

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017. FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ШОДИЕВА НИЛУФАР БАХТИЁРОВА

**ПИРАЦЕТАМ ВА ЦИННАРИЗИН АСОСИДА НООТРОП ДОРИ
ПРЕПАРАТЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ ВА ИШЛАБ ЧИ-
ҚИШНИНГ ФАРМАКОТЕХНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

15.00.01 – Дори технологияси

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Content of the abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD)

Шодиева Нилуфар Бахтиёровна

Пирацетам ва циннаризин асосида ноотроп дори препаратларини такомил-лаштириш ва ишлаб чиқишнинг фармакотехнологик хусусиятлари.....3

Шодиева Нилуфар Бахтиёровна

Фармакотехнологические особенности разработки и усовершенствования технологии ноотропных препаратов на основе пирацетама и циннаризина...21

Shodieva Nilufar Bakhtierovna

Pharmacotechnological aspects of the development and improvement technology of nootropics based on piracetam and cinnarizine.....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....42

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017. FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ШОДИЕВА НИЛУФАР БАХТИЁРОВА

ПИРАЦЕТАМ ВА ЦИННАРИЗИН АСОСИДА НООТРОП ДОРИ
ПРЕПАРАТЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ ВА ИШЛАБ ЧИ-
ҚИШНИНГ ФАРМАКОТЕХНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

15.00.01 – Дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/Far13 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз(резюме)) Илмий кенгаш веб саҳифаси (www.pharmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Юнусова Холида Маннановна фармацевтика фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Тўхтаев Ҳаким Раҳманович фармацевтика фанлари доктори Халимов Абдурахим Халимович фармацевтика фанлари номзоди
Етакчи ташкилот:	Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSC.27.06.2017. FAR. 32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz.)

Диссертацияси билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (__ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил:100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38).

Диссертация автореферати 2018 йил «__» _____ куни тарқатилди.

(2018 йил «__» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси).

И.И.Алимджанов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
раиси, т.ф.д., профессор

Ё.С.Кариева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
илмий котиби, ф.ф.д., профессор

С.Н.Аминов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
қошидаги Илмий семинар
раиси, к.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, дунё аҳолисининг 30% дан кўпроғи бирор-бир нейрорпсихотроп воситаларни қабул қилади, бу кўрсаткич Европа Иттифоқи ва Шимолий Америкада 45-50% га етади¹. Ноотроп препаратлар энг муҳим ва ўзига жалб қилувчи нейрорпсихофармакологик воситалар гуруҳи ҳисобланади. Бундай препаратлар педиатрия амалиётида ҳам кенг қўлланилади. Сўнгги йилларда педиатрик дори препаратларини ишлаб чиқаришда етакчи ўринларни Франция, АҚШ, Англия, Германия давлатлари эгаллаган. Бундай препаратларни маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан ишлаб чиқариш истикболли бўлиб, муҳим аҳамият касб этади.

Бугунги кунда жаҳон миқёсида бош мияда қон айланиш тизимининг бузилиши билан кечадиган касалликлар туфайли келиб чиқадиган аклий ва рухий ўзгаришларни даволашда қўлланиладиган дори воситалар структураси ва уларни ишлаб чиқаришни ташкиллаштириш, ишлаб чиқариш самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада ноотроп препаратларнинг дори шакллари ишлаб чиқаришни самарали технологиясини яратиш, яъни дори шаклини яратиш учун қўшиладиган ёрдамчи моддалар композициясини танлаш ва таҳлил усулларини ишлаб чиқиш кабилар долзарб илмий масалалардан ҳисобланади. Бу борада амалга оширилаётган илмий изланишларда ноотроп дори воситаларидан пирацетам ва циннаризиннинг фармацевтика саноатида ишлаб чиқаришни янги технологиясини яратиш, чет элдан олиб кирилаётган дори препаратлари улушини камайтириш иқтисодий ва социал муаммоларни ечиш билан аҳамиятга эгадир.

Республикамизда фармацевтика йўналиши бўйича амалга оширилаётган ислохотлар жараёнида маҳаллий фармацевтика саноатини ривожлантириш бўйича бир қатор чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг IV бобида «фармацевтика саноатини ривожлантириш, аҳоли ва даволаш муассасаларини сифатли, ҳавфсиз ва арзон дори-дармон воситалари билан таъминлаш»² юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу вазифаларни бажаришда «Зомин-фарм», «Паркент-фарм», «Сирдарё-фарм», «Косонсой-фарм», «Бўстонлик-фарм», «Нукус-фарм» каби иқтисодий ишлаб чиқариш зоналарини ташкил этилиши, ушбу соҳани ривожлантиришнинг устувор йўналиши сифатида муҳим аҳамият касб этади. Аҳолини биосамарадор дори препаратлари билан таъминлашда инновацион технологиялар ишлаб чиқиш, замонавий таҳлил усулларидан фойдаланиб ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш зарур.

¹ Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг ахборот бюллетени.2013/2

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони .

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 31 октябрдаги ПҚ-2647 сон «Аҳолини дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлашни янада яхшилашга доир чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори ва 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489 сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур илмий тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI.«Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Диссертация изланишларида қўлланилган усуллар С.М. Махкамов, М.У. Усуббаев, У.М. Азизов, Х.К. Джалилов, З.А. Назарова, Х.М. Юнусова каби ўзбекистонлик олимларнинг ишларида ёритилган.

Фармакотехнологик жиҳатларни инобатга олиб, таблетка технологияларини ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш бўйича илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи олимлари, жумладан: Н.В. Иванова, Н.Н. Жуйкова, А.Н. Воробьев, S.Kazuhisa, R.F.Weiss, A.G.Yang, A.Malar Retna томонидан ўтказилган изланишлар аҳамиятга моликдир.

Ушбу диссертация ишида режалаштирилган ноотроп гуруҳга мансуб катталар ва болалар амалиётида қўллашга мўлжалланган препаратларнинг қобикланмаган таблетка, капсула ва гранула дори шакллариининг технологияларини ишлаб чиқиш, такомиллаштириш ва ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш бўйича илмий тадқиқотлар ҳали олиб борилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг II. «Амалиётга жорий этилган генерик дори воситаларини янги такомиллашган технологияларини ишлаб чиқиш» илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади пирацетам ва циннаризин асосида таблетка, капсула, гранула дори турлари таркибини ишлаб чиқиш ва технологияларини яратишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ноотроп ва кальций канали блокаторларининг маҳаллий фармацевтик бозордаги ҳолатини таҳлил қилиш ва унинг асосида объект танлаб замонавий дори турларини яратиш;

дастлабки хом ашёларнинг структура-механик ва технологик тавсифларини ўрганиш ва улар асосида катталар ва болаларга мўлжалланган таблетка, капсула, гранула дори шакллариини яратиш мезонларини илмий асослаш;

пирацетам ва циннаризин таблетка, капсула ва гранула дори шакллариининг технологик тавсифи ва оптимал таркиби ишлаб чиқарилишини

ҳисобга олиб, ёрдамчи моддалар танлашни асослаш;

тайёрланган прессланадиган масса ва гранулаларнинг технологик хоссаларини ўрганиш;

тавсия қилинаётган таблетка, капсула ва гранулаларнинг сифат ва миқдорий кўрсаткичларини ўрганиш;

тайёр маҳсулот сифатига таъсир этувчи омилларни ўрганиш;

тавсия этилаётган дори турларини биофармацевтик хоссаларини ўрганиш ва яроқлилик муддатини белгилаш;

тадқиқотларда олинган натижалар асосида тавсия этилаётган дори препаратларни тиббиётда қўллашга ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун меъёрий ҳужжатларни тайёрлаш ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази» ДУК га тақдим этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ноотроп таъсирга эга - пирацетам ва кальций канали блокаторлари - циннаризин субстанциялари олинган.

Тадқиқотнинг предмети ноотроп хусусиятга эга – «Пирацетам» таблеткаси, «Пирац» капсуласи ва суспензия тайёрлашга мўлжалланган «Гранпир» грануласи, кальций канали блокатори хусусиятига эга суспензия тайёрлашга мўлжалланган «Цингран» грануласи дори шакллариининг таркиби, технологияси ва сифат меъёрлари ишлаб чиқилган. Яроқлилик муддатларини аниқлашда илмий изланишлар ўтказилган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда дастлабки хом ашё ва ёрдамчи моддаларнинг технологик хоссалари физик-кимёвий усуллардан фойдаланиб ўрганилди. Тавсия этилаётган дори турларининг миқдорий таҳлили спектрофотометрик усулда; парчаланувчанлиги, эришини аниқлаш «айланма кажава» асбобида *in vitro* усулида ва лаборатория идентификаторларида амалга оширилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор бош мияда қон айланишини яхшиловчи пирацетам асосидаги таблеткалар, педиатрия амалиётида ишлатишга мўлжалланган капсула ва гранула дори шакллариининг таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган;

илк бор бош мия қон томирларини кенгайтирувчи циннаризин асосидаги педиатрик амалиётга мўлжалланган гранула дори шакллариининг таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган;

«Пирацетам 0,2г ва 0,4г» қобиқланмаган таблеткалари, «Пирац» капсуласи ва «Гранпир» грануласи, шунингдек кальций канали блокатори таъсирига эга бўлган «Цингран» грануласи препаратлари яратилган;

«Пирацетам 0,2г ва 0,4г», «Пирац», «Гранпир» ва «Цингран» дори шакллариининг сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усуллари ҳамда турғунлигини таъминловчи сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддатлари аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

ноотроп хусусиятга эга бўлган «Пирацетам» таблеткаси, «Пирац» капсуласи, саше пакетга қадоқлашга мўлжалланган «Гранпир» гранулалари

ва суспензия тайёрлашга мўлжалланган «Гранпир» гранулалари ҳамда кальций канали блокатори асосида саше пакетга қадоклашга мўлжалланган «Цингран» гранулалари ва суспензия тайёрлашга мўлжалланган «Цингран» гранулалари яратилган.

«Пирацетам» таблеткасини саноат миқёсида ишлаб чиқариш учун «SAMO» МЧЖ корхонасида препаратни олиш технологияси апробациядан ўтказилган ҳамда ўзаро ҳамкорликда корхона фармакопея мақоласи (КФМ) ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқотда олинган натижалар замонавий математик, статистик, таҳлилий усуллар ва клиник текширувлар асосида саноат миқёсида ишлаб чиқариш жараёнида тасдиқланган. Лаборатория тадқиқотлари амалда ва саноат миқёсида синаб кўрилган. Дастлабки хом ашёларнинг структура механик хоссалари «Leica» (Германия) фирмасининг «Leitz» оптик микроскопи ёрдамида ўрганилган. Тавсия этилаётган капсулаларнинг парчаланиши «ERWEKA ZT44» (Германия), ишқаланишга бўлган қаттиқлиги «ERWEKA ТВН30» (Германия), эрувчанлиги «ERWEKA DT80» (Германия), қолдиқ намлиги «Kett» (Япония) асбобида ўрганилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларини илмий аҳамияти: ноотроп таъсирга эга бўлган «Пирацетам» таблеткаси, болаларга мўлжалланган «Пирац» капсуласи, «Гранпир» гранулалари ва кальций канали блокатори бўлган «Цингран» гранулаларининг таркиби ва технологиялари ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти: олинган маълумотлар асосида тегишли меъёрий ҳужжатлар тасдиқланди, пирацетам асосида яратилган «Пирацетам 0,2 г ва 0,4 г» қобикланмаган таблеткалар саноат миқёсида маҳаллий фармацевтика корхонасида ишлаб чиқариш йўлга қўйилди. «Пирац» капсуласи, «Гранпир» гранулалари ва кальций канали блокатори бўлган «Цингран» гранулаларининг технологиялари саноат миқёсида апробациядан ўтказилди. Ушбу препаратларнинг ишлаб чиқарилиши ижтимоий-иқтисодий аҳамиятга эга бўлиб, бу препаратлар ўзининг фармакотерапевтик фаоллиги бўйича ҳорижий препаратларга ўхшаш таъсирга эга.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Яратилган дори препаратларининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Пирацетам 0,2 г ва 0,4 г» таблеткалари учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази» ДУК томонидан меъёрий ҳужжат тасдиқланган (КФМ 42Уз-15745533-2524-2014). Ушбу препаратнинг ишлаб чиқарилиши миянинг когнитив функциясига таъсир кўрсатувчи тайёр дори турлари ассортиментини янада кўпайтириш имконини берган;

«Пирацетам» ноотроп препаратига Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника

экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази» ДУК томонидан тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат берилиб, «Пирацетам 0,2 г ва 0,4 г» таблеткалари «SAMO» МЧЖ корхонасида ишлаб чиқариш йўлга қўйилган (18.06.2014 й.; №14/207/7-сон гувоҳнома). Натижада иқтисодий жиҳатдан самарадор бўлган дори воситасини ишлаб чиқариш, олинган препарат мияда қон айланишини бузилиши натижасида келиб чиқадиган касалликларни даволаш ҳамда ушбу препаратларни ишлаб чиқариш импортини қисқартириш, бир қатор тиббий, иқтисодий ва ижтимоий муаммоларни ҳал қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 19 та, жумладан 13 халқаро ва 6 та республика илмий - амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 28 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижалари чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация кириш, олти боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ҳамда иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

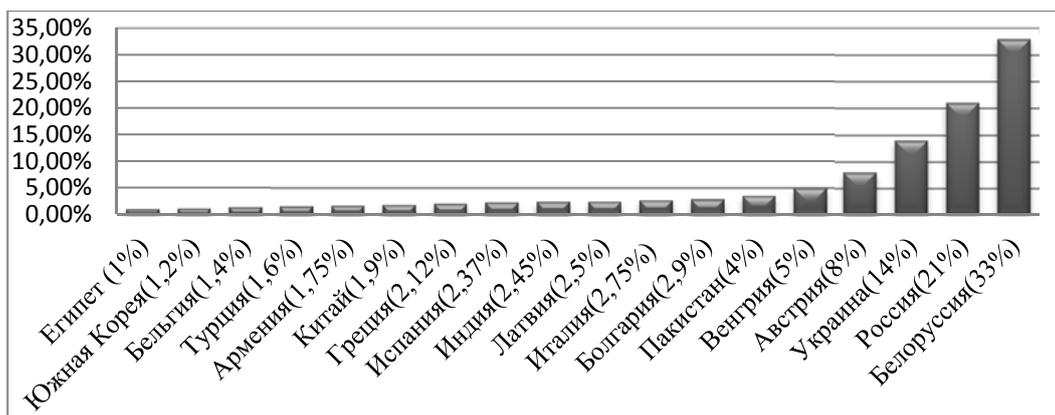
Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожлаништиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Мияда қон айланишини коррекция ва стимуляция қилувчи препаратлар: ноотроплар ва кальций канали блокаторлари**» деб номланган биринчи бобида бош мияда интоксикация ва гипоксия асоратлари туфайли миянинг фаолияти бузилганда, миянинг олий интегратив функциясига таъсир кўрсатадиган, регенератив ва протекторлик таъсирини намоён қиладиган ноотроп хоссага эга бўлган препаратлар ва кальций канали блокаторларига бағишланган адабиётлар таҳлили ёритилган. Бугунги кунда қўлланиладиган турли дори шаклларидаги ноотроп хоссага эга комбинирланган препаратлар ўрганилган. Адабиётлар таҳлили асосида диссертацияда режалаштирилган тадқиқотнинг долзарблиги кўрсатилган, тадқиқот вазифалари белгилаб олинган.

Диссертациянинг «**Маҳаллий фармацевтик бозорда цереброваскуляр касалликларни даволаш ва олдини олишда ишлатиладиган дори препаратларининг таҳлили**» деб номланган иккинчи бобида анатомик-терапевв-

тик-кимёвий классификация бўйича N06 ва N07 гуруҳларига кирувчи дори-дармонлар ассортименти маркетинг тадқиқотлари статистикаси таҳлил қилинди. Тадқиқотлар қуйидагилар асосида олиб борилди: дори препаратлар ҳақидаги расмий манбалардан олинган маълумотлар (Ўзбекистон Республикасида қайд этилган дори воситалари ва тиббий буюмлар Давлат Реестри 2011-2016 й), дори-дармонлар ассортименти маркетинг тадқиқотлари статистикаси (таснифланиши, гуруҳланиши, тизимли таҳлил, тавсифловчи статистик маълумотлар), «Анкета-сўровнома» усули, «Drug-audit» электрон база маълумотлари. Комбинирланган ноотроп дори препаратларини таҳлили натижасида Ўзбекистон фармацевтика бозорида уларнинг улуши атиги 17% ни ташкил этди. Бундай препаратлар умумий 38 та савдо номида ишлаб чиқарилиши маълум бўлди. Улардан 83,4% (2706768) ҳорижий доривор препаратлар, 16,6% (537947) эса маҳаллий дори препаратларига тўғри келади.

Ҳорижий давлатлардан кириб келадиган ноотроп хоссага эга бўлган дори препаратларининг рейтинг миқдори жиҳатидан Белоруссия биринчи ўринни (33%), Россия (21%), Украина (14%), Австрия (8%), Венгрия (5%) кейинги ўринларни эгаллайди (1-расм).



1-расм. Ҳорижий давлатлардан кириб келадиган N06B гуруҳидаги қайд этилган дори препаратларининг миқдорий рейтинг кўрсаткичлари

Ноотроп дори препаратларининг ассортимент таҳлилини ўрганиш давомида марказий нерв тизими касалликларида ишлатиладиган ноотроп дори препаратларининг дори шакллари орасидаги фарқ солиштирилганда таблетка дори шакли 44% ни, инъекцион препаратлар 37%, капсула дори турлари 18% ва кукунлар 1% ни ташкил қилди.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, соғлиқни сақлаш тизимида ушбу дори препаратлар таъминоти бўйича импортга қарам бўлмасдан, уларни маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан саноат миқёсида ишлаб чиқариш устувор вазифа эканлиги маълум бўлди.

Диссертациянинг «**Пирацетам асосидаги дори препаратларининг таркиби ва технологиясини танлаш борасидаги тадқиқотлар**» номли учинчи бобида пирацетамнинг структуравий-механик ва технологик параметрларини аниқлаш, пирацетам 0,2 г ва 0,4 г таблеткалари таркибини танлаш ва техно-

логиясини яратиш, сифат ва миқдорий кўрсаткичларини ўрганиш натижалари келтирилган. Субстанциянинг хоссалари ижобий бўлмаганлиги сабабли пирарцетам субстанциясидан дозаларга бўлинган қаттиқ дори турлари таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқишда ёрдамчи моддаларни киритиш зарур ҳамда донадорлаш усулидан фойдаланиш мақсадга мувофиқдир.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, пирарцетам 0,2 г ва 0,4 г таблеткаларнинг таркиби ва технологиясини танлашга бағишланган изланишларни олиб боришда таъсир этувчи моддадан ташқари тўлдирувчи, ғовакловчи, антифрикцион ва боғловчи вазифасини бажарадиган ёрдамчи моддалардан иборат комплексларни қўллаган ҳолда бир нечта таркиб синовдан ўтказилди. Субстанция ва прессланадиган массанинг технологик хоссаларини қиёсий ўрганиш, уларни тайёрланган массада субстанцияга нисбатан ижобий эканлигини кўрсатди, бу эса ўз навбатида танлаб олинган ёрдамчи моддалар комплексига ёндашув илмий асосланганлигини исботлайди.

Тадқиқот натижалари 1-жадвалда келтирилди.

1-жадвал

Нам донадорлаш усулида олинган прессланадиган массанинг ва пирарцетам субстанциясининг технологик хоссаларини қиёсий ўрганиш натижалари

Ўрганиладиган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Натижалар		
		Пирарцетам субстанцияси	прессланадиган масса (0,2 г)	прессланадиган масса (0,4 г)
Фракцион таркиб, мкм	%			
+1000		2,04	8,32	16,1
-1000 +500		2,37	43,41	41,23
-500 +250		33,59	40,18	37,33
-250 +125		45,15	5,72	3,46
-125		16,85	2,37	1,88
Сочилувчанлик	10 ⁻³ кг/с	1,070	6,5	6,7
Сочилувчан зичлик	кг/м ³	225,60	603	610
Табиий оғиш бурчаги	градус	61,4	33	38
Пресланиш коэффициенти		1,09	1,23	1,25
Зичланиш коэффициенти		6,6	2,3	2,5
Қолдиқ намлик	%	4,4	3,0	3,1

«Пирарцетам 0,2 г ва 0,4 г» таблеткалари қуйидаги сифат кўрсаткичлар бўйича баҳоланди: ташқи кўриниши, ўртача оғирлик ва ундан четланиш, парчаланиши, эриши, синишга ва ишқаланишга бўлган қаттиқлиги, таъсир этувчи модда миқдори. Олинган натижаларга асосан таҳлил қилинган таблеткалар қўйилган талабларга тўлиқ мос келди. Аниқланган кўрсаткичлар ХІ ДФ 2 нашрида келтирилган «Таблеткалар» умумий фармакопея мақоласи ва тегишли МХ ларда келтирилган усуллар бўйича амалга оширилди.

Олинган натижалар 2-жадвалда келтирилди.

Пирарцетам таблеткаларининг сифатига таъсир этувчи омиллардан бири

пресслаш босимининг таъсири аниқланди яъни ушбу таблеткалар учун 120-180 МПа босим муайён деб топилди. Тавсия этилаётган пирацетам таблеткаларининг нам ютиш кинетикасини ўрганиш натижасида уларнинг гигроскопик эмаслиги аниқланди ва тавсия этилаётган таркиб ва технология илмий асосланганлиги исбот қилинди.

2-жадвал

«Пирацетам 0,2 г ва 0,4 г» таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

Ўрганилган кўрсаткичлар	МХ бўйича талаблар	Таҳлил натижалари	
		«Пирацетам 0,2 г»таблеткалари	«Пирацетам 0,4 г» таблеткалари
Ташқи кўриниши	Оқ ёки қаймоқ рангли, цилиндрик таблеткалар	Мос келади	Мос келади
Чинлиги	0,4 г майдаланган таблетка кукуни 2мл 30% натрий гидроксиди эритмаси билан қиздирилади: аммиак ажралиб чиқади (ҳиди келади), нам лакмус қоғози қизил рангга бўялади	Мос келади	Мос келади
Ўртача оғирлик ва ундан четланиш, %	0,2313 г дан 0,2687 (0,2 г) $\pm 7,5\%$ 0,5225 дан 0,5775 (0,4 г) $\pm 5\%$	$\pm 3,39$	$\pm 4,30$
Парчаланиш, дақ.	15 дақиқагача парчаланиши керак	11	10
Эрувчанлик,%	45 дақиқада 75% дан кам бўлмаслиги керак	98,78	99,05
Синишга бўлган қаттиқлик, Н	30 Н дан кам бўлмаслиги керак	58,2	59,7
Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, %	97% дан кам бўлмаслиги керак	99,71	99,52
Таъсир этувчи модда микдори,г	0,190г дан 0,210г гача (0,2г таблеткалар учун)	0,205г	
	0,375 дан 0,425г гача (0,4г таблеткалар учун)	0,422г	

Тавсия этилаётган пирацетам таблеткаларнинг технологик жараёни қуйидагича олиб борилди: пирацетам ва таркиб учун танланган ёрдамчи моддалар (картошка крахмали, кальций стеарати) электрон тарозида тортиб олинди ва тешигининг диаметри 150 мкм ли элакдан ўтказилди. Ушбу масса гранулятор-аралаштиргич қурилмасининг камерасига жойлаштирилди ва намлаш учун 10% ли крахмал шилимшиғи эритмаси қуйилиб, 7-10 дақиқа давомида крахмал шилимшиғи бир хил тарқалгунча аралаштирилди. Намланган масса тешигининг диаметри 2000 мкм бўлган элак орқали грануляция қилинди. Қуриштириш жараёни жовонли қуритгич шкафида 60⁰С ҳароратдан ошмаган ҳолда олиб борилди. Қурилган масса тешигининг диаметри 1000 мкм бўлган элак орқали грануляция қилинди ва кальций стеарати ҳамда картошка крахмали билан упаланди ва диаметри 9 мм ва 12 мм бўлган қолипларда прессланди.

Диссертациянинг «Педиатрия амалиётида ишлатишга мўлжалланган препаратлар таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш» номли тўртинчи бобида педиатрия амалиётида ишлатишга мўлжалланган «Пирац» капсуласи ҳамда «Гранпир» ва «Цингран» гранула дори шакллари яратиш борасидаги тадқиқотлар келтирилди. Ҳар бир дори шакли учун турли ёрдамчи моддалардан фойдаланган ҳолда 20 дан ортиқ таркиблар ўрганилди ва бир-бирига яқин бўлган 7 та таркиб танлаб олиниб, тадқиқотлар давом эттирилди. Капсула дори шакллари учун фаол субстанцияларнинг сочилувчан зичлиги кўрсаткичларидан келиб чиққан ҳолда, терапевтик дозаларнинг эгаллаган ҳажмини ҳисоблаш йўли билан капсулаларнинг ўлчамларини танлаб олиш бўйича тажрибалар олиб борилди. Тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб, «Пирац» капсулалари учун ҳажми 0,5 г (№1) капсулалар танлаб олинди. Масса билан тўлдирилган капсулаларнинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш XI ДФ асосида олиб борилди.

Олинган натижалар 3-жадвалда келтирилди.

3-жадвал

«Пирац» капсуласи сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

Кўрсаткичлар	Таркиблар						
	П-1	П-2	П-3	П-4	П-5	П-6	П-7
Ташқи кўриниши	№1 ўлчамли, оқ рангли желатина капсулалари, капсула ичига оқ ёки қаймоқ рангли, ўзига хос ҳидли кукун солинган						
Чинлиги	0,4 г кукун 2 мл 30% натрий гидроксиди эритмаси билан киздирилади: аммиак ажралиб чиқади (ҳиди келади), нам лакмус қоғози қизил рангга бўялади						
Ўртача оғирлиги ва ундан четланиш, г,%	0,481± 3,67	0,512± 2,55	0,516± 3,21	0,518± 3,76	0,48± 3,78	0,516± 3,21	0,48± 3,78
Парчаланиши, дақ	22	10	20	21	22	23	23
Эрувчанлик, %	95,99	99,67	94,99	93,02	91,89	96,45	93,69
Таъсир этувчи модда миқдори	98,99	99,01	99,21	98,87	98,76	98,77	98,95

Танлаб олинган 7 та таркиб ичидан П-2 таркибда олинган «Пирац» капсулалари массалари барча ўрганилган сифат кўрсаткичлар бўйича талабга жавоб берди ва «Пирац» капсуласи учун қуйидаги таркиб танлаб олинди: фаол модда пирацетам ва ёрдамчи моддалар сифатида сахароза, лактоза - М80, картошка крахмали, кальций стеарат ва намлантирувчи агент сифатида 10 % ли крахмал эритмасидан фойдаланиш мақсадга мувофиқ деб топилди.

Капсула таркибидаги таъсир этувчи модда миқдори спектрофотометрик усулда аниқланди. Бунда ўртача қийматнинг нисбий хатолиги $\pm 2,05\%$ ни ташкил этиб, бу ускунавий таҳлил усулларида қўйилган талабларга мос келди. Таҳлил натижалари ва миқдорий таҳлил усулининг метрологик тавсифи 4-жадвалда келтирилган.

«Гранпир» ва «Цингран» гранулалари учун 7 та таркиб ичидан ижобий технологик хоссаларни намоён қилган 1 тадан таркиб танлаб олиниб, тажри-

балар давом эттирилди. Бунда саше пакетга жойлаштиришга мосланган «Гранпир» гранулалари учун Г-3 (пирацетам, сахароза, малина ароматизатори, сорбин кислотаси, повидон, кальций стеарат) ва «Цингран» гранулалари учун эса Ц-5 (циннаризин, сахароза, қулупнай ароматизатори, повидон, кальций стеарат) таркиблар барча кўрсаткичлар бўйича ижобий натижаларни намоён қилгани аниқланди ва кейинги тадқиқотлар учун бу таркиблар асос қилиб олинди.

4-жадвал

«Пирац» капсуласи таркибидаги пирацетам миқдорини аниқлаш натижалари (n=5)

Аниқ тортма, г	Пирацетамнинг топилган миқдори		Метрологик тавсифи
	г	%	
0,2010	0,206	102,47	P=95,00 $X_{\text{ўрт}}=100,73$ $f=4$ $S^2=2.74$ $S=1.66$ $S_x=0.74$ $\varepsilon_{\text{ўрт}}=2,05\%$
0,2022	0,205	101,36	
0,2025	0,202	99,75	
0,2032	0,207	101,72	
0,2013	0,198	98,36	

Суспензиялар тайёрлашга мўлжалланган «Гранпир» ва «Цингран» гранулалари учун тадқиқотлар таркиб танлашдан бошланди, бунда дори моддасининг таъсир этувчи дозаси ҳар бир истеъмол учун ўрганилди. Таркиб танлашда дастлабки хом ашёларнинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларидан келиб чиқиб ёрдамчи моддалар танланди. Г-5 ва Ц-4 таркибда олинган гранулаларнинг ижобий технологик хоссалари намоён бўлди.

Қуйида суспензиялар тайёрлаш учун мўлжалланган Г-5 ва Ц-4 таркибли гранулаларнинг таркиблари келтирилди: Г-5: пирацетам, сахароза, сувсиз лимон кислотаси, натрий карбоксиметилцеллюлоза, ксантан елими, малина ва қулупнай ароматизатори, кальций стеарат; Ц-4: циннаризин, сахароза, гидроксипропилцеллюлоза, ксантан елими, сувсиз лимон кислотаси, малина ароматизатори, кальций стеарати. Ушбу таркиблар асосида олинган гранулаларнинг ўрганилган сифат кўрсаткичлари 5-жадвалда келтирилди.

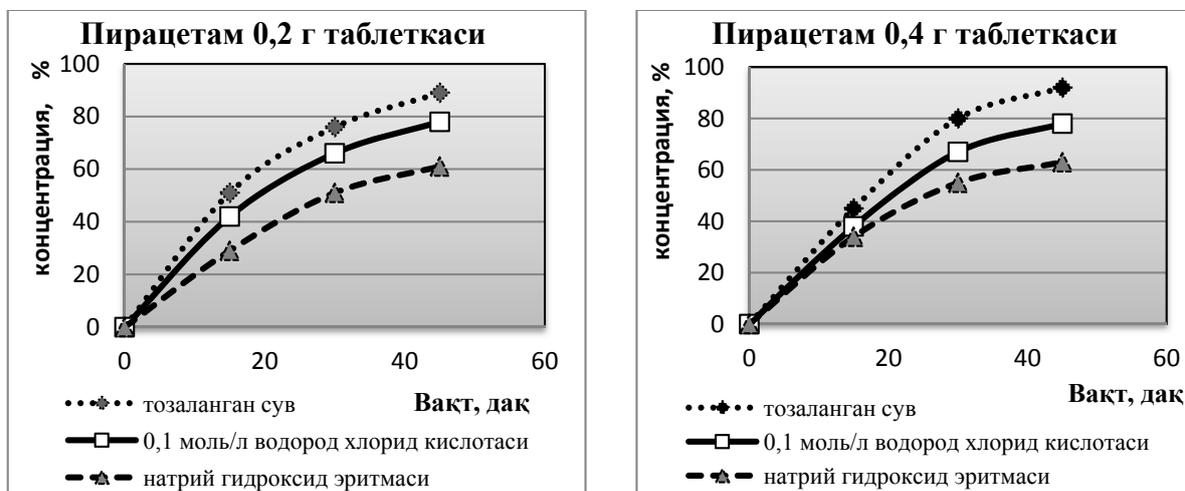
Диссертациянинг «Тавсия этилаётган цереброваскуляр касалликларда қўлланиладиган препаратларнинг сифатини баҳолашда биофармацевтик тадқиқотлар» номли бешинчи бобида «Пирацетам 0,2 г ва 0,4 г», «Пирац» капсулаларининг ҳамда «Гранпир» ва «Цингран» гранулаларининг биофармацевтик хоссаларини ўрганиш натижалари келтирилди. Тавсия этилаётган таблетка, капсула ва гранулаларнинг биофармацевтик тадқиқотлари *in vitro* усулида «Айланма кажава» асбобида олиб борилди ва турли омилларнинг биофармацевтик хоссаларга таъсири ўрганилди. Тавсия этилаётган таблеткалар таркибидаги таъсир этувчи модда ажралиб чиқиш тезлигига турли омиллар ўз таъсирини кўрсатади, булардан қўлланилган ёрдамчи моддалар, эритувчи муҳит ҳажми ва рН муҳити, кажава айланиш тезлиги кабилар.

Гранулаларнинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

Аниқланган кўрсаткичлар	Саше пакетга мос гранулалар		Суспензия тайёрлаш учун гранулалар		Суспензия	
	Гранпир Г-3	Цингран Ц-5	Гранпир Г-5	Цингран Ц-4	Гранпир Г-5	Цингран Ц-4
Ташқи кўриниши	Аниқ шаклга эга бўлмаган, оч пушти рангли ўзига хос хидли	Аниқ шаклга эга бўлмаган, оч пушти рангли ўзига хос хидли	Аниқ шаклга эга бўлмаган, оч пушти рангли ўзига хос хидли	Аниқ шаклга эга бўлмаган, оч пушти рангли ўзига хос хидли	Оқ рангли, заррачалари бир хил тарқалган ўзига хос хидли	
Органолептик хоссалари	Малина таъмли, ширин	Қулупнай таъмли, ширин	Малина таъмли, ширин	Малина таъмли, ширин	Малина таъмли, ширин	Малина таъмли, ширин
Заррачалар ўлчами, мкм	2000-3000	2000-3000	2000-3000	2000-3000	38-48	42-50
Парчаланувчанлик, дақ	5	6	6	8	-	-
Эрувчанлик, %	98,5	89,3	97,8	96,9	-	-
Англомерат гранулалар сони, %	0,12	0,10	0,32	0,34	-	-
Седиментацион барқарорлиги, дақ.	-	-	-	-	5	7
Таъсир этувчи модда миқдори, %	99,44	98,96	99,05	99,11	99,45	98,84

Эритувчи муҳит ҳажми - 1000 мл, температура - $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ қилиб олинди. Эритувчи муҳит сифатида 3 хил эритувчидан фойдаланилди - тозаланган сув, 0,1 моль/л водород хлорид кислотаси, 0,1 моль/л натрий гидроксид эритмасидан фойдаланилди.

Олинган натижалар 2-расмда келтирилди.



2-расм. «Пирацетам 0,2 г ва 0,4 г» таблеткаларидан пирацетамни ажралиб чиқиш тезлигига эритувчи рН муҳитининг таъсирини ўрганиш натижалари

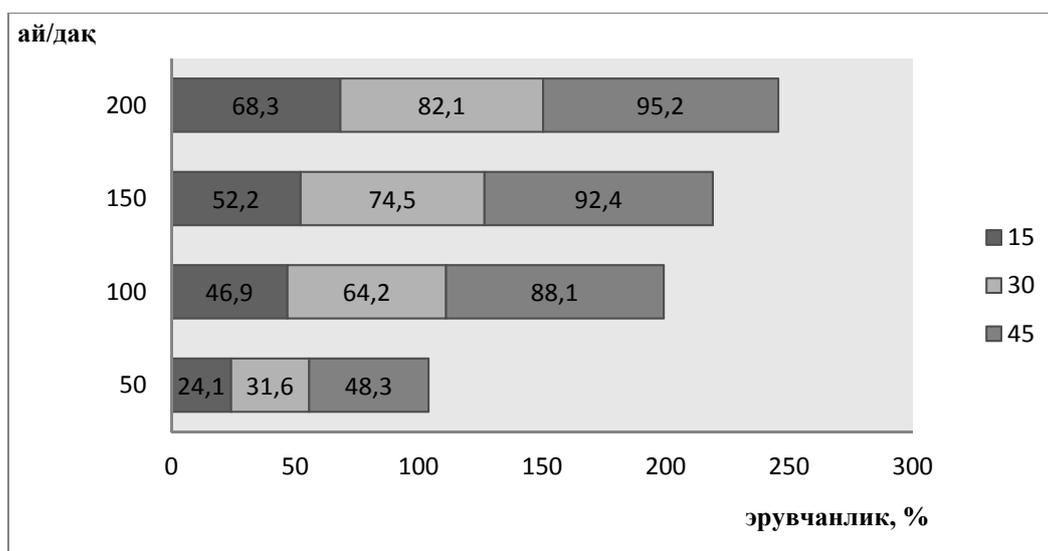
Олинган натижалар қуйидагилар кузатилди: «Пирацетам 0,2 г ва 0,4 г» таблетка таркибидан пирацетам фаол моддаси 45 дақиқа давомида сувли муҳитга 89,7 % ва 92,2 % миқдорда, кислотали муҳитга эса 78,1 % ва 78,5 % миқдорда ажралиб чиқди. Ишқорий муҳитда эса бу кўрсаткич 45 дақиқада 61,4 % ва 63,1 % ни мос равишда ташкил қилди. Тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб таблеткалар учун эритувчи муҳит сифатида сув тавсия этилди.

Таклиф этилаётган «Пирацетам 0,2 г ва 0,4 г» таблеткалари учун «Эриш тести» ни яратишда кажаванинг айланиш тезлигини белгилаш мақсадида тажрибалар ўтказилди ва ҳар иккала таблеткада ҳам эритувчи муҳитга таъсир этувчи модданинг ажралиб чиқиши 100 ай/дақиқадан бошлаб интенсив равишда ошиб борди. Аммо иқтисодий жиҳатдан кераксиз энергияни тежаш мақсадида, кажаванинг айланиш тезлиги 100 ай/дақ деб белгиланди.

Тавсия этилаётган «Пирац» капсулалари учун «Эриш тести» ни шароитларини белгилаш бўйича изланишларда таҳлил қилинаётган капсула таркибидан 15, 30 ва 45 дақиқаларида мос равишда таъсир этувчи модда сувли муҳитга 36,9 %, 53,8 % ва 86,5 % ажралиб чиқди. Кислотали муҳитда бу кўрсаткичлар мос ҳолда 24,5 %, 31,1 % ва 42,4 % ни ташкил этган бўлса, ишқорий муҳитда 27,2 %, 42,1 % ва 57,8 % ни ташкил этди.

«Пирац» капсулаларидан таъсир этувчи моддаларнинг ажралиб чиқишига «айланма кажав» тезлигини таъсирини ўрганиш натижалари 3-расмда келтирилди.

Тадқиқот натижаларига кўра, «Пирац» капсулаларининг «Эриш тести» ни ўтказишда қуйидаги шароитлар белгиланди: нейтрал муҳит - тозаланган сув, муҳит ҳажми - 1000 мл, кажаванинг айланиш тезлиги - 100 ай/дақ.



3-расм. «Пирац» капсулаларидан пирацетамнинг ажралиб чиқишига айланма кажави тезлигини таъсирини ўрганиш натижалари

Болалар амалиётида ишлатишга мўлжалланган икки хил қадоқга жойлаштирилган «Гранпир» ва «Цингран» гранулаларининг таъсир этувчи модда миқдорини ажралиб чиқишига эритувчи муҳит таъсирини ўрганиш натижалари 6-жадвалда келтирилди.

6-жадвал

Тавсия этилаётган «Гранпир» ва «Цингран» гранулаларининг эришига рН муҳитининг таъсирини ўрганиш натижалари

Тавсия этилаётган гранулалар ва уларнинг қадоқлари	Ўрганилган муҳитлар, рН								
	М нейтраль			М кислотали			М ишқорий		
	Вақт, дақиқа								
	15	30	45	15	30	45	15	30	45
	Миқдори, %								
«Гранпир» грануласи саше пакетда: -пирацетам	48,5	62,7	87,8	39,3	42,8	64,7	28,5	37,2	59,5
«Гранпир» грануласи суспензия тайёрлашга (флаконда) -пирацетам	42,6	58,3	85,9	29,6	49,4	61,9	31,1	40,4	52,8
«Цингран» грануласи саше пакетда: -циннаризин	32,1	46,3	58,8	44,2	57,4	88,1	30,6	39,7	51,5
«Цингран» грануласи суспензия тайёрлашга (флаконда)-циннаризин	29,5	44,6	51,4	42,5	56,8	86,2	29,3	33,2	51,8

«Гранпир» гранулалари ҳар иккала қадоқ учун турли таркиб танланганига қарамадан сувли муҳитда таъсир этувчи модда - пирацетамнинг

ажралиб чиқиши талаб даражасида намоён қилди. «Цингран» гранулалари учун эса кислотали муҳитда таъсир этувчи модда - циннаризиннинг максимал даражада ажралиб чиққанлиги кузатилди. Кейинги босқич тадқиқотлар кажава айланиш тезлигини тавсия этилаётган гранулаларнинг таъсир этувчи моддаларини эритувчи муҳитга ўтиш кўрсаткичларига таъсирини ўрганишга бағишланди. Бунда тадқиқотлар кажаванинг 50, 100, 150 ва 200 ай/дақ тезлигида олиб борилди.

Натижалар 7-жадвалда келтирилди.

7-жадвал

«Гранпир» ва «Цингран» гранулаларининг эрувчанлигига кажаванинг айланиш тезлигини таъсирини ўрганиш натижалари

Тавсия этаётган гранулалар ва уларнинг кадоклари	Кажаванинг айланиш тезлиги, ай/дақ											
	50			100			150			200		
	Вақт, дақиқа											
	15	30	45	15	30	45	15	30	45	15	30	45
	Микдори, %											
«Гранпир» грануласи саше пакетда: -пирацетам	29,4	53,8	80,7	37,8	58,2	83,3	41,3	62,7	89,2	43,9	66,3	92,6
«Гранпир» грануласи (флаконда): -пирацетам	29,5	59,1	82,3	38,4	62,5	86,6	41,1	68,5	89,2	44,2	75	93,5
«Цингран»грануласи саше пакетда: -циннаризин	29,1	54,2	63,9	35,6	58,8	82,9	37,8	62,6	85,8	41,5	65,7	89,6
«Цингран» грануласи (флаконда): -циннаризин	25,9	46,3	61,6	38,5	55,7	88,6	43,8	59,5	88,5	48,2	62,9	92,9

Кажаванинг айланиш тезлиги дақиқасига 50, 100, 150 ва 200 бўлганда ажралиб чиқиш интенсив ортиб боргани кузатилди. Иқтисодий самарадорлик нуқтаи назаридан «Гранпир» гранулалари учун кажаванинг айланиш тезлиги 50 ай/дақ ва «Цингран» гранулалари учун - 100 ай/дақ. танлаб олинди.

Диссертациянинг «Тавсия этилаётган препаратларнинг турғунлигини ва сақлаш шароитини ўрганиш борасидаги тадқиқотлар» деб номланган олтинчи боби технологик ва биофармацевтик кўрсаткичлари бўйича мақсадга мувофиқ деб топилган таркиб ва технология асосида тайёрланган дори турларининг турғунлигини аниқлашга қаратилди. Ишлаб чиқилган дори препаратларининг сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддатларини белгилаш $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ хароратда табиий сақлаш шароитида ва И-42-2-82 рақамли йўриқнома асосида термостатда 60°C да «тезлаштирилган эскириш» усулида олиб борилди.

Тажриба намуналари турли кадоқларга жойлаштирилди. Изланишлар натижаларига асосан қуйидаги яроқлилик муддатлари белгиланди: «Пирацетам 0,2 г ва 0,4 г» таблеткалари, «Пирац» капсулалари, «Гранпир» ва «Цингран» гранулалари учун - 3 йил, «Гранпир» грануласи (суспензия тайёрлаш учун) учун - 2 йил.

ХУЛОСАЛАР

1. Дори препаратлар ҳақидаги расмий манбалардан олинган маълумотлар, дори-дармонлар ассортименти маркетинг тадқиқотлари статистикаси (таснифланиши, гуруҳланиши, тизимли таҳлил, тавсифловчи статистик маълумотлар), «Анкета-сўровнома» усули, «Drug-audit» маълумотлар базаси маълумотлари асосида маҳаллий фармацевтика бозоридаги ноотроп препаратлар таҳлил қилиниб, уларга нисбатан талаб ўрганилди ва биосамарадорлиги юқори бўлган дори препаратлари яратиш учун тадқиқот объекти аниқланди.

2. Пирацетам асосидаги дори препаратларида ишлатиладиган хом ашёнинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари ўрганилди. Улар асосида «Пирацетам 0,2 г», «Пирацетам 0,4 г» таблеткалари, «Пирац» капсулалари таркиби илмий асосланди, уларнинг сифатига таъсир этувчи мезонлар ўрганилди ва технологияси ишлаб чиқилди.

3. Педиатрия амалиётида ишлатишга мўлжалланган «Гранпир» ва «Цингран» гранулалари (саше пакет учун мос ва суспензия тайёрлашга мос) сифатига таъсир этувчи мезонлар ўрганилиб, таркиби илмий асосланди ва технологияси ишлаб чиқилди.

4. Тавсия этилаётган препаратларнинг биофармацевтик хоссалари *in vitro* усулида ўрганилиб, уларнинг биосамарадор эканлиги исботланди. «Пирацетам 0,2 г ва 0,4 г» таблеткалари ва «Пирац» капсулалари ва «Цингран» гранулалари учун «айланма кажава» тезлиги дақиқасига 100 ай/дақ, «Гранпир» гранулалари учун «айланма кажава» нинг тезлиги дақиқасига 50 ай/дақ деб танлаб олинди. «Цингран» гранулалари учун кислотали муҳит - 0,1 моль/л хлорид кислота эритмаси ва бошқа препаратлар учун нейтрал муҳит танлаб олинди ва муҳит ҳажми барча тавсия этилаётган препаратлар учун 1000 мл деб белгиланди.

5. Барча препаратлар турғунлиги турли кадоқларда табиий усулда ва «тезлаштирилган эскириш» усулида ўрганилди ва тавсия этилаётган препаратлар турғунлиги қуйидагича белгиланди:

а) «Пирацетам 0,2 г», «Пирацетам 0,4 г» таблеткалари учун яроқлилик муддатлари барча кадоқларда 3 йил;

б) «Пирац» капсулаларининг яроқлилик муддати 3 йил;

в) «Гранпир» гранулаларининг яроқлилиги саше пакетларда 3 йил ва суспензия тайёрлашга мўлжалланган гранулалари учун 2 йил;

г) «Цингран» гранулаларининг яроқлилиги 3 йил.

6. Тадқиқот натижаларида олинган кўрсаткичлардан келиб чиқиб, меъёрий ҳужжатлар мажмуаси яратилиб, «Дори воситалари, тиббий буюмлар

ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази» ДУК га амалиётда ишлатишга ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун топширилди. Тавсия этилаётган «Пирацетам 0,2 г», «Пирацетам 0,4 г» таблеткалари учун технологик йўриқномалар тузилди ва тасдиқланди.

7. «Пирацетам 0,2 г» ва «Пирацетам 0,4 г» таблеткаларини меъёрий ҳужжатлари Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланди (КФМ 42Уз-15745533-2524-2014) ва ишлаб чиқариш маҳаллий фармацевтика корхонаси «SAMO» МЧЖ да йўлга қўйилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSC.27.06.2017.FAR.32.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ШОДИЕВА НИЛУФАР БАХТИЁРОВА

**ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ И РАЗРАБОТКИ НООТРОПНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ
ПИРАЦЕТАМА И ЦИННАРИЗИНА**

15.00.01 – Технология лекарств

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК (PhD)**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2017.3.PhD/Far13.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.pharmi.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

**Научный
руководитель:**

Юнусова Холида Маннановна
доктор фармацевтических наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Тўхтаев Хаким Рахманович
доктор фармацевтических наук

Халимов Абдурахим Халимович
кандидат фармацевтических наук

Ведущая организация:

**Национальный Университет
Узбекистана имени Мирзо Улугбека**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSC.27.06.2017.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер ___). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года.
(Реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2018 г.).

И.И.Алимджанов

Председатель научного совета
по присуждению ученых степеней,
д.м.н., профессор

Ё.С.Кариева

Ученый секретарь научного совета
по присуждению ученых степеней,
д.ф.н., профессор

С.Н.Аминов

Председатель научного семинара
при научном совете по присуждению
ученых степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения более 30% населения земного шара принимают нейрорепродуктивные средства: данный показатель в Европейском союзе и Северной Америке достигает 45-50%¹. Ноотропные препараты считаются самой важной и притягательной нейрорепродуктивной фармакологической группой средств. Данные препараты широко используются в педиатрической практике. В последние годы первенство в производстве педиатрических лекарственных препаратов занимают Франция, США, Англия и Германия. Выпуск данных препаратов отечественными производителями являясь перспективным, имеет важное значение.

На сегодняшний день во всем мире осуществляется ряд научных исследований с целью организации структуры и производства, достижения эффективности производства лекарственных средств, применяемых для лечения умственных и психических изменений, возникающих в результате нарушения мозгового кровообращения. В данном направлении актуальными вопросами считаются разработка эффективных технологий производства лекарственных форм ноотропных препаратов, т.е. подбор композиций вспомогательных веществ необходимых для создания лекарственной формы, разработка методов анализа и т.п. Научные исследования проводимые в данной области значимы решением экономических и социальных проблем по созданию новых технологий производства на фармацевтических предприятиях ноотропных лекарственных средств пирацетама и циннаризина, уменьшению доли завозимых из зарубежья лекарственных препаратов.

В республике в рамках проводимых реформ по фармацевтическому направлению осуществляется целый ряд мероприятий по развитию отечественных фармацевтических предприятий. В IV главе Стратегии Действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 гг. намечены важные задачи «по развитию фармацевтической промышленности, обеспечению населения и лечебных учреждений качественными, безопасными и недорогими лекарственными средствами»². Для решения вышеприведенных задач создание свободных экономических зон таких, как «Зомин-фарм», «Паркент-фарм», «Сирдарё-фарм», «Косонсой-фарм», «Бустанлик-фарм», «Нукус-фарм» является приоритетным направлением развития данной отрасли. Для обеспечения населения высокоэффективными лекарственными препаратами необходимо разработать инновационные технологии производства, провести локализацию производства с использованием современных методов анализа.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлениями Президента

¹Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2013/2

²Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

Республики Узбекистан ПП-2647 от 31 октября 2016 года «О мерах по дальнейшему улучшению обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» и ПП-3489 от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное научное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI.«Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Методы, использованные в диссертационной работе освещены в работах таких узбекских ученых, как С.М. Махкамов, М.У. Усуббаев, У.М. Азизов, Х.К. Джалилов, З.А. Назарова, Х.М. Юнусова.

Особого внимания заслуживают научные исследования по разработке и усовершенствованию технологии таблеток с учетом фармакотехнологических особенностей, проводимые ведущими учеными мира, такими как Н.В. Иванова, Н.Н. Жуйкова, А.Н. Воробьев, S.Kazuhisa, R.F.Weiss, A.G.Yang, A.Malar Retna.

Запланированные в данной диссертации научные исследования по разработке, усовершенствованию и налаживанию отечественного производства не покрытых оболочкой таблетированных, капсулированных и гранулированных лекарственных форм ноотропного действия для применения в практике взрослых и детей не проводились.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института II. «Разработка новых технологий внедренных в практику генерических лекарственных средств».

Целью исследования является разработка состава и создание технологии таблетированных, капсулированных и гранулированных лекарственных форм пирарцетама и циннаризина.

Задачи исследования:

провести анализ ноотропных препаратов и блокаторов кальциевых каналов на отечественном фармацевтическом рынке и на его основе осуществить выбор объекта, разработать его современные лекарственные формы;

изучить структурно-механические и технологические характеристики сырья, научно обосновать критерии разработки на их основе таблетированных, капсулированных и гранулированных лекарственных форм для взрослых и детей;

обосновать выбор вспомогательных веществ с учетом разработки технологической характеристики и оптимального состава таблетированных,

капсулированных и гранулированных лекарственных форм пирацетама и циннаризина;

изучение технологических свойств прессуемой массы и гранул;

изучение качественных и количественных показателей предлагаемых таблеток, капсул и гранул;

изучить факторы, влияющие на качество готовой продукции;

изучить биофармацевтические свойства предлагаемых лекарственных форм и установить сроки годности;

на основании полученных результатов исследования подготовить нормативно-техническую документацию с целью получения разрешения на производство и применение в медицине предлагаемых лекарственных препаратов и предоставление их в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

В качестве объекта исследования выбрана субстанция, обладающая ноотропным действием - пирацетам и блокатор кальциевых каналов - субстанция циннаризина.

Предметом исследования была разработка состава, технологий и норм качества таблеток «Пирацетам», капсул «Пирац» и гранул «Гранпир», предназначенных для приготовления суспензии ноотропного действия, а также гранул «Цингран» предназначенных для приготовления суспензии, обладающей свойством блокировать кальциевые каналы. Проведены научные исследования по установлению сроков годности.

Методы исследований. Технологические показатели сырья и вспомогательных материалов изучали с применением физико-химических методов. Количественное определение предлагаемых лекарственных форм проводили спектрофотометрическим методом; распадаемость и растворимость определяли при помощи прибора «Вращающаяся корзинка» методом *in vitro* и на лабораторном идентификаторе.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработаны состав и технология улучшающих кровообращение в головном мозге таблеток, капсулированных и гранулированных лекарственных форм, предназначенных для применения в педиатрической практике на основе пирацетама;

впервые разработан состав и технология гранулированной лекарственной формы, предназначенной для применения в педиатрической практике на основе циннаризина, расширяющего кровеносные сосуды головного мозга;

созданы следующие препараты: не покрытые оболочкой таблетки «Пирацетам 0,2 г и 0,4 г», капсулы «Пирац», гранулы «Гранпир», также гранулы «Цингран», являющиеся блокаторами кальциевых каналов;

определены методы контроля качества и стандартизации, а также условия хранения и сроки годности, обеспечивающие стабильность

лекарственных форм «Пирацетам 0,2 г и 0,4 г», «Пирац», «Гранпир» и «Цингран».

Практические результаты исследования заключается в следующем:

разработаны препараты ноотропного действия: таблетки «Пирацетам», капсулы «Пирац», гранулы «Гранпир» для упаковки в саше пакеты и гранулы «Гранпир» для приготовления суспензии, а также препараты блокаторы кальциевых каналов: гранулы «Цингран» для упаковки в саше пакеты и гранулы «Цингран» для приготовления суспензии;

для промышленного производства таблеток «Пирацетам» на базе предприятия ООО «SAMO» апробирована технология получения препарата, а также в сотрудничестве разработана фармакопейная статья предприятия.

Достоверность результатов исследования. Результаты, полученные в ходе исследований, подтверждены на основе современных математических, статистических и аналитических методов анализа и клинических исследований в ходе промышленного производственного процесса. Лабораторные исследования апробированы на практике и в промышленных условиях. Структурно-механические свойства сырья изучены при помощи оптического микроскопа «Leitz» фирмы «Leica» (Германия). Распадаемость предлагаемых таблеток изучали при помощи прибора «ERWEKA ZT44» (Германия), прочность на истирание - «ERWEKA ТВН30» (Германия), растворимость - «ERWEKA DT80» (Германия), остаточная влажность - «Kett» (Япония).

Научная и практическая значимость исследований. Научная значимость проведенных исследований определяется разработкой состава и технологии таблеток «Пирацетам», капсул для детей «Пирац» и гранул «Гранпир» ноотропного действия, а также блокатора кальциевого канала гранул «Цингран».

Практическая значимость исследований заключается в утверждении нормативных документов на основании полученных результатов, налажено производство не покрытых оболочкой таблеток «Пирацетам 0,2 г и 0,4 г» в промышленных условиях на отечественной фармацевтическом предприятии. Технологии капсул «Пирац», гранул «Гранпир» и блокатора кальциевых каналов гранул «Цингран» апробированы в промышленных условиях. Производство данных препаратов имеет социально-экономическое значение, вышеприведенные препараты по фармакотерапевтической активности имеют действие схожее с таковым зарубежных препаратов.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных в ходе разработки состава и технологии разработанных лекарственных препаратов:

утвержден нормативный документ на таблетки «Пирацетам 0,2 г и 0,4 г» ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (ФСП 42Уз-15745533-2524-2014). Производство данного препарата увеличит ассортимент готовых лекарственных средств, оказывающих влияние на когнитивные

функции мозга;

ноотропный препарат «Пирацетам» разрешен к применению в медицинской практике ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан и налажено производство таблеток «Пирацетам 0,2 г и 0,4 г» на ООО «SAMO» (Свидетельство №14/207/7 от 18.06.2014 г.). Утверждение данного нормативного документа предоставит возможность производства лекарственного средства эффективного с экономической точки зрения и полученный препарат используется для лечения заболеваний, возникающих в результате нарушения мозгового кровообращения, а также производство препаратов в промышленных масштабах позволило сократить объем импорта и дало возможность решить ряд медицинских, экономических и социальных проблем.

Апробация результатов исследования. Результаты данных исследований обсуждены на 19 научно-практических конференциях, в том числе на 13 - международных и 6 - республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, из них 9 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций, в частности 8 статей в республиканских и 1 статьи в зарубежных журналах.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, шести глав собственных исследований, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенных исследований, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена научная новизна и практические результаты исследования, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, приведены сведения по внедрению результатов исследований в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации названной **«Препараты корригирующие и стимулирующие мозговое кровообращение: ноотропы и блокаторы кальциевых каналов»** освещен анализ литературы препаратов ноотропного действия и блокаторов кальциевых каналов, оказывающих воздействие на высшую интегративную функцию мозга, проявляющих регенеративное и протективное действие при нарушении деятельности мозга в результате интоксикации и гипоксии. Изучены применяемые на сегодняшний день различные формы комбинированных препаратов ноотропного действия. На основе анализа литературы показана актуальности запланированного в

диссертации исследования, обозначены задачи исследования.

Во второй главе диссертации названной «**Анализ отечественного фармацевтического рынка лекарственных препаратов, применяемых для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний**» проведен статистический анализ маркетинговых исследований ассортимента лекарств относящихся по анатомо-терапевтически-химической классификации к группам N06 и N07. Исследования проводились на основании следующих данных: сведения о лекарственных препаратах полученные из официальных источников (Государственный Реестр лекарственных средств и медицинских изделий зарегистрированных в Республике Узбекистан за 2011-2016гг, статистика маркетинговых исследований ассортимента лекарств (характеристика, классификация по группам, системный анализ, характеризующие статистические сведения), метод «Анкетирование», данные электронной базы «Drug-audit». В последние годы разработка комбинированных лекарственных препаратов является перспективным. По результатам анализа доля комбинированных ноотропных лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке Узбекистана составляет всего 17%. Было выявлено, что данные препараты выпускаются под 38-ю торговыми названиями. 83,4% (2706768) из них приходится на долю зарубежных, а 16,6% (537947) - на долю отечественных лекарственных препаратов. Рейтинг зарубежных стран, из которых импортируются лекарственные препараты ноотропного действия, можно представить в следующем виде: Белоруссия (33%), Россия (21%), Украина (14%), Австрия (8%), Венгрия (5%) (рис.1).

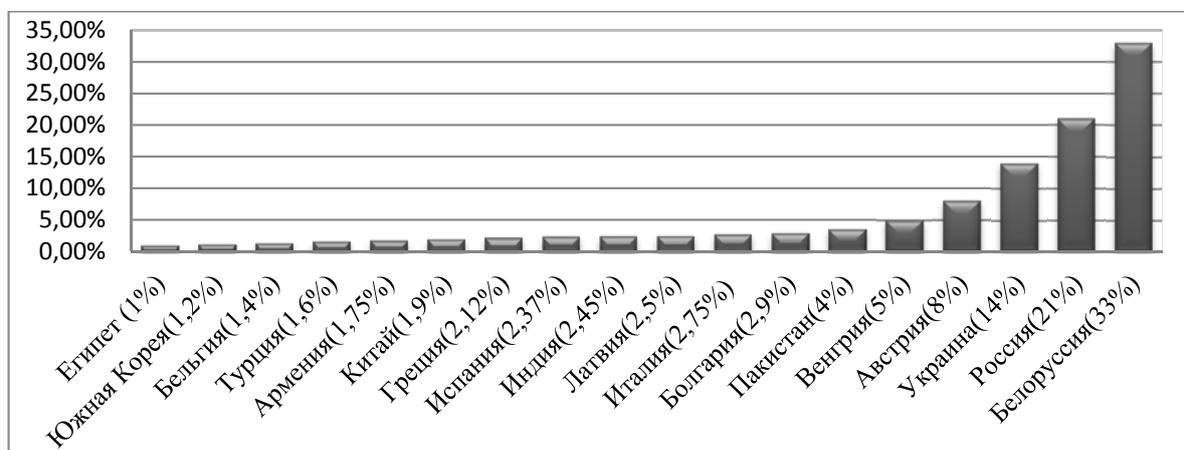


Рис.1. Рейтинг зарегистрированных лекарственных препаратов группы N06B, импортируемых из зарубежных стран

В процессе изучения ассортимента ноотропных лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний центральной нервной системы доли лекарственных форм составили следующие значения: таблетированные лекарственные формы 44%, инъекционные препараты 37%, капсулированные лекарственные формы 18% и порошки 1%. Исходя из вышеизложенного, производство данных лекарственных препаратов в промышленных масштабах отечественными производителями с целью импортозамещения является приоритетной задачей системы здравоохранения.

В третьей главе диссертации, названной «Исследования в области выбора состава и технологии лекарственных препаратов на основе пираретама», приводятся результаты изучения структурно-механических и технологических параметров пираретама, разработки состава и технологии таблеток пираретама 0,2 и 0,4 г, качественные и количественные показатели. Учитывая, что полученные результаты были непозитивными, при разработке состава и технологии твердых дозированных лекарственных форм на основе субстанции пираретама необходимо применение вспомогательных веществ и целесообразно использование метода гранулирования.

Исходя из вышеизложенного, при проведении исследований по подбору состава и технологии таблеток пираретам 0,2 г и 0,4 г, были апробированы несколько составов, представляющие собой комплексы, содержащие помимо действующего вещества, вспомогательного вещества выполняющие роль наполнителей, порообразующих, антифрикционных и связующих веществ. На основании полученных результатов выбраны составы для дальнейших исследований. Сравнительное изучение технологических свойств субстанции и прессуемой массы показало значительное улучшение их в приготовленных массах, чем в субстанции, что в свою очередь подтверждает научно-обоснованный подход к выбору комплекса вспомогательных веществ.

Результаты исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты сравнительного изучения технологических свойств субстанции пираретама и прессуемой массы полученной методом влажного гранулирования

Изучаемые показатели	Ед. Изм.	Результаты		
		субстанция пираретама	прессуемая масса (0,2 г)	прессуемая масса (0,4 г)
Фракционный состав, мкм	%			
+1000		2,04	8,32	16,1
-1000 +500		2,37	43,41	41,23
-500 +250		33,59	40,18	37,33
-250 +125		45,15	5,72	3,46
-125		16,85	2,37	1,88
Сыпучесть	10 ⁻³ кг/с	1,070	6,5	6,7
Насыпная плотность	кг/м ³	225,60	603	610
Угол естественного откоса	градус	61,4	33	38
Коэффициент прессуемости		1,09	1,23	1,25
Коэффициент уплотняемости		6,6	2,3	2,5
Остаточная влажность	%	4,4	3,0	3,1

Таблетки «Пираретам 0,2г и 0,4г» были оценены по следующим показателям качества: внешний вид, средняя масса и отклонения от нее, распадаемость, растворение, прочность на истирание и излом, количественное содер-

жание действующего вещества. Согласно полученным данным, анализируемые таблетки отвечают предъявляемым требованиям. Указанные показатели определяли согласно методикам, приведенным в общей фармакопейной статье «Таблетки» ГФ XI издания и соответствующей нормативной документации.

Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2

**Результаты изучения качественных показателей таблеток
«Пирацетам 0,2 г и 0,4 г»**

Определяемые показатели	Требования по НД	Результаты анализа	
		таблетки «Пирацетам 0,2 г»	таблетки «Пирацетам 0,4 г»
Внешний вид	Цилиндрические таблетки белого или молочного цвета	соответствует	соответствует
Подлинность	0,4 г порошка измельченных таблеток нагревают с 2 мл 30% раствора натрия гидроксида: выделяется аммиак (наличие запаха), влажная лакмусовая бумага окрашивается в красный цвет	соответствует	соответствует
Средняя масса и отклонения от нее, %	от 0,2313г до 0,2687 (0,2г) $\pm 7,5\%$ от 0,5225 до 0,5775 (0,4г) $\pm 5\%$	$\pm 3,39$	$\pm 4,30$
Распадаемость, мин	Должны распадаться за 15 мин	11	10
Растворение, %	За 45 минут должно выделиться не менее 75%	98,78	99,05
Прочность на излом, Н	Должно быть не менее 30 Н	58,2	59,7
Прочность на истирание, %	Должно быть не менее 97%	99,71	99,52
Количественное содержание действующего вещества, г	От 0,190г до 0,210г гача (для таблеток по 0,2г)	0,205г	
	От 0,375 до 0,425г (для таблеток по 0,4г)	0,422г	

В дальнейших исследованиях изучено влияние давления прессования в качестве фактора влияющего на качество таблеток пирацетам: установлено оптимальное давление для данных таблеток равное 120-180 МПа. Результаты изучения кинетики влагопоглощения предлагаемых таблеток пирацетама показали, что они не являются гигроскопичными и доказана научная обоснованность предлагаемого состава и технологии.

Технология предлагаемых таблеток пирацетама заключалась в следующем: пирацетам и выбранные вспомогательные вещества (картофельный крахмал, кальция стеарат) отвешиваются на электронных весах и просеиваются через сито с диаметром отверстий 150 мкм. Данная масса помещается в камеру гранулятора-смесителя и добавляется 10% ный крахмальный клейстер для увлажнения, перемешивается в течение 7-10

минут до однородного распределения крахмального клейстера. Влажная масса гранулируется через сито с диаметром отверстий 2000 мкм. Процесс высушивания осуществляется в сушильном шкафу при температуре не более 60°C. Высушенная масса гранулируется через сито с диаметром отверстий 1000 мкм, опудривается кальция стеаратом и картофельным крахмалом и прессуется в матрицах диаметром 9 мм и 12 мм.

В четвертой главе диссертации, названной «**Разработка состава и технологий препаратов, предназначенных для педиатрической практики**», приведены исследования по созданию капсул «Пирац», гранулированных лекарственных форм «Гранпир» и «Цингран», предназначенных для применения в педиатрической практике. Для каждой лекарственной формы были изучены более 20 составов, приготовленных с использованием различных вспомогательных веществ, выбраны наиболее близкие по прописи 7 составов для дальнейших исследований. Для научного обоснования разрабатываемой технологии были изучены технологические свойства масс по данным составам. Для капсулированных лекарственных форм, исходя из насыпной плотности активной субстанции, были проведены эксперименты по выбору размера капсул с учетом объемов занимаемых терапевтическими дозами.

Согласно результатам исследований для капсул «Пирац» выбраны капсулы объемом 0,5 г (№1). Изучение качественных показателей капсул заполненных массой проводили согласно ГФ XI.

Полученные данные приведены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты изучения качественных показателей капсул «Пирац»

Показатели	Составы						
	П-1	П-2	П-3	П-4	П-5	П-6	П-7
Внешний вид	Желатиновые капсулы белого цвета размера №1, инкапсулированная масса белого или кремового цвета, со своеобразным запахом						
Подлинность	0,4 г порошка растёртых таблеток нагревают с 2 мл 30% раствором гидроксида натрия выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги						
Средняя масса и отклонения от нее г,%	0,481± 3,67	0,512± 2,55	0,516± 3,21	0,518± 3,76	0,48± 3,78	0,516± 3,21	0,48± 3,78
Распадаемость, мин.	22	10	20	21	22	23	23
Растворение, %	95,99	99,67	94,99	93,02	91,89	96,45	93,69
Количество действующего вещества, %	98,99	99,01	99,21	98,87	98,76	98,77	98,95

Из выбранных 7-ми составов только капсулы, заполненные массой по составу П-2 по всем изучаемым показателям качества отвечали предъявляемым требованиям и для капсул «Пирац» выбран следующий состав:

активное вещество пирацетам, в качестве вспомогательных веществ сахараза, лактоза-М80, картофельный крахмал, кальция стеарат и увлажняющий агент - 5 % ный крахмальный клейстер. Количественное содержание действующего вещества в капсулах «Пирац» определяли спектрофотометрическим методом. Относительная ошибка среднего результата составила $\pm 2,05\%$, что соответствует требованиям, предъявляемым к инструментальным методам анализа. Результаты анализа и метрологические характеристики методики количественного определения приведены в таблице 4.

Таблица 4

**Результаты количественного определения пирацетама
в капсулах «Пирац» (n=5)**

Навеска, г	Содержание пирацетама		Метрологическая характеристика
	г	%	
0,2010	0,206	102,47	$P=95,00$ $X_{cp}=100,73$ $f=4$ $S^2=2,74$ $S=1,66$ $S_x=0,74$ $\varepsilon_{cp}=2,05\%$
0,2022	0,205	101,36	
0,2025	0,202	99,75	
0,2032	0,207	101,72	
0,2013	0,198	98,36	

Для гранул «Гранпир» и «Цингран» из 7-ми составов выбрано по одному, проявившему положительные технологические свойства, далее экспери-менты были продолжены. При этом для упаковки в саше пакеты массы для гранул «Гранпир» по составу Г-3 (пирацетам, сахараза, малиновый ароматизатор, сорбиновая кислота, повидон, кальция стеарат) и для гранул «Цингран» по составу Ц-5 (циннаризин, сахараза, клубничный ароматизатор, повидон, кальция стеарат) проявили положительные результаты по всем показателями были выбраны для следующих исследований.

Исследования для гранул «Гранпир» и «Цингран», предназначенных для приготовления суспензии были начаты с подбора состава, при этом доза лекарственного вещества изучалась для каждого приёма. При подборе состава выбраны вспомогательные вещества, исходя из физико-химических и технологических показателей субстанций. Положительные технологические свойства были отмечены для гранул, полученных по составам Г-5 и Ц-4.

Далее приводятся составы для гранул, предназначенных для приготовления суспензии, по составам Г-5 и Ц-4. Г-5: пирацетам, сахараза, безводная лимонная кислота, натрий карбоксиметилцеллюлоза, ксантановая камедь, малиновый и клубничный ароматизаторы, кальция стеарат; Ц-4: циннаризин, сахараза, гидроксипропилцеллюлоза, ксантановая камедь, безводная лимонная кислота, малиновый ароматизатор, кальция стеарат. Качественные показатели гранул, приготовленных по данным составам приведены в таблице 5.

Таблица 5

Результаты изучения качественных показателей гранулы

Исучаемые показатели	Гранулы для упаковки в саше пакеты		Гранулы для приготовления суспензии		Суспензия	
	Гранпир Г-3	Цингран Ц-5	Гранпир Г-5	Цингран Ц-4	Гранпир Г-5	Цингран Ц-4
Внешний вид	Неопределенной формы, светло-розового цвета, своеобразного запаха		Неопределенной формы, светло-розового цвета, своеобразного запаха		Неопределенной формы, светло-розового цвета, своеобразного запаха	
Органолептические показатели	Сладкий со вкусом малины	Сладкий со вкусом клубники	Сладкий со вкусом малины	Сладкий со вкусом малины	Сладкий со вкусом малины	Сладкий со вкусом малины
Размеры гранул, мкм	2000-3000	2000-3000	2000-3000	2000-3000	38-48	42-50
Распадаемость, мин	5	6	6	8	-	-
Растворение,%	98,5	89,3	97,8	96,9	-	-
Количество англомератов гранул, %	0,12	0,10	0,32	0,34	-	-
Седиментационная устойчивость, мин	-	-	-	-	5	7
Количество действующего вещества, %	99,44	98,96	99,05	99,11	99,45	98,84

В пятой главе диссертации, названной «Биофармацевтические исследования в оценке качества предлагаемых препаратов, применяемых при цереброваскулярных заболеваниях» приведены результаты изучения биофармацевтических свойств таблеток «Пирацетам 0,2 г и 0,4 г», капсул «Пирац», а также гранулы «Гранпир» и «Цингран». Биофармацевтические исследования предлагаемых таблеток, капсул и гранул проведены методом *in vitro* с использованием прибора «Вращающаяся корзинка», изучено влияние различных факторов на биофармацевтические свойства. На скорость высвобождения действующего вещества из предлагаемых таблеток оказывают влияние различные факторы, такие как, использованные вспомогательные вещества, объем растворяющей среды, рН среды, скорость вращения корзинки и др. Объем растворяющей среды составил 1000 мл, температура - $37 \pm 1^\circ\text{C}$. В качестве растворяющей среды использовали 3 вида растворителей: вода очищенная, 0,1 моль/л раствор хлористоводородной кислоты, 0,1 моль/л раствор натрия гидроксида.

Полученные данные приведены на рис.2.

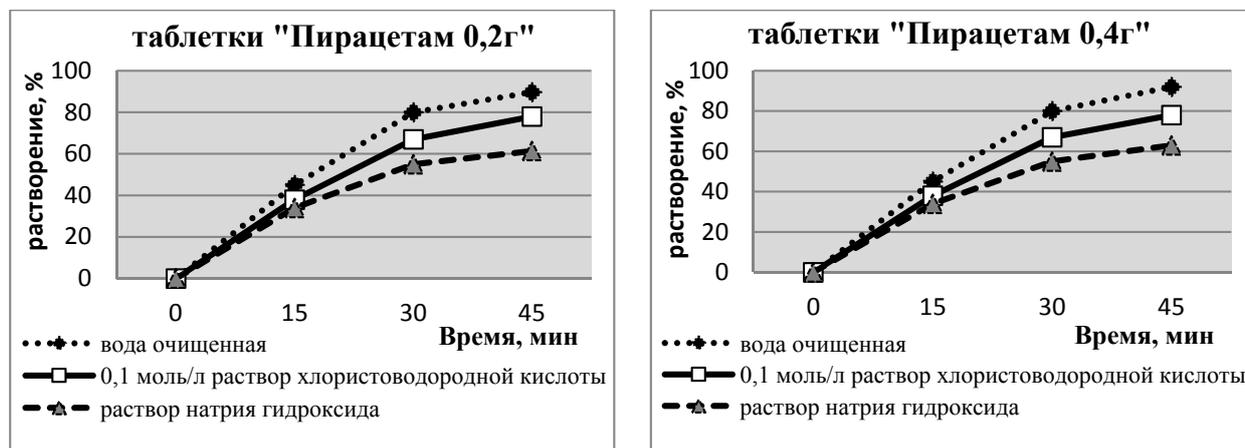


Рис. 2. Результаты изучения влияния рН среды на скорость высвобождения пирацетама из таблеток «Пирацетам 0,2 г и 0,4 г»

Согласно полученным результатам, высвобождение активного вещества пирацетама из таблеток «Пирацетам 0,2 г и 0,4 г» за 45 минут в водной среде составило 89,7 % и 92,2 %, а из кислой среды - 78,1 % и 78,5 %. В щелочной среде данные показатели за 45 минут составили 61,4 % и 63,1 % соответственно. Исходя из результатов исследования в качестве растворяющей среды для таблеток предлагается вода очищенная.

При разработке теста растворения для предлагаемых таблеток «Пирацетам 0,2 г и 0,4 г» были проведены эксперименты для определения оптимальной скорости вращения корзинки, при этом, высвобождение действующего вещества из обеих таблеток в растворяющую среду интенсивно возрастало. Начиная со 100 об/мин. Однако с экономической точки зрения с целью экономии затрачиваемой энергии, была выбрана скорость вращения корзинки равная 100 об/мин. В исследованиях по определению условий проведения теста растворения предлагаемых капсул «Пирац» из анализи-

руемых капсул в водную среду за 15, 30 и 45 минут выделилось 36,9 %, 53,8 % и 86,5 % действующего вещества. В кислой среде данные показатели составили 24,5 %, 31,1 % и 42,4 %, а в щелочной среде 27,2 %, 42,1 % и 57,8 % соответственно. Результаты изучения влияния скорости вращения корзинки на высвобождение действующего вещества из капсул «Пирац» приведены на рис.3.

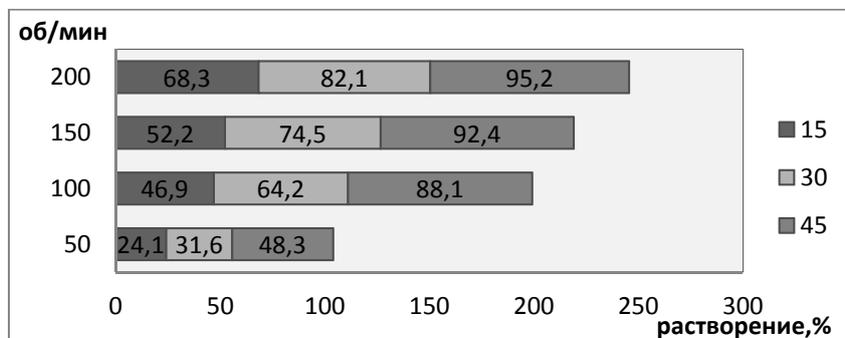


Рис. 3. Результаты изучения влияния скорости вращения корзинки на высвобождение пираретама из капсул «Пирац»

По результатам исследований для проведения теста растворения для капсул «Пирац» выбраны следующие условия: нейтральная среда - вода очищенная, объем среды - 1000 мл, скорость вращения корзинки - 100 об/мин.

Результаты изучения влияния растворяющей среды на скорость высвобождения действующего вещества из гранул «Гранпир» и «Цингран», предназначенных для применения в педиатрической практике и упакованных в два вида тараупаковочных материалов приведены в таблице 6.

Таблица 6

Результаты изучения влияния рН среды на растворение гранул «Гранпир» и «Цингран»

Предлагаемые гранулы и вид упаковки	Изученные среды, рН								
	М нейтраль			М кислот			М щелоч		
	Время, мин								
	15	30	45	15	30	45	15	30	45
	Количество, %								
гранулы «Гранпир» в саше пакетах: -пираретам	48,5	62,7	87,8	39,3	42,8	64,7	28,5	37,2	59,5
гранулы «Гранпир» для приготовления суспензии (во флаконах): -пираретам	42,6	58,3	85,9	29,6	49,4	61,9	31,1	40,4	52,8
Гранулы «Цингран» в саше пакетах: -циннаризин	32,1	46,3	58,8	44,2	57,4	88,1	30,6	39,7	51,5
Гранулы «Цингран» для приготовления суспензии (во флаконах): -циннаризин	29,5	44,6	51,4	42,5	56,8	86,2	29,3	33,2	51,8

Несмотря на то, что составы для двух видов упаковок гранул «Гранпир» различаются, показатель высвобождения действующего вещества - парацетама в водную среду соответствовал требованиям. А для гранул «Цингран» максимальное высвобождение действующего вещества - циннаризина наблюдалось в кислотной среде.

Следующая стадия исследований посвящена изучению влияния скорости вращения корзинки на переход действующих веществ из предлагаемых гранул в растворяющую среду. Исследования проводились при скорости вращения корзинки 50, 100, 150 и 200 об/мин.

Результаты приведены в таблице 7.

Таблица 7

Результаты изучения влияния скорости вращения корзинки на растворение гранул «Гранпир» и «Цингран»

Предлагаемые гранулы и вид упаковки	Скорость вращения корзинки, об/мин											
	50			100			150			200		
	Время, мин											
	15	30	45	15	30	45	15	30	45	15	30	45
	количество, %											
гранулы «Гранпир» в саше пакетах: -парацетам	29,4	53,8	80,7	37,8	58,2	83,3	41,3	62,7	89,2	43,9	66,3	92,6
гранулы «Гранпир» (во флаконах) : -парацетам	29,5	59,1	82,3	38,4	62,5	86,6	41,1	68,5	89,2	44,2	75	93,5
Гранулы «Цингран» в саше пакетах: -циннаризин	29,1	54,2	63,9	35,6	58,8	82,9	37,8	62,6	85,8	41,5	65,7	89,6
Гранулы «Цингран» (во флаконах): -циннаризин	25,9	46,3	61,6	38,5	55,7	88,6	43,8	59,5	88,5	48,2	62,9	92,9

Наблюдалось интенсивное увеличение высвобождения при скорости вращения корзинки равной 50, 100, 150 и 200 об/мин. Учитывая экономическую сторону вопроса, для гранул «Гранпир» была выбрана скорость вращения корзинки 50 об/мин, а для гранул «Цингран» - 100 об/мин.

Шестая глава диссертации названная «Исследования в области изучения стабильности и условий хранения предлагаемых препаратов» посвящена изучению стабильности лекарственных форм, приготовленных по составу и технологии, выбранным согласно технологическим и биофармацевтическим показателям. Установление сроков годности и условий хранения разработанных препаратов проводили методами естественного хранения при температуре $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ и в термостате методом «ускоренного старения» при температуре 60°C согласно инструкции И-42-2-82. Опытные образцы были упакованы в различные тароупаковочные материалы. По результатам

исследований были установлены следующие сроки хранения: для таблеток «Пирацетам 0,2 г и 0,4 г», капсул «Пирац», гранул «Гранпир» и «Цингран» - 3 года, гранул «Гранпир» для приготовления суспензии - 2 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. На основании данных о лекарственных препаратах из официальных источников, статистики маркетинговых исследований ассортимента лекарств (классификация, системный анализ, характеризующие статистические данные), метода «Анкетирование», данных электронной базы «Drug-audit» проведен анализ ноотропных препаратов на фармацевтическом рынке, изучена потребность в них и выбран объект исследования для разработки лекарственных препаратов с высокой биологической активностью.

2. Изучены физико-химические и технологические свойства субстанции, использованной для создания лекарственных препаратов на основе пирацетама. На основании полученных данных научно обоснованы составы и разработаны технологии таблеток «Пирацетам 0,2 г», «Пирацетам 0,4 г», капсул «Пирац», изучены факторы, влияющие на их качество и разработаны технологии.

3. Научно обоснованы составы и разработана технология, гранул «Гранпир» и «Цингран» (для упаковки в саше пакеты и для приготовления суспензии), предназначенных для применения в педиатрической практике, изучены факторы, влияющие на их качество.

4. Биофармацевтические свойства предлагаемых препаратов изучены методом *in vitro*, доказана их биоактивность. Для таблеток «Пирацетам 0,2 г и 0,4 г», капсул «Пирац» и гранул «Цингран» выбрана скорость вращения корзинки равная 100 об/мин, а для гранул «Гранпир» - 50 об/мин. В качестве среды растворения для гранул «Цингран» выбрана кислотная среда - 0,1 моль/л раствор хлористоводородной кислоты, а для остальных препаратов выбрана нейтральная среда; для всех предлагаемых препаратов установлен объем среды равный 1000 мл.

5. Для предлагаемых препаратов стабильность изучена методом естественного хранения и методом «ускоренного старения» в различных тараупаковочных материалах; установлены следующие сроки годности:

а) срок годности таблеток «Пирацетам 0,2 г», «Пирацетам 0,4 г» во всех тараупаковочных материалах - 3 года;

б) срок годности капсул «Пирац» - 3 года;

в) срок годности гранул «Гранпир», упакованных в саше-пакеты - 3 года, предназначенных для приготовления суспензии - 2 года;

г) срок годности гранулы «Цингран» - 3 года.

6. По результатам проведенных исследований подготовлен и сдан в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» пакет нормативных документов для получения разрешения на производство и применение в медицинской практике. Для предлагаемых таблеток

«Пирацетам 0,2 г», «Пирацетам 0,4 г» разработаны и утверждены технические инструкции.

7. Нормативные документы на таблетки «Пирацетам 0,2 г» и «Пирацетам 0,4 г» утверждены в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (ФСП 42 Уз-15745533-2524-2014), налажено их производство на отечественном фармацевтическом предприятии ООО «SAMO».

**SCIENTIFIC COUNCIL DSC.27.06.2017.FAR.32.01 AT
THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE
ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

SHODIEVA NILUFAR BAKHTIEROVNA

**PHARMACOTECHNOLOGICAL FEATURES OF IMPROVEMENT AND
DEVELOPMENT OF NOOTROPIC MEDICINAL PREPARATIONS
BASED ON PIRACETAM AND CINNARIZINE**

15.00.01 – Technology of drugs

**ABSTRACT OF DOCTOR'S DISSERTATION OF
PHILOSOPHY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (PhD)**

Tashkent – 2018

The subject doctor of philosophy dissertation (PhD) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.3.PhD/Far13.

Dissertation is carried out at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is placed on web page Scientific council to address (www.pharmi.uz) and information-educational portal «ZiyoNet» at address (www.ziyo.net.uz).

Scientific adviser: **Yunusova Khalida Mannanovna**
Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

Official opponents: **Tukhtaev Khakim Rakhmonovich**
Doctor of Pharmaceutical Sciences

Khalimov Abdurakhim Khalimovich
Candidate of Pharmaceutical Sciences

Leading organization: **National University of Uzbekistan**
named after Mirzo Ulugbek

Defense will take place on «___»_____2018 at ___ at the meeting of scientific council number DSc.27.06.2017.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute to address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

Dissertation is available in the Information – resource center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number ___). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation sent out on «___»_____2018.
(mailing report ___ «___»_____2018.).

I.I.Alimdjanov

Chairman of scientific council on
conferment of scientific degree,
doctor of medical sciences, professor

Yo.S.Karieva

Scientific secretary of the scientific Council
on conferment of scientific degree,
doctor of pharmacy, professor

S.N.Aminov

Chairman of scientific seminar at scientific
council on conferment of scientific degree,
doctor of chemical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD))

The aim of research is to develop of composition and creation of technology of tableted, encapsulated and granulated dosage forms for adults and children on the basis of piracetam and cinnarizine.

The object of the research was chosen as a substance with a nootropic effect - piracetam and a blocker of calcium channels - the substance of cinnarizine.

Scientific novelty of research in the following:

for the first time, the composition and technology of blood circulation improving in the brain of tablets, capsular and granular dosage forms intended for use in pediatric practice based on piracetam;

the composition and technology of a granular dosage form designed for use in pediatric practice based on cinnarizine, expanding the blood vessels of the brain, was first developed;

the following preparations have been created: uncoated tablets «Piracetam 0,2 g and 0,4 g», capsules «Pirac», granules «Granpir», also granules «Singran», which are blockers of calcium channels;

methods of quality control and standardization, as well as storage conditions and expiration dates, ensuring the stability of dosage forms «Piracetam 0,2 g and 0,4 g», «Pirac», «Granpir» and «Singran»;

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained during the development of the composition and technology of the developed medications:

approved regulatory document for tablets «Piracetam 0.2g and 0.4g» State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (PAE 42Uz-15745533-2524-2014). Production of this drug will increase the range of ready-made drugs that affect the cognitive function of the brain;

nootropic preparation «Piracetam» is allowed to be used in medical practice by State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and production of tablets «Piracetam 0,2g and 0,4g» was established «SAMO» LLC (Certificate No. 14/207/7 dated June 18, 2014). The approval of this normative document will enable the production of a medicinal product effective from an economic point of view, and the product obtained is used to treat diseases resulting from cerebral circulation disorders and the production of pills «Piracetam» on an industrial scale allowed to reduce the volume of imports and made it possible to solve a number of medical, economic and social problems.

Structure and volume of dissertation. The thesis consists of an introduction, six chapters of own research, conclusion, bibliography and applications. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. Состояние регистрации таблеток Пирацетама в Республике Узбекистана и перспективы их производства // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. - Тошкент.- 2011.-№4.-Б. 9-13. (15.00.00., №4)
2. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. // Исследование в области разработки гранул пирацетама // Фармацевтика журналы. - Тошкент.-2014.-№2.-С.84-88. (15.00.00., №2)
3. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. Изучение биодоступности детских лекарственных форм пирацетама // Фармацевтика журналы. - Тошкент.-2015.-№1.-Б. 100-103. (15.00.00., №2)
4. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. Комплексный анализ фармацевтического рынка ноотропных лекарственных средств в Узбекистане // Фармацевтика журналы. - Тошкент. - 2016.-№1.-Б.3-7. (15.00.00., №2)
5. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. Изучение кинетики влагосорбции прессуемой массы и таблеток на основе пирацетама // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси.-Тошкент.- 2016.-№2.-Б. 21-25. (15.00.00., №4)
6. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М., Ахмедова Д.Т. Стандартизация таблеток «Пирацетам по 0,2 и 0,4 г» // Инфекция, Иммуниетет и Фармакология.-Тошкент.- 2016.-№6.-Б.499-502. (15.00.00., №6)
7. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. Основные критерии выбора состава и технологии детского ноотропного препарата в форме таблеток // Фармация, научно-практический журнал. Специальный выпуск. - Санкт-Петербург.- 2016.-С.551-553. (15.00.00., №8)
8. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. // Болаларга мўлжалланган «Пирац» ва «Стигер-S» капсулаларини яратиш борасидаги тадқиқотлар // Фармацевтика журналы.-Тошкент.- 2017.-№1.-Б.62-66. (15.00.00., №2)
9. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. // Педиатрия амалиётида ишлатишга мўлжалланган «Гранпир» ва «Цингран» гранулаларини яратиш борасидаги тадқиқотлар // Фармацевтика журналы.-Тошкент.- 2018.-№1.-Б.61-64. (15.00.00., №2)

II бўлим (II часть; II part)

10. Shodieva N.B., Yunusova Kh.M. The main criteria selection of technology and composition tablets of piracetam 0,2g and 0,4g // American Journal of

Science and Technologies.-Princeton University Press.-USA.-2016.- № 1(21).- P.1046-1054.

11. Shodieva N.B., Yunusova Kh.M. Study influencing factors in quality for recommended tablets «Piracetam» // British journal of educational and scientific studies.- Imperial college press.-2016.-№1(23).-P.845-850.
12. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. // Исследование стабильности и условия хранения таблеток Пирацетам-SM // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации» Ташкент 2012.-С.178-180.
13. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. // Усовершенствование состава и технологии таблеток Пирацетам-SM // IV Международная заочная научно-практическая конференция «Научная дискуссия: инновации в технических, естественных, математических и гуманитарных науках».- 2012.-Москва.-С.120-125.
14. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. // Контент-анализ ассортимента ноотропных препаратов // II Международная научно-практическая конференция «Кластерные подходы фармацевтического союза: образование наука и бизнес».-2012.- г.Белгород.-С.112-114.
15. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. // Исследование в области усовершенствования и разработки перспективных лекарственных форм пирacetama // II Международная научно-практическая конференция «Кластерные подходы фармацевтического союза: образование наука и бизнес».-2012.- г.Белгород.-С.229-231.
16. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. // Разработка «теста растворения» таблеток Пирацетам-SM // Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации» (Матер. научно-практической конференции Ташкент 2013.-С.208-209.
17. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. // Изучение сроков годности и условий хранения таблеток пирacetama по усовершенствованному составу // «Актуальные вопросы медицинской науки» Всероссийский научно-практические конференции С международным участием.-Ярославль.- 2013.-С.223-224.
18. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. // Ўзбекистон Республикаси фармацевтик бозоридаги Пирацетам дори турларининг маркетинг тадқиқотлари // «Саноат тармоқларининг инновацион ривожланиши: муаммо ва ечимлар» мавзусидаги Республика илмий-амалий конференция II қисм.-Тошкент 2013.-Б.189-190.
19. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. // Исследования в области локализации производства таблеток Пирацетам // Материалы республиканской. науч.-практ.конф. (с международным участием) «Интеграция образования, науки и производства в фармации».-Ташкент,- 2014.-С.120-121.
20. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М.// Изучение технологических свойств прессуемой массы пирacetama // Южно-Казахстанская государственной фармацевтической академии «Вестник» 2014.- №3 (68).- С.102-104.

21. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. // Изучение кинетики влагосорбции таблеток на основе пирацетама // Южно-Казахстанская государственной фармацевтической академии «Вестник» 2014.- №3 (68).- С.104-106.
22. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. // Изучение качества гранул пирацетама // Южно-Казахстанская государственной фармацевтической академии «Вестник» 2014.- №3 (68).- С.106-108.
23. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. // Кальций канали блокатори асосида болаларга мўлжалланган гранулаларнинг таъмини яхшилаш борасидаги тадқиқотлар // Ёш олимлар республика конференцияси тезислар тўплами Академик О.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти.- Тошкент-2016.-Б.75.
24. Shodieva N.B., Yunusova Kh.M. // The affecting factors for the quality of tablets «Piracetam» // Topical issues of new drugs development // Kharkiv.-2016.-Vol.1.-P. 312-313.
25. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. // Analysis of the domestic pharmaceutical market for solid medications based on Piracetam // XXXIII Научно-практическая конференция с международным участием «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет.-Харковь.-2016.-С.12-13.
26. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. // Исследование в области изучения фармакотехнологических свойств гранулированной лекарственной формы пирацетама // «Фармацияда фан, таълим ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» (Республика илмий-амалий анжумани материаллари).-Тошкент-2016.-Б.284-285.
27. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. Исследование влияния некоторых технологических операции на качество таблеток пирацетам // «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет.-Харковь.-2017.-С.366-367.
28. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. Влияние окружающей среды на качество таблеток на основе пирацетама // «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет.-Харковь.-2017.-С.368-369.

Автореферат «Farnatsevtica jurnali» да тахририятидан
тахрирдан ўтказилди

Босишга рухсат этилди: 19.06.2018 йил.
Бичими 84x60 ¹/₁₆ “Times New Roman” гарнитураси рақами босма усулда босилди.
Шартли босма табағи 2,75. Адади 100. Буюртма № 21.

“ЎЗР Фанлар академияси Асосий кутубхонаси” босмахонасида чоп этилди.
100170, Тошкент, Зиёлилар кўчаси, 13-уй