани тиббиётда қўллашга руҳсат олиш учун керакли меъёрий техник ҳужжатлар (ВФМ) Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Дори воситалари ва тиббiiй техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тақдим этилди. Таклиф қилинаётган таблетка технологиясини мақсадга мувофиқлиги саноат шароитида «REMEDY GROUP» ва “UNIVERSAL FARM” ҚҚ да муваффақиятли синовдан ўтди. Таблетканинг стандартлаш усуллари Тошкент фармацевтика институтидаги Дори воситаларини стандартлаш илмий маркази билан ҳамкорликда ишлаб чиқилди.

Натижаларнинг жорий қилиниши. «Ремантадин – ПС» таблеткасининг чинлигини аниқлашда келтирилган юпқа қатлам хроматография усули ВФМ лойиҳасининг сифатини фармакопоя кўрсаткичлари бўйича аниқлаш учун, шунингдек, ремантадин таҳлилидаги

УБ – спектрофотометрия усули ҳамда парацетамол ва аскорбин кислотаси учун қўлланилган юқори самарали суюқлик хроматография усуллари ВФМ лойиҳасининг “Микдорий таҳлили” бўлимига киритилди. Улар илмий тадқиқот институтларида ва фармацевтик ишлаб чиқариш лабораторияларида илмий тадқиқотлар амалиётида қўлланилиши мумкин. Олинган натижалар асосида меъёрий техник хужжатлар тузилди ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тиббиётда қўллашга рухсат олиш учун тақдим этилди.

«Ремантадин–ПС» субстанциялари аралашмаси ва прессланадиган массанинг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари, шунингдек таблетканинг технологияси, Тошкент фармацевтика институтининг Дори воситаларининг саноат технологияси кафедрасининг ўқув жараёнига татбиқ этилди.

Ушбу тадқиқот дори воситалари ассортименти орасида гриппга қарши мажмуавий препарат сифатида кенг қўлланилиши мумкин.

Ишнинг синовдан ўтиши (апробацияси). Диссертация ишининг асосий мазмуни, «Санкт-Петербург-Гастро-2004» VI чи халқаро Славян-Болтиқ илмий анжуманида; «Человек и лекарство» XII чи Россия миллий конгрессида (Москва, 2005); Тошкент фармацевтика институтининг 70 йиллигига бағишланган «Фармациядаги таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий–амалий анжуманида (Тошкент, 2007); «Человек и лекарство» XIV чи Россия миллий конгрессида (Москва, 2007); Тошкент фармацевтика институтининг «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» илмий–амалий анжуманида (Тошкент, 2009), Баркамол авлод йилига бағишланган «Фармациядаги таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий–амалий анжуманида (Тошкент, 2010), «Фармациядаги таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий–амалий анжуманида (Тошкент, 2011) ҳамда Тошкент фармацевтика институтининг Д.087.12.01 ихтисослашган кенгаш қошидаги семинарда (баённома №14, 12.11.2011) муҳокама қилинди.

Натижаларнинг чоп этилганлиги. Диссертация иши бўйича 4 та илмий мақола ва 8 та тезислар чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация иши 110 саҳифадаги компьютер матнида ёзилган бўлиб, кириш, адабиётлар шарҳи (1 боб), тажриба қисми (2-4 боблар), хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Асосий қисм, ўз навбатида, тажрибалар натижаларидан иборат. Диссертация ишида 4 та расм ва 23 та жадвал келтирилган бўлиб, фойдаланилган илмий адабиётлар сони 132 тани ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, ишнинг илмий янгилиги, тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти ўз аксини топган.

Биринчи бобда грип ва уни даволашда ишлатиладиган дори воситаларининг тавсифи; таблетка ишлаб чиқаришда ёрдамчи моддаларни ўрни; прессланадиган массанинг физик–кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганишдан мақсад; таблетка дори турини ривожланиш истиқболлари; таблеткаларни физик–механик кўрсаткичларини аниқлаш ҳамда турғунлигини ўрганиш; таблеткаларни биофармацевтик нуқтаи назардан баҳолаш; таблеткалар турғунлигига ташқи муҳит ва қадоклаш материалларининг таъсири ҳақида маълумотлар баён қилинган.

Иккинчи бобда тадқиқотнинг объекти, фойдаланилган асбоб-ускуналар ва текшириш усуллари баён этилган.

Учинчи боб “Ремантадин-ПС” таблеткасининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишга бағишланган бўлиб, субстанциялар аралашмасининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари; прессланадиган массанинг технологик хоссалари ва таблетка сифатига ёрдамчи моддаларнинг тури ва миқдорини таъсирини ўрганиш; тажрибани математик режалаштириш усули ёрдамида ёрдамчи моддалар турини танлаш; прессланадиган массадаги қолдиқ намликнинг аҳамияти; таблетка тайёрлаш технологияси; босим кучининг таъсири ҳамда “Ремантадин-ПС” таблеткасининг физик-механик хоссаларини ўрганиш натижалари келтирилган.

1-жадвал

Субстанциялар аралашмасининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари (n=5)

№	Ўрганилган технологик кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Тажриба натижалари
1	Фракцион таркиб, мкм + 2500 - 2500 +1000 -1000 +500 -500 +315 -315 + 50 -50	%	10,2 67,4 15,5 4,6 2,3 -
2.	Сочилувчан зичлик	кг/м ³	411,0
3.	Сочилувчанлик	10 ⁻³ кг/с	0,5
4.	Табиий оғиш бурчаги	градус	64
5.	Зичланиш коэффиценти		3,08
6.	Прессланувчанлик	Н	20,0
7.	Қолдиқ намлик	%, (70°C)	0,8

“Ремантадин-ПС” таблеткасининг илмий жиҳатдан асосланган таркиби ва технологиясини танлаш мақсадида тажрибани математик режалаштириш усулидан фойдаланилди. Тажрибаларда таъсир этувчи омилларни аниқлаш учун уч даражадаги келтирилган натижалар асосида лотин кубининг 3x3x3 иккинчи тартиби ўрганилди. Бу усулнинг

қўлланилиши тажриба хатосини сезиларли даражада камайитириш ва мўътадиллаштириш мезонларига ҳар хил омилларнинг таъсирини баҳолаш имконини беради. “Ремантадин-ПС” таблеткасининг мўътадил технологиясини ишлаб чиқиш мақсадида таблетка олиш жараёнига таъсир этувчи омиллар ўрганилди (2-жадвал).

2-жадвал

«Ремантадин–ПС» таблеткасининг сифат кўрсаткичларига таъсир этувчи омиллар ва уларнинг даражалари

Омиллар	Омиллар даражаси
А -ғовакловчи модда	a₁ -картошка крахмали a₂ -Твин-80 a₃ -натрий гидрокарбонат
В -боғловчи модда	в₁ -70% спирт в₂ -5% крахмал шилимшиғи в₃ -2% МЦ гели
С -антифрикцион модда	c₁ -талък c₂ -кальций стеарат c₃ -магний стеарат
Д -ғовакловчи моддани киритилиш тартиби	d₁ -ярим қисмини грануляциядан олдин қўшиш d₂ -ярмини тайёр гранулани упалашда қўшиш d₃ -ҳаммасини грануляциядан сўнг қўшиш

Иккинчи тартибдаги лотин кубини 3x3x3 асосида келтирилган омилларни таъсир этиш даражасини текшириш мақсадида 27 тажриба ўтказилди. “Ремантадин-ПС” таблеткаси учун мўътадиллаштириш мезонлари сифатида қуйидагилар:

Y₁ – синишга бўлган қаттиқлик (Н),

Y₂ – ишқаланишга бўлган қаттиқлик (%),

Y₃ – парчаланиш вақти (сек),

Y₄ – ремантадин дозасининг бир хиллиги (%) каби кўрсаткичлар ўрганилди. Тажрибаларни ўтказиш учун турли нисбатдаги таркиблар бўйича стандарт шароитда андоза таблеткалар олинди.

Таблетканинг ишқаланишга бўлган қаттиқлиги барабанли ишқалагичда, парчаланиши 545 р-АК-1 «идентификатор» асбоби ёрдамида, синишга бўлган қаттиқлиги Германиянинг «Erweka ТВН 30» русумли прессланувчанликни аниқлаш асбобида, ремантадин дозасининг бир хиллиги эса «Agilent 8453» русумли УБ-спектрофотометрда аниқланди.

Тажрибани режалаштириш матрицаси ҳамда “Ремантадин-ПС” таблеткасининг сифат кўрсаткичларини мўътадиллаштириш бўйича тадқиқотлар натижалари мос равишда 3- жадвалда келтирилган.

**Таҷрибани математик режалаштириш матрицаси ва сифат
кўрсаткичларини мўътадиллаштириш натижалари**

№	A	B	C	D	(Y ₁),H	(Y ₂), %	(Y ₃), сония	(Y ₄), %	Моиллик кўрсаткичи, L
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	15	90,0	280	96,4	0,25
2	a ₁	b ₁	c ₂	d ₂	20	90,0	300	98,2	0,5
3	a ₁	b ₁	c ₃	d ₃	19	89,0	360	97,2	0,25
4	a ₁	b ₂	c ₁	d ₃	18	87,0	370	90,0	0,25
5	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	30	98,9	600	99,9	1
6	a ₁	b ₂	c ₃	d ₁	35	97,5	690	97,0	0,75
7	a ₁	b ₃	c ₁	d ₂	45	97,2	850	98,3	1
8	a ₁	b ₃	c ₂	d ₃	40	97,0	900	98,6	1
9	a ₁	b ₃	c ₃	d ₁	36	98,0	930	97,3	0,5
10	a ₂	b ₁	c ₁	d ₁	18	95,8	480	95,6	0,25
11	a ₂	b ₁	c ₂	d ₂	23	98,1	500	97,8	0,5
12	a ₂	b ₁	c ₃	d ₃	20	96,5	570	98,2	0,5
13	a ₂	b ₂	c ₁	d ₃	26	97,3	690	99,5	0,75
14	a ₂	b ₂	c ₂	d ₂	25	98,7	780	99,2	0,75
15	a ₂	b ₂	c ₃	d ₁	25	97,2	830	99,5	0,75
16	a ₂	b ₃	c ₁	d ₂	28	97,4	960	98,5	0,5
17	a ₂	b ₃	c ₂	d ₃	30	99,0	850	98,3	1
18	a ₂	b ₃	c ₃	d ₁	35	99,8	930	99,05	0,75
19	a ₃	b ₁	c ₁	d ₁	19	96,8	390	94,8	0,25
20	a ₃	b ₁	c ₂	d ₂	18	96,5	350	94,5	0,25
21	a ₃	b ₁	c ₃	d ₃	17	95,7	370	96,4	0,25
22	a ₃	b ₂	c ₁	d ₃	22	97,3	620	96,4	0,5
23	a ₃	b ₂	c ₂	d ₂	30	97,0	680	97,8	0,75
24	a ₃	b ₂	c ₃	d ₁	28	97,8	650	97,2	0,5
25	a ₃	b ₃	c ₁	d ₂	38	97,8	700	98,3	1
26	a ₃	b ₃	c ₂	d ₃	40	97,2	720	97,5	0,75
27	a ₃	b ₃	c ₃	d ₁	32	97,1	740	97,2	0,75

Олинган натижалар дисперсион таҳлил қилиниб, Фишер мезони билан таққосланди (4-жадвал). Дисперсион таҳлил натижаларидан маълум бўлишича, таблетканинг парчаланишига асосан ғовакловчи, боғловчи ва антифрикцион моддалар тури сезиларли таъсир кўрсатиши аниқланди. Бошқа омилларнинг таъсири сезиларли ($F_{\text{тажр.}} < F_{\text{жадв.}}$) бўлмаганлиги сабабли, улар бир чизикли функция моделига мос келиши тасдиқланди, бу эса омилларни аҳамиятлилигини ўрганиш имконини беради. Олиб борилган изланишлар натижасида «Ремантадин – ПС» мураккаб таркибли таблетка дори тури учун қўлланилган ёрдамчи моддалар ва технологик жараёнлар танланди.

Дисперсион таҳлил натижалари

Мўътадил- лик мезони	Диспер- сия манбаи	Квадратлар суммаси	Эркинлик даражалар сони	Ўртача квадрат	$F_{\text{тажр}}$	$F_{\text{жадв}}$
Синишга бўлган каттиқлик, Н	А омил	12978,8	2	6489,4	1,45	4,8
	В омил	13193,3	2	6596,65	1,48	4,8
	С омил	12733	2	6366,5	1,4	4,8
	Д омил	12733	8	1591,6	0,35	4,8
	Қолдиқ	53447,1	12	4453,9	-	4,8
	Сумма	1809	26	-	-	4,8
Ишқаланиш га бўлган каттиқлик, %	А омил	166574,2	2	83287,1	1,45	4,8
	В омил	166568,8	2	83284,4	1,45	4,8
	С омил	176033,35	2	88016,6	1,5	4,8
	Д омил	176033,35	8	22004,1	0,4	4,8
	Қолдиқ	685480,9	12	57123,4	-	4,8
	Сумма	271,25	26	-	-	4,8
Парчалани- ши, сония	А омил	24453563	2	1222678	16,0	4,8
	В омил	17923063	2	8961531	11,0	4,8
	С омил	24904563	2	1245228	16,0	4,8
	Д омил	24904563	8	3113070	4,1	4,8
	Қолдиқ	91139789	12	759498	-	4,8
	Сумма	1045963	26	-	-	4,8
Ремантадин дозасининг бир хиллиги, %	А омил	170600	2	85300	1,46	4,8
	В омил	170608,57	2	85304,3	1,46	4,8
	С омил	170598,4	2	85299,2	1,46	4,8
	Д омил	170598,44	8	21324,8	0,36	4,8
	Қолдиқ	699516,3	12	58293,0	-	4,8
	Сумма	17112,86	26	-	-	4,8

Қўлланилаётган ёрдамчи моддаларни тўғри танлашда, илмий асосланган ҳолда мойиллик жадвали тузилди ва ҳар бир омилнинг «етакчиси» танланди. 3-жадвалда келтирилган натижалар орасида 5, 7, 8, 17, 25 таркиблар сифат кўрсаткичлари бўйича талаб доирасида бўлди. Бироқ биз энг мўътадил натижаларда тўхтаб «5» таркибни танлаб олдик. Бунда ҳар бир ижобий натижа шартли равишда “1”, салбий натижа эса “0” тенг деб олинди. Ҳар бир омил учун тўпланган очколар сони ҳисобланиб, омилнинг ҳар бир даражаси учун «етакчи» танлаб олинди (3-жадвал, L-кўрсаткич). Олиб борилган изланишлар натижасида «Ремантадин–ПС» мураккаб таркибли таблетка дори тури учун қўлланилган ёрдамчи моддалар ва технологик жараёнлар қуйидагича тақсимланди: А омил учун: $a_3 > a_2 > a_1$; В омил учун: $b_3 > b_2 > b_1$; С омил учун: $c_2 > c_3 > c_1$; D омил учун: $d_2 > d_3 > d_1$.

Олинган натижалар асосида ремантадин асосидаги мураккаб таркибли таблетканинг қуйидаги таркиби ва технологияси таклиф этилди:

Ремантадин	0,050г
Парацетамол	0,250г
Аскорбин кислота	0,135г
Картошка крахмали	0,060г
Кальций стеарат	0,005г
Таблетканинг ўртача массаси	0,500г

Технологик жараён. Ремантадин, парацетамол ва аскорбин кислотаси кукунлари алоҳида-алоҳида тешигининг диаметри 150 мкм ли элак орқали ўтказилиб, яхшилаб аралаштирилди ва мўътадил нам масса ҳосил бўлгунча 5% ли крахмал шилимшиғи билан намлантирилди. Нам масса тешигининг диаметри 2500 мкм бўлган элак орқали ўтказилиб, ҳарорати 40-50⁰С бўлган қуритгич жавонида қуритилди. Қуритилган масса тешигининг диаметри 1000 мкм бўлган элак орқали ўтказилиб, гранула ҳолига келтирилди. Тайёр гранула тешигининг диаметри 100 мкм ли элакдан ўтказилган картошка крахмали ва кальций стеаратлар аралашмаси билан упаланди ва прессланадиган массанинг технологик хоссалари ўрганилди. Олинган натижалар 5–жадвалда келтирилган.

5 - жадвал

Прессланадиган массанинг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари (n=5)

№	Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар
1	Фракцион таркиб, мкм: +2500 -2500 +1000 -1000 +500 -500 +315 -315 +50 -50	%	- 10,0 35,24 28,46 26,3 -
2	Сочилувчан зичлик	кг/м ³	570,0
3	Сочилувчанлик	10 ⁻³ кг/с	5,0
4	Табиий оғиш бурчаги	градус	42,0
5	Прессланувчанлик	Н	35,0
6	Зичланиш коэффициенти	-	2,1
7	Қолдиқ намлик, 70 ⁰ С	%	1,0

Жадвалда келтирилган натижаларнинг кўрсатишича, таклиф этилган таркиб бўйича тайёрланган масса ижобий технологик хоссаларни намоён этди, бу замонавий таблетка машиналарида сифатли таблетка олиш имконини беради. Тайёрланган масса 0,500 г дан диаметри 11 мм ли қолипда «Эрвека» фирмасининг таблетка машинасида прессланди. Пресслаш жараёни бир меъёрда кечди, масса қолипга ёпишмади, таблеткаларнинг ўртача массаси пресслаш жараёнида ўзгармади. Кейинги босқичда таблетканинг физик-механик кўрсаткичлари аниқланди.

Таблеткаларнинг ташқи кўриниши, баландлигини унинг диаметрига нисбати, ўртача массадан четланиши ва ишқаланишга бўлган қаттиқлиги кабилар ХІ ДФ ва бошқа МТХ ларда келтирилган усуллар бўйича ўрганилди. Олинган натижалар 6-жадвалда келтирилган.

6 - жадвал

Таблетканинг физик-механик кўрсаткичларини ўрганиш натижалари (n=5)

№	Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Таблетканинг сифат кўрсаткичлари
1	Ташқи кўриниши		оқ рангли, текис цилиндрсимон бўлиб, ўртасида чизикчаси бор
2	Ўртача масса ва ундан четланиш	г, %	0,50 $\pm$ 2
3	Баландлиги / диаметри	мм	3,8 / 11
4	Синишга бўлган қаттиқлиги	Н	37,1
5	Ишқаланишга бўлган қаттиқлиги	%	98,0
6	Парчаланиши	сония	600

Тўртинчи боб “Ремантадин-ПС” таблеткасини стандартлаш ва турғунлигини ўрганишга бағишланган. “Ремантадин-ПС” таблеткасини стандартлаш ТСТ ТSt 42-01:2002 «Дори воситалар сифатини стандартлаш. Асосий қоидалар» йўриқномаси ва ХІ ДФ асосида олиб борилди. Бунга асосан таблетка дори тури қуйидаги кўрсаткичлар бўйича баҳоланади: ташқи кўриниши, чинлиги, ўртача массаси ва ундан четланиши, эрувчанлиги, парчаланувчанлиги, ишқаланишга бўлган қаттиқлиги, дозанинг бир хиллиги, ёт моддалар миқдори, микробиологик тозаллиги ва миқдорий таҳлили.

«Ремантадин-ПС» таблеткаси таркибидаги ремантадин, парацетамол ва аскорбин кислоталарининг чинлигини аниқлаш учун ЮҚХ усули таклиф этилди. Препарат компонентларини чинлигини аниқлашда ЮҚХ усули учун қуйидаги шароитлар танлаб олинди:

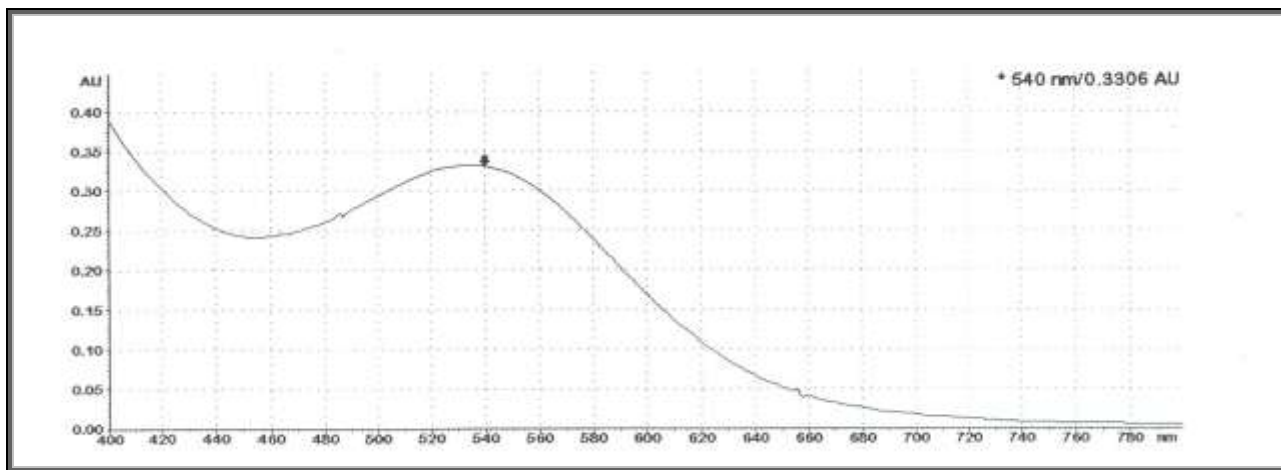
- Kieselgel 60 F₂₅₄ (5x14cm) (Merck) хроматографик пластинка;
- кўзгалувчи фаза: гексан-хлороформ-этанол 95% (8:2:4) эритувчилар аралашмаси;
- кўтарилиш масофаси: 10 см;
- детекторлаш: УБ-ёруғликда (254 нм), ҳосил бўлган хроматограммага 0,002 моль/л ли 2,6-дихлорфенолиндофенолят натрий эритмаси пуркалди ва қуйидаги доғлар ҳосил бўлди:
- R_f=0,23 $\pm$ 0,02 (ремантадин) оч ҳаво рангли доғ;
- R_f=0,76 $\pm$ 0,02 (парацетамол) кўк рангли доғ;
- R_f=0,06 $\pm$ 0,02 (аскорбин кислота) оқ рангли доғ ҳосил қилди.

Таблеткаларни ўртача массаси ХІ ДФ талабига биноан ўрганилди. Таблеткани ўртача массаси 0,475-0,525 г оралиғида бўлиши лозим. Ўртача массадан четланиш ҳар бир таблетка учун $\pm$ 5% ошмаслиги керак.

“Ремантадин–ПС” таблеткасининг сифатини баҳоловчи кўрсаткичлардан бири таблетка таркибидаги ёт моддалар бўлиб, улар ЮССХ усули ёрдамида аниқланди ва ВФМ лойиҳасига киритилди.

Спектрофотометрия усули кўп компонентли дори моддаларини таркибидаги биофаол моддаларни чинлигини, тузилишини ва миқдорини аниқлашда кенг қўлланилади. Таблетка таркибидаги ремантадиннинг миқдорий таҳлили Agilent 8453 серияли UV/VIS–спектрофотометри ёрдамида 540 нм тўлқин узунлигида аниқланди. Спектрофотометрик усулда солиштирувчи эритма сифатида тозаланган сув ишлатилди.

Ремантадин молекуласининг кимёвий тузилишида хромофор гуруҳлар йўқлиги сабабли, ремантадинни 1% ли натрий нитропруссид эритмаси билан рангли комплекс бирикма ҳосил қилишини дифференциал спектрофотометрия усулида қўллаш мақсадга мувофиқ деб топилди. Реакция натижасида ҳосил бўлган бирикма 540 нм да максимум тўлқин узунлигига эга бўлиб, кўринадиган спектр соҳасида аниқлаш имконини беради. Ремантадиннинг рангли комплекс бирикмасининг ҳосил бўлишига аскорбин кислотаси ва парацетамолни таъсири ўрганилган ҳолда, реактивларни оптимал миқдори (4 млдан) ва рангли комплексни ҳосил бўлишида кинетика вақти (40 дақиқа) белгилаб олинди. Стандарт эритма сифатида, текширилувчи эритмага қўшилган ремантадин, парацетамол, аскорбин кислотаси ва барча реактивлардан иборат эритмадан фойдаланилди. Ремантадиннинг текширилувчи эритмасини УБ-соҳасидаги нур ютиш спектри 1-расмда келтирилган.



1 - расм. Ремантадин текширилувчи эритмасининг УБ-соҳасидаги нур ютиш спектри

Тажриба асосида ўрганилган таҳлил шароитларининг валидацияси, ишлаб чиқилган усулнинг чиқиқчилиги, аниқлиги ва қайталанувчанлигини ўрганиш имконини берди.

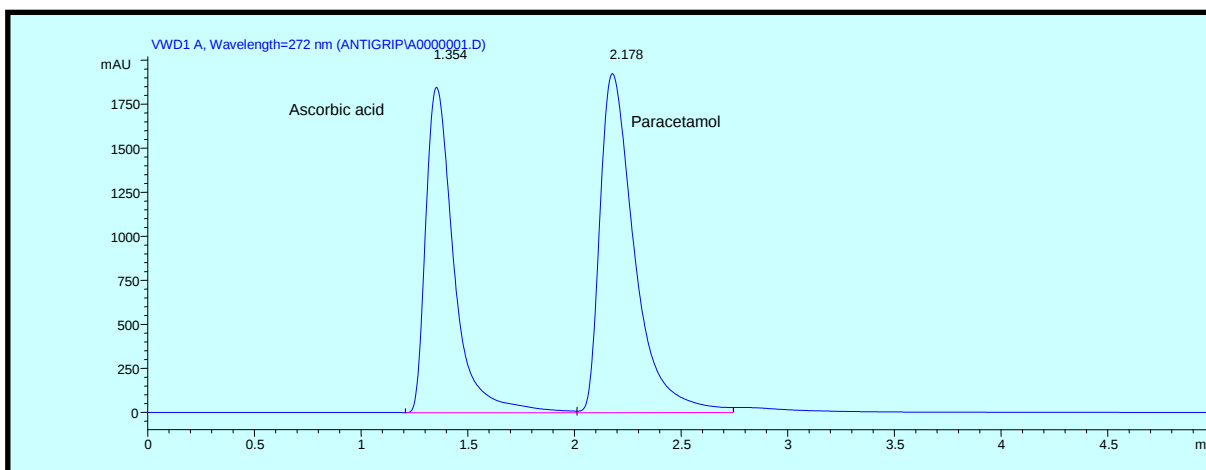
“Ремантадин-ПС” таркибидаги ремантадин миқдори таблетканинг ўртача массасига нисбатан ҳисоблаганда 0,0463-0,0538 г ни ташкил этиши аниқланди.

Кўп компонентли препаратлар таҳлилида хроматографик усуллар самарали натижа берганлиги сабабли, «Ремантадин-ПС» таркибидаги аскорбин кислотаси ҳамда парацетамол миқдорини аниқлаш учун ЮССХ усули танлаб олинди ва қуйидаги шароит мўътадил деб ҳисобланди:

Agilent Technologies (АҚШ) 1100 series фирмасининг “Chemstation A.09.03” дастури билан таъминланган, 190 дан 600 нм гача тўлқин узунлигидаги UV/VIS спектрофотометрик детекторга уланган хроматограф. Қўзғалмас фаза сифатида ўлчами 3,5 мкм заррачали Zorbax Eclipse XDB C-18, 150x3,0 мм ли колонка танлаб олинди. Қўзғалувчан фаза сифатида 1:1:8 нисбатдаги ацетонитрил, этанол ва 0,02 М триэтиламин эритмаси (pH=3,0), оқим тезлиги 0,5 мл/дақ бўлган шароит танланди. Детекторлаш 272 нм тўлқин узунлигида олиб борилди. Инжекторга юборилган намуна ҳажми 20 мкл ни ташкил этади.

Мазкур шароитда «Ремантадин-ПС» таблеткаси таҳлил қилинди ва натижалар асосида ишлаб чиқилган усуллар мўътадиллаштирилди.

«Ремантадин–ПС» таблеткаси таркибидаги аскорбин кислотаси ва парацетамолнинг миқдорий таҳлилида ҳосил бўлган хроматограмма 2 – расмда келтирилган.



2 – расм. Аскорбин кислотаси ва парацетамолнинг стандарт модда эритмаси асосида олинган хроматограммаси.

Таблетканинг ўртача массасини ҳисоблаганда аскорбин кислотасининг миқдори 0,1249-0,1451 г, парацетамолнинг миқдори эса 0,2313-0,2688 г оралиғида бўлиши кераклиги аниқланди.

Таклиф этилган таблеткаларнинг биосамарадорлигини баҳолаш мақсадида Erweka DT 80 (Германия) асбобидан фойдаланган ҳолда, ОФС 42-0003-00 талаби асосида эриш тести ишлаб чиқилди.

Ишлаб чиқариш амалиётида қўллаш мумкин бўлган ва ҳозирги вақтда ССВ томонидан инструментал усул ҳисобланган «in vitro» усули тавсия этилган. «In vitro» усули асосида тайёр дори воситасидан биофаол моддани эритувчи муҳитга ажралиб чиқиши ва ошқозон-ичак тармоғида сўрилиши ётади. Европа фармакопеясида қаттиқ дори турларини эриш тестини

аниқлаш учун «айланадиган куракча» асбоби тавсия этилган. Британия ва Европа фармакопеясида ремантадин таблетка дори турининг биосамарадорлигини аниқлашда эритувчи муҳит сифатида тозаланган сув келтирилган.

«Ремантадин-ПС» таблеткасининг эриш тести “Дори воситалари сифатининг давлат стандарти” ОФС 42-0003-00 асосида олиб борилди. Бунга мувофиқ,

- «айланадиган куракча» асбоби;
- эритувчи муҳит - тозаланган сув;
- эритувчи муҳит ҳажми - 500 мл;
- куракчани айланиш тезлиги - 50 айлан/дақиқа;
- муҳит ҳарорати - 37°C;
- эриш вақти 60 дақиқадан иборат.

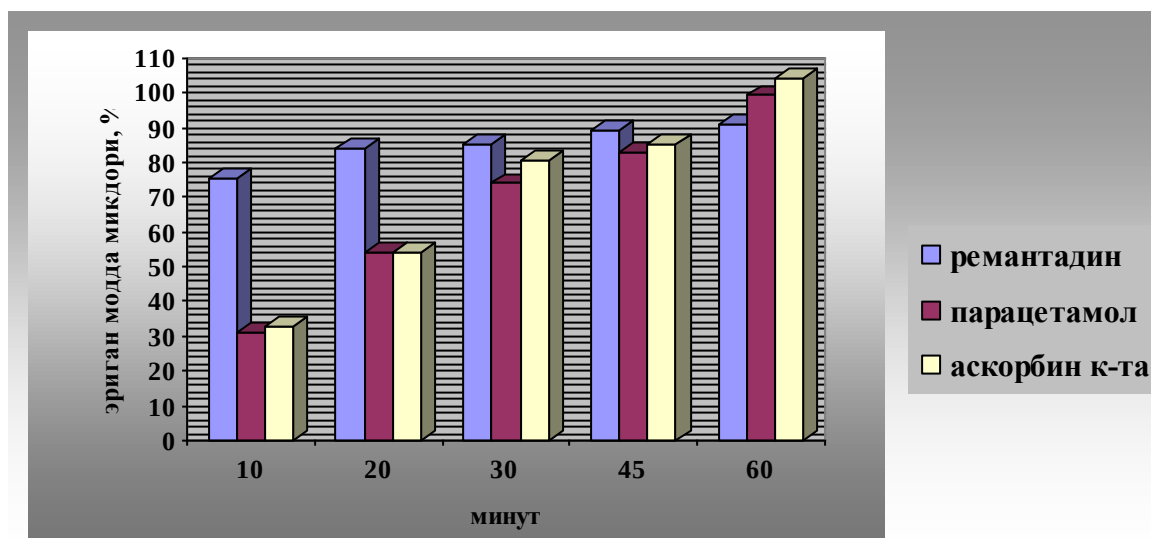
Ҳар 10, 20, 30, 45 ва 60 дақиқа давомида 10 мл дан намуна олинди. Эритма филтр қоғози орқали филтрланди. Олинган намуналардаги биофаол моддалар, яъни ремантадин миқдори СФ усулда, парацетамол ва аскорбин кислотасининг миқдори ЮССХ усулида таҳлил қилинди.

Эритувчи муҳитига эриб ўтган моддалар миқдори уларнинг чизиқлилиқ (калибровка) графигига асосланиб ҳисобланди. Чизиқлилиқ графиги стандарт намуна эритмаси ҳосил қилган хроматограмма асосида тузилди, таҳлил натижалари 7-жадвалда келтирилган.

7 - жадвал

**Аскорбин кислотаси ва парацетамол стандарт намунаси
аралашмасидаги калибрланган график таҳлили натижалари**

Ушланиш вақти (дақиқа)	Препарат номи	№	Эритма концентрацияси, мг/мл	Чўққи майдони юзаси	Эритма концентрацияси / чўққи юзаси
1,35	Аскорбин кислота	1	5,72	140,29	0,0408
		2	57,20	1429,98	0,0400
		3	572,00	14754,10	0,0388
2,16	Парацетамол	1	10,00	429,09	0,0233
		2	100,00	3968,78	0,0252
		3	1000,00	38933,10	0,0257



3-расм. «Ремантадин – ПС» таблеткасининг эриш тестида олинган натижалар

Тадқиқотлар хулосасига кўра, 45 дақиқада эритувчи муҳитига аскорбин кислота 85,1%, парацетамол 83,0% ва ремантадинни 89,1% дан кам бўлмаган миқдори ажралиб чиқди. Олинган натижалар XI ДФ талабига жавоб беради.

Грипп вируслари товуқ эмбрионида, одам ва ҳайвон тўқималарида яхши ривожланади. «Ремантадин-ПС» препаратини вирусга қарши фаоллигини ўрганиш Ўз.Р ССВ Вирусология илмий текшириш институти ҳамкорлигида олиб борилди. Тажрибалар Madine Darby Canine Kidney (MDCK) - ит буйрагининг ҳужайрасида текширилди.

Солиштирувчи назорат препарати сифатида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг дори воситалар ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармаси томонидан рўйхатдан ўтган «Ремантадин» дан фойдаланилди.

«Ремантадин-ПС» ва «Ремантадин» препаратларини цитотоксик таъсирини аниқлаш натижалари шуни кўрсатадики, бу икки препаратнинг юқори концентрацияси ҳужайра учун ўта заҳарли ҳисобланади. Натижада 75-100% ҳужайраларни емирилишига олиб келади. Препаратнинг ўртача концентрацияси солинган пробиркаларда эса ҳужайра қатламини 50% заҳарланиши кузатилди. Паст концентрацияга эга пробиркаларда ҳужайраларни ўралиб қолиши юз берди. Концентрацияси 1:1600 бўлган препаратлар ҳужайра учун хавф туғдирмади, 9 кун давомида препаратнинг цитостатик фаоллиги кузатилмади. Тажрибани 10 чи куни солиштирилувчи препарат пробиркаларидаги ҳужайраларда дегенератив ўзгаришлар содир бўлиб, уларни бутунлиги бузилди. «Ремантадин-ПС» препаратининг вирусга қарши таъсири, MDCK ҳужайра экмасидаги А/Н3N2 грипп вируси ривожланишида ҳужайранинг бир қаватини сақланиб қолиши кузатилди. 100ТЦД_{50/мл} дозадаги А/Н3N2 грипп вируси эга назорат пробиркаларида, MDCK ҳужайра экмасида ҳужайраларни 100 % нобуд бўлишига олиб келди. MDCK препаратини ҳужайра экмаси заҳарлангандан (10^{-3} - 10^{-8} / 0,2

мл) 1 соатдан кейин юборилганда, А/Н3N2 грипп вирусининг кўпайиши тўхтаб қолди. «Ремантадин-ПС» препаратининг максимал терапевтик дозаси МДСК хужайра экмасидаги А/Н3N2 грипп вирусининг цитопатоген таъсирини 100% дан 0 га тушириб, уни кўпайишига тўсқинлик қилди. Демак, «Ремантадин-ПС» таблеткасини вирусларга қарши таъсири «Ремантадин» таблеткаси кабидир. Олинган натижаларга кўра, «Ремантадин – ПС» препарати вирусга қарши таъсирга эга экан.

Ишнинг кейинги босқичида “Ремантадин-ПС” таблеткасининг сақланиш муддатини белгилаш мақсадида уларни МТХ талабига мувофик сифат ва миқдор кўрсаткичлари текширилди ва таблеткаларни контур-уячали идиш, кўнғир рангли бурама қопқоқли ва пластмасса қопқоқли шиша идишларга қадоқланди. Табiiй усулда таблеткаларнинг турғунлигини ўрганиш учун хона ҳароратида сақланди ва ҳар 6 ой давомида текшириб борилди. “Тезлаштирилган” усулда таблеткаларни турғунлигини ўрганиш учун термостатдаги ҳарорат 40⁰С деб олиниб таблеткаларнинг ташқи кўриниши, чинлиги, таъсир этувчи модда миқдори, парчаланиши, ишқаланишга ва синишга бўлган қаттиқлиги ҳар 46 кунда текшириб борилди. Олинган натижаларга кўра “Ремантадин-ПС” таблеткасининг сақланиш муддати 184 кун (хона ҳароратида 2 йил) деб белгиланди.

ХУЛОСА

1. Ремантадин, парацетамол ва аскорбин кислотаси субстанциялар аралашмасидан иборат ремантадин асосидаги таблетканинг таркиби ва технологиясини яратиш мақсадида субстанцияларнинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари ўрганилди.

2. Тажрибани математик режалаштириш натижасида «Ремантадин-ПС» таблеткасининг таркиби ва технологияси танлаб олинди, бунда таблетка таркибига ғовакловчи модда сифатида 3% намликка эга бўлган картошка крахмали, боғловчи модда сифатида 5% ли крахмал шилимшиғи танлаб олинди.

3. «Ремантадин-ПС» таблеткасининг сифат кўрсаткичларига қолдиқ намлик ва пресслаш жараёни учун тўғри босим кучининг таъсири ўрганилди.

4. Ремантадин асосидаги таблетка таркибидаги таъсир этувчи моддалар, яъни ремантадин миқдорини УБ-спектрофотометрик усулда, парацетамол ва аскорбин кислоталари миқдорини эса ЮССХ усули ёрдамида аниқлаш препарат сифатини стандартлаш ва тақлиф этилган усулларнинг ҳаққонийлигини кўрсатди.

5. Таблетканинг биосамадардорлигини баҳолаш учун “Эриш” тести ишлаб чиқилди.

6. «Ремантадин-ПС» препаратини вирусга қарши фаоллиги Ўз.Р ССВ Вирусология илмий текшириш институтида олиб борилди. Тажрибалар натижалари, «Ремантадин-ПС» препаратини А/Н3N2 грипп вирусига қарши хоссага эга эканини исботлади.

7. «Ремантадин-ПС» таблеткаларининг турғунлиги турли хил намлик сақлаган шароитларда, сақлаш муддати эса “табiiй” ва “тезлаштирилган” усулларда ўрганилди. Бунда таблеткаларнинг сақланиш муддати 2 йил деб белгиланди.

ЧОП ЭТИЛГАН ИШЛАР РЎЙЎАТИ

1. Якубджанова М.Ш., Усуббаев М.У., Нурмухаммедова М.Х. Разработка состава и технология противовирусного препарата на основе ремантадина // Химия и применение природных и синтетических биологически активных соединений. – Алматы, 2004. – С. 397-400.

2. Якубджанова М.Ш., Усуббаев М.У., Алиев Х.У. Изучение технологических свойств противовирусного препарата на основе ремантадина // VI чи җалқаро Славян - Болтиқ илмий анжуманида «Санкт – Петербург – Гастро - 2004». – СПб, 2004. - №2-3. – С.176.

3. Якубджанова М.Ш., Усуббаев М.У., Файзуллаева Н.С. Ремантадин асосидаги антигриппин таблеткаси технологиясини мўътадиллаштириш // Farmatsevtika jurnali. –Тошкент, 2004 - №4. -54-56 Б.

4. Якубджанова М.Ш., Усуббаев М.У. Разработка технологии противовирусного препарата на основе ремантадина // «Человек и лекарство» XII чи Россия миллий конгрессида.- Москва, 2005. - С.729.

5. Якубджанова М.Ш., Назаров Э.А., Усуббаев М.У. Валидация методов количественной оценки многокомпонентного препарата «Ремантадин–ПС»//. Farmatsevtika jurnali. –Тошкент, 2006. - № 1-2.-С.46-51.

6. Якубджанова М.Ш., Усуббаев М.У., Бекчанов Х.Н. Использование теста «Растворение» для оценки качества таблеток «Ремантадин–ПС» // Farmatsevtika jurnali. – Тошкент, 2006 .- №3. - С.23-26.

7. Якубджанова М.Ш., Усуббаев М.У. Установление сроков годности таблеток «Ремантадин–ПС» // «Человек и лекарство». XIV чи Россия миллий конгрессида. – Москва, 2007. - С.901.

8. Якубджанова М.Ш., Усуббаев М.У. Изучение стабильности и условий хранения таблеток «Ремантадин–ПС» // Тошкент фармацевтика институтининг 70–йиллигига бағишланган «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» мавзусидаги илмий–амалий анжуман материаллари. - Тошкент, 2007.- Б.111-112.

9. Усуббаев М.У., Фозилжанова М.Ш. Босим кучи ва қолдиқ намликни «Ремантадин-ПС» таблеткасини сифат кўрсаткичлариги таъсирини ўрганиш // Тошкент фармацевтика институтининг «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» мавзусидаги илмий–амалий анжуман материаллари. - Тошкент, 2009.- Б.78.

10. Усуббаев М.У., Переяслов Д.И., Фозилжанова М.Ш. Изучение противовирусной активности препарата «Ремантадин-ПС» // Тошкент фармацевтика институтининг Барқамол авлод йилига бағишланган «Интеграция образования, науки и производства в фармации», мавзусидаги илмий–амалий анжуман материаллари. - Тошкент, 2010. - Б.345.

11. Усуббаев М.У., Фозилжанова М.Ш. «Ремантадин-ПС» таблеткасининг физик-механик кўрсаткичларини аниқлаш // Тошкент

фармацевтика институтининг «Интеграция образования, науки и производства в фармации» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари. - Тошкент, 2011.- Б.173.

12. Усуббаев М.У., Усуббаев А.М., Фозилжанова М.Ш. «Ремантадин-ПС» таблеткасининг биосамарадорлигини “in vitro” тажрибасида ўрганиш // Тошкент фармацевтика институтининг «Интеграция образования, науки и производства в фармации» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари. -Тошкент, 2011.- Б.174.

Фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Фозилжонова Малика Шухратджановнанинг 15.00.01 - Дори технологияси ва фармацевтика ишларини ташкил этиш ихтисослиги бўйича «Ремантадин асосидаги таблетканинг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш» мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч сўзлар: ремантадин, парацетамол, аскорбин кислотаси, грипп, вирус, мажмуавий препарат, технологик хосса, прессланадиган масса, таблеткалар технологияси, сифат кўрсаткичлари, биосамарадорлик, турғунлик.

Тадқиқот объектлари: ремантадин, парацетамол ва аскорбин кислотаси субстанциялари аралашмаси.

Ишнинг мақсади: ремантадин, аскорбин кислота ва парацетамол субстанциялари аралашмасидан иборат “Ремантадин – ПС” таблетка дори турини мўътадил таркиби ва технологиясини ҳамда сифат назорати усулларини ишлаб чиқиш, стандартлаш, шунингдек турғунлигини ўрганиш.

Тадқиқот усуллари: физик, физик-кимёвий, технологик, тажрибани математик режалаштириш, in vitro, ЮҚХ, СФ, ЮССХ.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: таъсир қилувчи моддалар сифатида ремантадин, парацетамол ва аскорбин кислотасини сақловчи “Ремантадин-ПС” мажмуавий препаратнинг таблетка дори шакли ишлаб чиқилди. Юқорида кўрсатилган дори моддалардан ташкил топган аралашмаларнинг ҳар бирини технологик тавсифларини ўрганиш ва тайёрланган таблеткаларнинг сифатини баҳолаш асосида ёрдамчи моддаларнинг илмий жиҳатдан асосланган турлари ва миқдорлари, дондорлаш усули ва оптимал технологик жараён тавсия этилди. Тавсия этилаётган таблеткаларнинг физик - механик кўрсаткичлари, шунингдек уларнинг сақлаш жараёнидаги турғунлиги ўрганилди.

Амалий аҳамияти: тавсия этилаётган таблетканинг яроқлилиқ муддати 2 йил деб белгиланди. ЮҚХ, ЮССХ асосланган стандартлаш усуллари ишлаб чиқилди ва биофармацевтик тадқиқотлари амалга оширилди. “Ремантадин – ПС” таблеткаси учун ВФМ тузилди, уларни тиббиётда қўллаш ва (саноат миқёсида) ишлаб чиқаришга руҳсат олиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Дори воситалари

ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тақдим этилди.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: «Ремантадин–ПС» таблеткасининг технологияси саноат шароитларида «REMEDY GROUP» ва «UNIVERSAL FARM» ҚК да муваффақиятли синовдан ўтди ва таблетка технологияси Тошкент фармацевтика институтининг Дори воситаларининг саноат технологияси кафедрасининг ўқув жараёнига татбиқ этилди.

Қўлланиш соҳаси: фармацевтика саноати, тиббиёт.

РЕЗЮМЕ

диссертации Фозилжоновой Малики Шухратджановны на тему: «Разработка состава и технологии таблеток на основе ремантадина» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01-Технология лекарств и организация фармацевтического дела

Ключевые слова: ремантадин, парацетамол, аскорбиновая кислота, грипп, вирус, комбинированный препарат, технологические свойства, прессуемая масса, технология таблеток, стандартизация, биодоступность, стабильность.

Объекты исследования: смеси субстанций ремантадина, парацетамола и аскорбиновой кислоты.

Цель работы: разработка оптимального состава, технологии таблеток «Ремантадин – ПС», методов контроля качества и стандартизация таблеток, а также их биофармацевтическая оценка.

Методы исследования: физические, физико-химические, технологические, математическое планирование эксперимента, метод *in vitro*, ТСХ, СФ, ВЭЖХ.

Полученные результаты и их новизна: разработана таблетированная лекарственная форма комбинированного препарата «Ремантадин-ПС», содержащего в качестве действующих веществ ремантадин, парацетамол, аскорбиновую кислоту. На основе изучения технологических характеристик смеси вышеуказанных лекарственных веществ и оценки качества таблеток рекомендованы научно-обоснованные виды и количества вспомогательных веществ, способ гранулирования и оптимальный технологический процесс. Изучены физико - механические показатели рекомендуемого препарата, а также его стабильность в процессе хранения.

Практическая значимость: установлен срок годности – 2 года, разработаны ВЭЖХ, ТСХ методы стандартизации и проведены биофармацевтические исследования рекомендуемых таблеток. Разработан проект ВФС на препарат и представлен в Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения Республики Узбекистан для получения разрешения на его производство и медицинское применение.

Степень внедрения и экономическая эффективность: технология таблеток «Ремантадин – ПС» успешно апробирована в промышленных условиях в СП «REMEDY GROUP» и «UNIVERSAL FARM», а также технология таблеток «Ремантадин-ПС» внедрены в учебный процесс на кафедре технологии готовых лекарственных форм Ташкентского фармацевтического института.

Область применения: фармацевтическая промышленность, медицина.

RESUME

Thesis of Malika Shukhratdjanovna Foziljonova on the scientific degree competition of the candidate of sciences in Pharmacy on speciality 15.00.01 – Drug manufacturing technology and pharmacy organizing; subject: «Development of composition and technology for tablets on the base of Remantadine»

Key words: remantadine, paracetamol, ascorbic acid, 'flu, virus, combined preparation, technological properties, compressing mass, tablets technology, qualitative indices, standardization, bioavailability, stability.

Subjects of research: mixture substantia, containing remantadine, paracetamol and ascorbic acid.

Purpose of work: development of the optimal composition and technology, methods for quality control and standardization for the recommended tablets and their biopharmaceutical evaluation.

Methods of research: mathematical planning method for an experiment, “in vitro” method and TLC, UV-spectroscopy, HPLC.

The results obtained and their novelty: the combined preparation composition with a symbolic name of “Remantadine-PC” containing remantadine, paracetamol and ascorbic acid as active substances has been proposed in the tableting dosage form. On the base of technological characteristics study of the above mentioned medicinal agents mixture and evaluation of the tablets quality the scientifically substantiated kinds and amounts of auxiliary matters, as well as granulation method and optimal technological process have been recommended. Physico-mechanical indices of the investigated preparation and its stability while storing were studied too.

Practical value: shelf-life was established, methods for standardization were elaborated and biopharmaceutical inquiries of the recommended tablets were carried out. The project of Provisional Pharmacopoeial Paper for this preparation has been developed and presented to the Head Department of drug and medical equipment quality control under the Public Health Ministry of the Republic of Uzbekistan for receiving a permission for the recommended preparation manufacturing and use in medicine.

Degree of embed and economic effectivity: the recommended technology for the investigated tablets has successfully trialed under industrial terms in JV “REMEDY GROUP” and «UNIVERSAL FARM», technology for the tablets of

Remantadine - PC per 0.500 g have been introduced to the educational process of the Tashkent pharmaceutical institute.

Field of application: pharmaceutical industry, medicine.