

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

ДЖУРАБАЕВ ДЖАЛОЛ ТУРГУНБАЕВИЧ

**ЭРУВЧАН ПОЛИМЕРЛАР АСОСИДА ГЕЛ КОМПОЗИЦИЯЛАР
ОЛИШ ТЕХНОЛОГИЯСИ ВА ЖАРОҲАТ БИТКАЗУВЧИ
«ТИМОГЕЛЬ» ҲАМДА УЛЬТРАТОВУШ ТАШХИСИ УЧУН
«ПОЛИЖЕЛЬ УЛЬТРА» ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

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

Тошкент - 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Джурабаев Джалол Тургунбаевич

Эрувчан полимерлар асосида гел композициялар олиш технологияси ва жарохат битказувчи «Тимогель» ҳамда ультратовуш ташхиси учун «Полижелъ Ультра» дори воситаларини ишлаб чиқиш..... 3

Джурабаев Джалол Тургунбаевич

Технология получения гелевых композиций на основе гидрофильных полимеров и разработка ранозаживляющего препарата «Тимогель» и контактной среды для ультразвуковой диагностики «Полижелъ Ультра»..... 21

Djurabaev Djalol Turgunbaevich

The technology of obtaining gel compositions based on hydrophilic polymers and the development of the wound-healing preparation «Timogel» and the contact medium for ultrasound diagnostics «Polygel Ultra»..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 42

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

ДЖУРАБАЕВ ДЖАЛОЛ ТУРГУНБАЕВИЧ

**ЭРУВЧАН ПОЛИМЕРЛАР АСОСИДА ГЕЛ КОМПОЗИЦИЯЛАР
ОЛИШ ТЕХНОЛОГИЯСИ ВА ЖАРОҲАТ БИТКАЗУВЧИ
«ТИМОГЕЛЬ» ҲАМДА УЛЬТРАТОВУШ ТАШХИСИ УЧУН
«ПОЛИЖЕЛЬ УЛЬТРА» ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

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

Тошкент - 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Т543 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Биоорганик кимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.biochem.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим тармоғида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Тураев Аббасхан Сабирханович кимё фанлари доктори, академик
Расмий оппонентлар:	Раҳмонбердиев Гаппар Раҳмонбердиевич кимё фанлари доктори, профессор
	Садиков Алимджан Зоирович техника фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	Кимё ва фармацевтика илмий тадқиқот институти

Диссертация химояси Биоорганик кимё институти, Ўзбекистон Миллий университети, Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63).

Диссертация билан Биоорганик кимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: asrarov54@mail.ru).

Диссертация автореферати 2018 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2018 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Ш.И.Салихов

Илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш раиси, б.ф.д., академик

М.И.Асраров

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

А.А.Ахунов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунёда ташқи таъсир қилувчи юмшоқ дори шакллари ишлаб чиқиш учун кўплаб тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шунга қарамай, ярани битирувчи, куйиш, жароҳатларни даволовчи таъсирга эга, трафик яралар, турли хил этиологияларнинг яллиғланиш жараёнларини даволаш учун ишлатиладиган янги, самарали ва арзон дорилар олиш долзарб бўлиб қолмоқда. Юмшоқ дори воситаларининг ташқи қўлланилиши, доривор моддаларнинг юқори концентрацияси зарарланган яраларда узлуксиз даволашни таъминлайди. Шунинг учун тиббиёт амалиёти учун янги юмшоқ дори шакллари яратиш, уларни амалиётга тадбиқ қилиш, мавжуд технологияларни илмий жиҳатдан ёндошган ҳолда такомиллаштириш фармацевтика саноати учун муҳим ҳисобланади.

Ҳозирги кунда замонавий тиббиётда ишлаб чиқарилувчи дори воситалари орасида юмшоқ дори шакллари муҳим аҳамиятга эга. Юмшоқ дори шакллари ишлаб чиқаришда физик-кимёвий ва фармацевтик хусусиятлари олдиндан белгиланган гел композицияларини олиш муҳим ҳисобланади. Бундай гел композицияларини олишда полимер асос, таъсир этувчи моддаларни тўғри танлаш, уларнинг физик-кимёвий, технологик ва фармакологик хусусиятларини тадқиқ этиш зарур. Шунинг учун гел композициялари асосида комплекс терапевтик таъсирга эга бўлган самарали воситаларнинг ишлаб чиқариш ва улар асосида самарадор яра битказувчи дори воситаларини яратиш борасида илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Мамлакатимизда аҳолини маҳаллий ўсимлик хом ашёлари асосида олинган арзон ва юқори сифатли дори-дармон ва импорт ўрнини босувчи дори воситалари билан таъминлашга қаратилган кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилган. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш стратегиясининг 4 йўналишида фармацевтика саноатини ҳамда аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари ва тиббий қурилмалар билан таъминланишини яхшилаш юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган¹. Жумладан, маҳаллий хом ашёлар асосида фаоллиги чет эл аналогларидан қолишмайдиган янги дори воситаларни яратиш ҳисобига аҳолини арзон фармацевтика маҳсулотларига бўлган эҳтиёжини қондириш муҳим ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги № ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори ҳамда, 2017 йил 7 февралдаги № ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармонида ҳамда мазкур фаолиятга

¹ Ўзбекистон Республикаси президентининг 2017 йил 7 февралдаги № ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижлик олимлар томонидан полимерларнинг гел ҳосил бўлиш жараёнлари тадқиқ этилган, гел асосида доривор препаратлар ишлаб чиқиш технологиялари яратилган ва уларнинг биологик фаоллиги аниқланган. Ушбу соҳадаги тадқиқотлар хорижий олимлар J.D Anhage (АҚШ), Brendan Casey (Мэриленд Университети, АҚШ) Zhen Tong, Xinxing Liu (Хитой), AA Veis, B.Maier (Германия), G. Harrington, U Donneli томонидан жадал ривожлантирилган.

МДХ мамлакатларида табиий ва синтетик полимер эритмаларидан гел ҳосил қилиш усуллари ва ушбу жараёнлардаги қонуниятлари ўрганилган. Жумладан, П.И. Зубова и З.Н. Журкина томонидан желатина асосида олинган ивиқларни тузилиши ва уларнинг деформациясининг ҳароратга боғлиқлиги, В.А.Каргин, С.П. Папков, П.А.Ребиндеромлар томонидан полимер эритмалари хусусиятларини ўрганишнинг янги электрон микроскопик усули тадқиқ этилган.

Бизнинг юртимизда, Биоорганик кимё институтида карбоксиметилцеллюлозанинг гел ҳосил қилиши бўйича тадқиқотлар олиб борилган ва унинг асосида ультратовуш ташхиси учун контакт муҳити ишлаб чиқилган (академиклар А.С. Тўраев, С.Ш.Рашидова, А.Т.Джалилов ва бошқалар). Бугунги кунга қадар Ўзбекистонда жароҳатланиш ва куйишга қарши гел асосидаги воситалар ишлаб чиқилмаган.

Ярани даволовчи, куйиш жароҳатларига қарши препаратлар ва ультратовуш диагностикаси учун контакт муҳити вазифасини таъминловчи воситаларни ишлаб чиқариш технологияларини яратиш бўйича кам сонли илмий тадқиқот ишлари олиб борилган.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим ёки илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Биоорганик кимё институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФА-3.4 «Тиббиёт, биология ва қишлоқ хўжалигида қўллаш учун целлюлоза ва унинг ҳосилалари асосида тикилган макромолукуляр системалар яратишнинг кимёвий жиҳатлари тадқиқоти» (2003-2005 йй.), А-10-085 «Биометрохлоротим – яра битказувчи ивиқли боғлам» (2006-2008 йй.), ФА-А12-Т164 «Юмшоқ тўқималарнинг камёблигини тўлдириш учун коллаген препаратларини ва жароҳатларни даволовчи Биометрохлоротим гелини ишлаб чиқиш» (2009-2011 йй.) мавзусидаги амалий ва фундаментал лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади яра битирувчи ва тўқималар тикланишини тезлатувчи фаолликка эга «Тимогель» комбинацияланган асл препарати ҳамда макромолекуляр акрил гидрогели асосида ултратовуш ташхиси учун контакт муҳити «Полижель Ультра» гелини ишлаб чиқариш технологиясини яратишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

яра битирувчи ва тўқималар тикланишини тезлатувчи фаолликка эга «Тимогель» препарати ҳамда ултратовуш ташхиси учун контакт муҳити «Полижель Ультра» гелини оптимал таркибини танлаш ва ишлаб чиқариш технологиясини яратиш;

«Тимогель» препарати ва «Полижель Ультра» гелининг фармакологик фаоллигини ўрганиш;

«Тимогель» препарати ва «Полижель Ультра» гелининг физик-кимё ва реологик хусусиятларини тадқиқ қилиш;

«Тимогель» препарати ва «Полижель Ультра» гелининг стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш;

«Тимогель» препарати ва «Полижель Ультра» гелининг меъёрий ҳужжатларини ишлаб чиқиш;

«Тимогель» препарати ва «Полижель Ультра» гелини ишлаб чиқаришга жорий этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Карбопол Ультрез 21 савдо маркаси остидаги кам даражада тикилган акрил полимери РАП олинган.

Тадқиқотнинг предмети «Тимогель» препарати ва «Полижель Ультра» гелининг олиниш технологиясини яратиш, уларнинг физик-кимёвий, реологик хоссаларини тадқиқ этиш ва стандартлаш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот ишида физик-кимёвий, реологик таҳлил, *in vitro* ва *in vivo* шароитидаги фармако-токсикологик тадқиқот усулларидан фойдаланилган. Ишлаб чиқилган препаратларнинг стандартизацияси юқори самарали суюқлик хроматографияси усули билан бажарилган. Гель рН муҳитининг аниқланиши Sartorius professional Meter PP 20 универсал ионометри билан амалга оширилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

макромолекуляр гел (карбопол) асосида таркибида антисептик хлоргексидин, антибактериал метронидазол ва иммуномодуловчи тимоптин препаратлари тутувчи яра битирувчи, тўқималарни қайта тикланишини тезлаштирувчи «Тимогель» асл препарати ва ултратовуш диагностикаси учун контакт муҳитининг оригинал таркиби танланган ҳамда уларни ишлаб чиқиш технологияси яратилган;

«Тимогель» препарати таркибидаги Тимоптин – иммуномодулятори ҳисобига тўқималарнинг репаратив жараёнларини жадаллаштириши ва жароҳатларни битишини тезлаштириши исботланган;

нейтралловчи агентлар антисептик ва антибактериал препаратнинг динамик қовушқоқликка таъсири кўрилган ва антисептик препарат

концентрациясининг ортиши билан гелдаги макромолекулалар орасидаги боғларнинг узилиши ҳисобига унинг шакли барқарорлигини йўқолишига олиб келиши исботланган;

«Тимогель» препаратининг дермототроп фаоллиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

яра битирувчи «Тимогель» препаратининг саноат ишлаб чиқариш технологияси яратилган ва МЧЖ «Torimed Pharm» корхонасида технологик линияси йўлга қўйилган, тажриба партияси партияси ишлаб чиқилган;

ультратовуш ташхис учун контакт муҳити «Полижель Ультра» гелининг саноат ишлаб чиқариш технологияси яратилган ва МЧЖ «Torimed Pharm» корхонасида технологик линияси йўлга қўйилган, 1 тонна миқдоридаги саноат партияси ишлаб чиқарилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги Биоорганик кимё институтида йўлга қўйилган ультратовуш диагностикаси учун қўлланиладиган «Полижель Ультра» гелининг серияли тарзда ишлаб чиқарилгани билан исботланган. «Тимогель» препаратининг сифати Тошкент шаҳридаги 4 та етакчи клиникаларда текширувдан ўтказилган ва тасдиқланган ҳамда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техникаси экспертизаси ва стандартлаш Давлат маркази» ДУК томонидан меъёрий-техник ҳужжатлар тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти яра битказувчи «Тимогель» препарати ва ультратовуш ташхис учун контакт муҳити «Полижель Ультра» гелининг таркибини, ҳамда фармацевтик корхоналар шароитида ишлаб чиқаришнинг технологик схемалари комплекс асосланганлигидан иборат. Диссертациянинг илмий натижалари биотехнология ва фармацевтика соҳасидаги ўқув ва илмий-тадқиқот ишларини ривожлантиришга йўналтирилган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти яра ва куйиш жароҳатларини даволовчи ҳамда ультратовуш ташхиси учун контакт муҳитини таъминловчи янги препаратларнинг ишлаб чиқилганлиги ва тиббиёт амалиётига жорий қилинганлигидан иборат. Импорт ўрнини босувчи ушбу препаратларнинг яратилиши Республикада дори воситаларини маҳаллийлаштириш дастурини бажаришга имкон беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Яра битказувчи препарат ва ультратовуш ташхиси учун гелни ишлаб чиқариш технологиясини яратиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Тимогель» препаратига Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш бош бошқармаси» томонидан тиббиёт амалиётда қўлланилиши учун руҳсат берилган (№05-11, шаҳодатнома) ҳамда ушбу препарат рўйхатга олинган (№DV/M/01574/06/17) ва препаратнинг вақтинчалик фармакопея мақоласи тасдиқланган (ВФС 42 Ўз 1488-2011). Натижада тўқималарни қайта

тикловчи, яра битказувчи фаолликларга эга бўлган самарали маҳаллий препарат олиш имконини берган;

«Полижель Ультра» гелининг саноат ишлаб чиқариш регламенти ишлаб чиқилган (ПР 42 Уз-03873-939386-2010) ва «Ўзстандарт» агентлигида рўйхатдан ўтказилган (О'з DSt 2793:2013). Натижада «Полижель Ультра» гелини саноат миқёсида ишлаб чиқариш ва республикамизнинг ультратовуш ташхиси учун контакт муҳитга бўлган эҳтиёжини қондириш имконини берган;

«Полижель Ультра» ва «Тимогель» препаратларини ишлаб чиқариш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш бош бошқармаси» томонидан гувоҳнома олинган (ТВ/М/0086/09/16-сон гувоҳнома). Натижада «Полижель Ультра» ва «Тимогель» препаратларини «Togimed Pharm» МЧЖ корхонасида ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та ҳалқаро ва 10 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси Республика ва 2 таси МДХ журналларда нашр этилган. Шунингдек, 1 та патент олинган, 1 та ВФМ, 1 та саноат регламенти тасдиқланган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 125 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантириш йўналишига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этиш асослари келтирилган, нашр қилинган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Гидрофил полимерларнинг гел ҳосил қилиши тўғрисида умумий маълумотлар**» деб номланган биринчи бобида диссертация мавзуси юзасидан илмий адабиётлар таҳлили ва муаммонинг ўрганилганлик даражаси ёритилган. Адабиётлар шарҳи гел структураланиш

жараёнларини ўрганиш ва полимерларнинг сувли эритмасидан фойдаланиб гелларни ҳосил қилиш ва бунинг учун зарур қурилмалар ҳақидаги маълумотларга бағишланган. Шунингдек, гел асосида олинган тизимлардан амалий фойдаланиш бўйича мисоллар келтирилган.

Диссертациянинг «**Тимогель препаратининг физик – кимёвий усуллари тадқиқ қилиш ва стандартлаштириш**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот босқичлари, ишлатиладиган материаллар ва усуллар, ҳусусан, юқори сифатли суяқлик хроматографияси, Реотест-2 қурилмасидаги реологик тадқиқотлар, синов намуналарининг фармакотоксикологик хусусиятларини аниқлаш усуллари келтирилган.

Диссертациянинг «**Тимогель препаратини олиш технологиясини ишлаб чиқиш**» номли учинчи бобда «Тимогель» яра битказувчи препаратининг таркиби танлаш, ишлаб чиқариш технологияси ва биологик хусусиятларини ўрганиш бўйича изланишлар натижалари келтирилган. Маълумки, тери экзоген моддаларнинг кириб келишига халақит берадиган табиий тўсиқдир. Дори моддаларни танага тез киришини таъминлаш учун гидрофил асос ишлаб чиқилган бўлиб, улар таъсир этувчи дори моддаларни тери орқали тез кириши ва жароҳатларни тез битишига хизмат қилади.

Юмшоқ дори шакллари олишда полимер асос сифатида полиакрил кислотанинг кам даражада тақилган полимери танланди. Бу синф полимерлари (Карбопол У-ИО, Карбопол 934П) кичик ўлчамли глобуллар туфайли тери орқали юқори ўтказувчанликка эга. Карбополни асос сифатида танланиши куйидаги хусусиятларнинг мавжудлиги билан боғлиқ: паст концентрацияли эритмалари юқори қовушқоқликка эга бўлиши, юқори биофаоллик ва дорининг узоқ муддат таъсирини таъминлаш қобилияти; ножўя ва токсик хусусиятларга эга эмаслиги, кўплаб доривор моддалар гуруҳлари билан мувофиқлиги ва бошқалар. Карбополнинг асос сифатида танланишининг яна бир сабаби унинг бошқа гел ҳосил қилувчи полимерларга нисбатан таннархининг арзонлигидир.

Карбопол муҳит рН га сезгир. Кўпгина дорилар таркибидаги органик кислоталар рН ни ўзгартириши ҳисобига карбополни суялтириши, унинг таркибий ва механик хусусиятларини ўзгартириши мумкин. Ушбу тадқиқотнинг муҳим вазифаларидан бири фаол компонентлар ва асоснинг мос келмаслигини бартараф этишдан иборат эди. Ушбу муаммони ҳал қилиш учун гел ҳосил қилувчи моддалар, эритувчилар, фаол моддалар ва ёрдамчи моддалар концентрацияси стабил, фармакологик жиҳатдан фаол дори олиш учун экспериментал тарзда оптималлаштирилган.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, антибактериал дори метронидазолни антисептик дори хлоргексидин ва иммуномодуловчи тимоптиннинг қўшилиши, ярани даволовчи ва иммуномодулатив фаоллиги юқори бўлган жуда самарали дори яратилишига олиб келган.

1-жадвалда фаол моддалар концентрацияси ва уларнинг динамик қовушқоқликка таъсири ҳақида маълумот берилган. Жадвалдан кўриниб

турибдики, препаратнинг бактерицид таъсири фаол моддалар концентрацияси хлоргексидин - 0,025, метронидазол концентрацияси - 0,25% бўлганда яққол намоён бўлади. Хлоргексидин ва метронидазолнинг концентрациясини ошириш гел структурасини ва барқарорлигини йўқолишига олиб келади.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, концентрацияси 0,5 - 1,5% оралиғида бўлган карбопол билан ишловчи гел яхши оқувчанлик ва қовушқоқликка эга. Агар концентрация 2% дан ошса, унда бирламчи бўлмаган сувли дисперсия олинади ва нейтраллашдан кейин зич гел ҳосил қилинади. Бунинг натижасида ҳосил бўлган гелда фаол модданинг бир текисда тақсимланмаслиги ва препаратни тубикдан чиқишининг қийинлашувига сабаб бўлади. Концентрацияси 0,5% гача бўлган карбопол гели мақбул реологик хусусиятларга эга.

1-жадвал

Динамик қовушқоқликка хлоргексидин ва метронидазол концентрациясининг таъсири

№	Хлоргексидин, %	Метронидазол, %	Динамик қовушқоқлик, Па С	Кузатилган эффект
1	0,01	0,1	4,5	Кучсиз бактерицид таъсир
2	0,02	0,2	4,3	Бактерицид таъсир
3	0,025	0,25	4,2	Яққол бактерицид таъсир, шакл барқарор, шаффоф
4	0,03	0,3	3,0	Гел шаклини йўқотган, тиниқ эмас
5	0,035	0,35	2,8	Гел шаклини йўқотган, тиниқ эмас
6	0,04	0,4	1,6	Гел оқувчан ва лойиқаланган

Тошкент тиббиёт академиясининг Микробиология кафедрасида «Тимогель» препаратининг патоген микроорганизмларга таъсирини *in vitro* шароитда «Таривид» антимикроб препарати билан таққосланган ҳолда ўрганилган. Тадқиқотлар натижасида тақдим этилган композициялар турли инфекцияли яраларда мавжуд бўладиган 10 патоген микробга қарши антимикроб фаоллик намоён қилиши исботланган.

Микробларнинг дори моддаларга сезгирлигини ўрганиб чиқадиган бўлсак, уларнинг энг яхшиси метронидазол ва хлоргексидин концентрацияси 0,25% ва 0,025% бўлган препарат бўлиб, улар йирингли яллиғланиш, ўткир ичак инфекциялари ва бошқа микоз турларини даволаш учун тавсия этилиши мумкин.

Жароҳатларнинг битиши ва куйишда репаратив жараёнларини тезлаштириш учун Тимоптин гел таркибига қўшилди. Тимоптиннинг гелга қўшиладиган оптимал концентрацияси экссудатив яллиғланиш моделига яллиғланишга қарши фаолликни синаш орқали экспериментал равишда танланган.

2-жадвал

Дори препаратларга нисбатан микроорганизмларнинг сезгирлиги

№	Микроорга- низмлар	Таривид	хлоргек. 0,0125 метронида зол 0,1	хлоргек. 0,025 метронида зол 0,25	хлоргек. 0,03 метронидазол 0,3	асос
1	Стафилококк	18,0±0,3	16,0±0,7	18,0±0,3	20,0±0,5	10,0±0,2
2	Стрептококк	20,0±0,5	6,0±0,4	17,0±0,2	18,0±0,1	6,0±0,1
3	Энтерококки	20,0±0,5	0	16,0±0,1	17,0±0,2	0
4	Псевдомонас	20,0±0,4	0	19,0±0,1	18,0±0,2	0
5	ЭширихийЛП	25,0±0,7	11,0±0,5	15,0±0,5	22,0±0,7	11,0±0,1
6	Эширихий ЛН	20,0±0,4	10,0±0,3	18,0±0,1	25,0±0,7	14,0±0,2
7	Протей	20,0±0,3	5,0±0,2	19,0±0,2	12,0±0,3	6,0±0,1
8	Моғор замбуруғи	5,0±0,01	6,0±0,3	10,0±0,4	8,0±0,5	5,0±0,1
9	p.Candida замбуруғи	5,0±0,01	8,0±0,2	14,0±0,2	14,0±0,1	0
10	Актиномицетлар	12,0±0,2	6,0±0,1	10,0±0,1	12,0±0,2	2,0±0,1

Ўткир экссудатив яллиғланиш моделида Тимоптиннинг гелга қўшилиши, каламушларда яллиғланиш тузалиш вақти асосга солиштириб ўрганилганда 2,5 – 4,5 марта қисқаришига олиб келди. Асос – бу фаол моддалар қўшилмаган, гелнинг ўзи.

3-жадвал

Гелларнинг таркибида тимоптин миқдorigа боғлиқ равишда антиэкссудатив фаоллиги 0,5% Преднизалон мази билан таққосланган холда ($M \pm m$; $n=5$)

Асос	Тимоптин мкг/ 10 г асос	Индукциядан 3 соатдан сўнг панжа ҳажми	Антиэкссудатив фаоллик, %	P
Назорат		70±6,0	-	-
Асос	-	39±3	42±3,6	< 0,01
Тимогель	100	14±1,0	86±6	< 0,01
Тимогель	10	8,6±0,3	88±7	< 0,01
Тимогель	1	17,0±1,2	76±6,2	< 0,01
Преднизалон		32±2,4*	56±5	< 0,01

$P^* < 0,01$ назоратга нисбатан

3-жадвалдан кўриниб турибдики, гелнинг 10 г миқдорига 10 мг Тимоптиннинг кўшилиши антиэкссудатив фаолликнинг юқори бўлишига олиб келган.

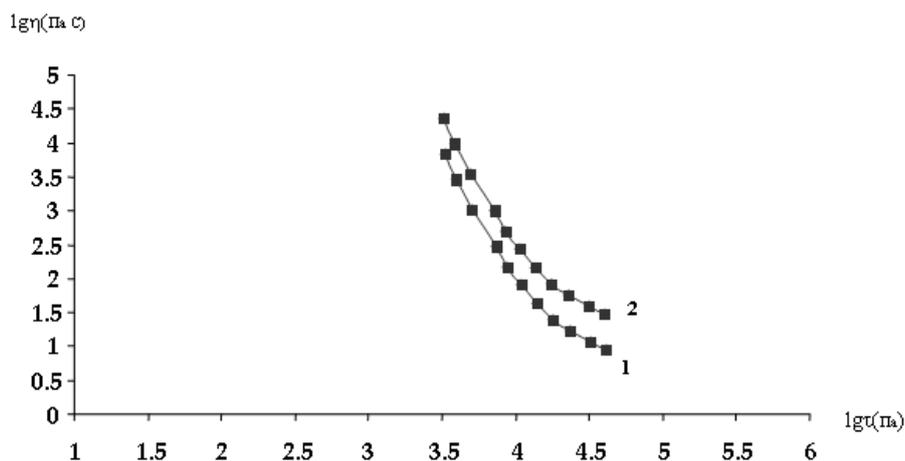
Юқорида санаб ўтилганларни ҳисобга олиб, гел таркибига 0,025% хлоргексидин, 0,25% метронидазол ва Тимоптин каби оптимал миқдордаги дорилар кўшилганда, уларнинг нисбати 100 г га 100 мг миқдорни ташкил қилди.

«Тимогель» гелининг реологик катталиклари Реотест-2 (Медингхем) ротацион визкозиметрида аниқланган. Ўлчовлар 25°C ҳароратда, қовушқоқликнинг кенг диапазонида, 2-280 Па*с силжишлар оралиғи 1,5 дан 1310 с⁻¹ гача бўлган силжиш оралиғида, айланиш тезлиги 5 / 13-243 мин⁻¹ тезликда ва ўлчов аниқлиги 3-4% орасида амалга оширилган.

Четга чиқиш кучланиши ва силжиш тезлигини ўлчаб, динамик қовушқоқлик (η) қуйидаги формуладан ёрдамида аниқланган:

$$\eta = \tau_2 / D_2 * 100\%$$

η - динамик қотишқоқлик (Па *с) τ_2 - четга чиқиш кучланиши (10⁻¹Па*с) D_2 – силжиш тезлиги (С⁻¹)

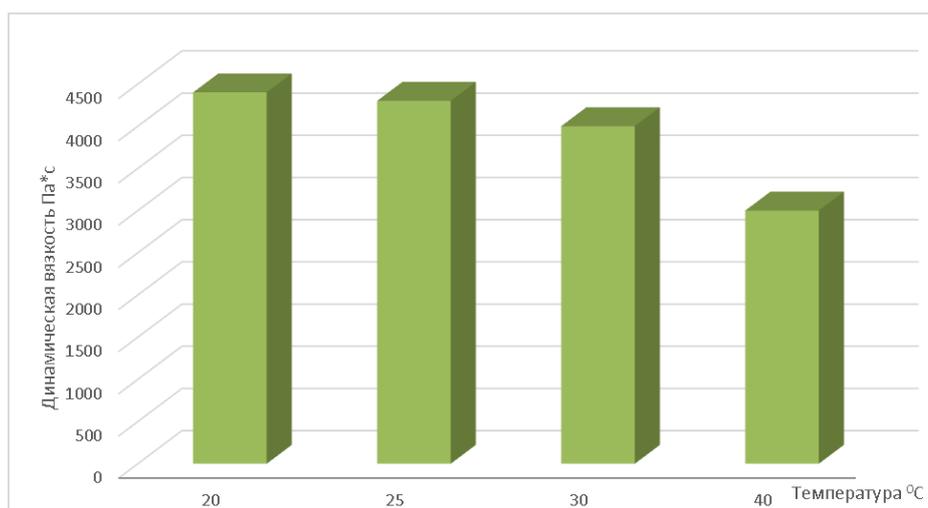


1-расм. Асос ва препарат динамик қовушқоқлигининг сурилиш кучланишига боғлиқлаги: 1. Тимогель 2. Асос

Юқоридаги 1-расмдан кўриниб турибдики, гелга хлоргексидин ва метронидазол кўшилиши препаратнинг қовушқоқлигига сезиларли даражада таъсир қилмаган.

Ҳароратни препаратнинг динамик қовушқоқлигига таъсири

Гел учун зарур бўлган сақлаш шароитларини олдиндан аниқлаш учун, диаграммада келтирилган 20°C, 25°C, 30°C ва 40°C ҳароратда «Тимогель» препарати устида кўшимча реологик тадқиқотлар ўтказилган. Ҳароратнинг ошиши билан препаратнинг қовушқоқлиги пасайган. Гел таркибида интеркомпонентларнинг ўзаро боғлари ва коагуляцияси ҳосил қилишда иштирок этувчи боғларнинг узилишига олиб келган.



2-расм. Динамик қовушқоқликни ҳароратга боғлиқлиги

Юқоридаги тажриба асосида ҳарорат омили гелнинг структуравий ва механик хусусиятларига таъсир қилганлиги кузатилди. Ҳароратни 5 даражага кўтариш намуналарнинг динамик қовушқоқлигини 1,5 баробар қисқартирган. Шунга мос равишда, гелни сақлаш учун тавсия этилган ҳарорат 25-30°C юқори бўлмаган ораликда бўлиши керак.

Препаратни тайёрлашдан 3 ойдан сўнг ва ҳар 6 ойда 25-30°C гача бўлган ҳароратда микробиологик тозаликни аниқлаш натижалари 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвал

Намуналарнинг сақланиш мобайнида микробиологик тозаллигини аниқлаш

Сақлаш вақти, ой	Аэроб бактерия ва замбуруғларнинг умумий миқдори (суммарно) 1 г. да (норма: 100 гача)	Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa оилаларига мансуб бактериялар (норма: йўқ)
3	йўқ	йўқ
6	йўқ	йўқ
12	йўқ	йўқ
18	йўқ	йўқ
24	йўқ	йўқ
30	йўқ	йўқ

Натижаларга кўра, гел 30 ой давомида микробиал инфосланишга мойил эмаслиги исботланган.

Тажриба сифатида олинган асос – гел пластик, сақлашга чидамли, барқарорликка эга ва қуруқ қолдиқ миқдори жуда камлиги кузатилган. Олинган гелларнинг муҳим афзаллиги узоқ вақт давомида, ҳатто 40°C гача

бўлган юқори ҳароратларда, шунингдек, музлаш-эриш жараёнларига барқарорлиги билан изоҳланган.

Гидрогел композицияларининг термостабиллиги ўрганилган. Термостатик стабиллашни термостатлаш усули билан ўрганиш. Гел таркиби 60°C да 6 соат термостатда сақланган. Шу билан бир қаторда, гел 14-12°C да музлатилган, аста-секин музлатилган шиша идишга жойлаштирилган. Иккала ҳолатда ҳам синерез, пептизация ёки рангсизланиш ва ҳиднинг ўзгариши каби ҳодисалар кузатилмади. Ўрганилган гелларнинг рН қиймати 6.0-7.0 ташкил этди.

5-жадвал

«Тимогель» препаратининг антиэкссудатив фаоллигини аналогларига солиштирилганидаги нисбати

Моделлар	Тестлар	Тимогель	Левомиколь
Каррагенинли шамоллаш	Антиэкссудатив фаоллиги, % (контроль-29%)	84	60
Каламуш ва қуёнлардаги сунъий яралар	Ярани тозаланиш вақтининг қисқариши, кун (контролга нисбатан)	4	7
	Яранинг битиш вақтининг қисқариши, кун (контролга нисбатан)	3	4-7
	7 кун мобайнида яранинг битиш тезлиги, % (контроль-29%)	90-81	65
Термик куйги	Ярани тозаланиш вақтининг қисқариши, кун (контролга нисбатан)	5	2
	Яранинг битиш вақтининг қисқариши, кун (контролга нисбатан)	8	3
	7 кун мобайнида яранинг битиш тезлиги, % (контроль-29%)	76	47
Ультрабинафша эритема	Ярани тозаланиш вақтининг қисқариши, кун (контролга нисбатан)	6	3
	Яранинг битиш вақтининг қисқариши, кун (контролга нисбатан)	13	10
	7 кун мобайнида яранинг битиш тезлиги, % (контроль-29%)	92	85

* $P < 0,01$ контролга нисбатан

«Тимогель» препаратининг биологик фаоллиги ўрганилди. 5-жадвалдан кўринадики, «Тимогель» препарати Левомикол препарати билан таққосланганда, «Тимогель» препарати ўзига хос юқори фаоллигини кўрсатган.

6-жадвал

Тимогель препаратининг асосий кўрсаткичлари

Кўрсаткич номи	Кўрсаткич
1. Ташқи кўриниши	Желесимон масса, рангсиз
2. Ҳиди	Ҳидсиз
3. рН	5,5-6,5
4. Қуруқ қолдик масса улуши, %	2,4-2,5
5. Ранги	Шаффоф
6. Эрувчанлиги	Сувда эрийди, гексан, ацетонда ёмон эрийди, спирт билан чекланган миқдорда аралашади
7. Сақланиш муддати	24 ой мобайнида барқарор
8. Оксидланиш	Очиқ ҳавода оксидланмайди, гидролизланмайди ва полимерланмайди
9. Динамик ковушқоқлиги Па.с	4,0-4,5
10. Зарралар ўлчами	100 мкмдан ортмайди

Иزلанишлар натижаси шуни кўрсатди:

1. Консистенция – меъёрий. Гел горизонтал ва қия (қиялик бурчаги 90°С) сиртга суртилганда унинг оқиши кузатилмаган. Консистенция чет эл аналоглари билан бир хил.

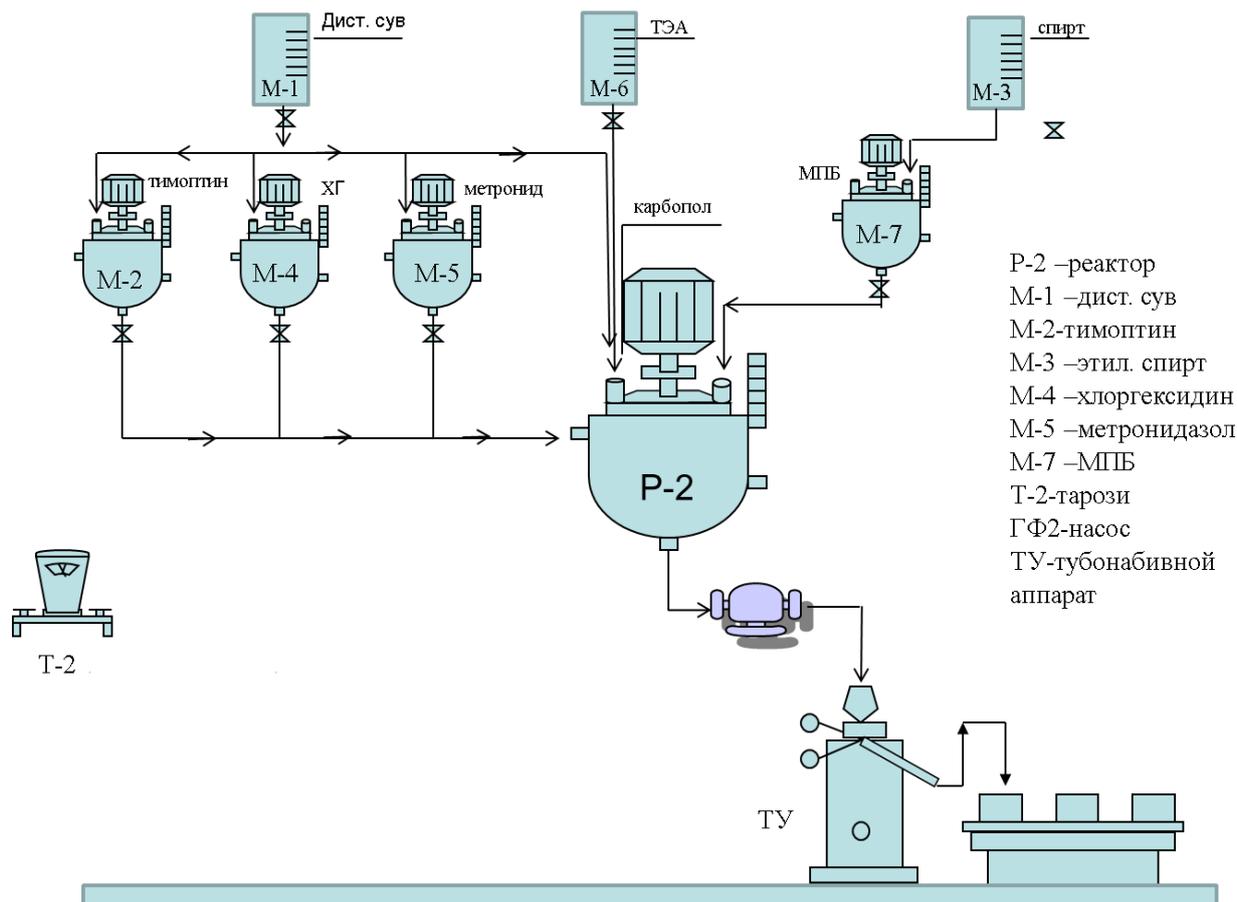
2. Сақлаш шартлари. Гелни ёпиқ қадоқда 25°С-30°С сақланганда ҳеч қандай ўзгариши кузатилмади. Консистенцияси, гомогенлиги, донадорлик ўзгариши кузатилмаган.

3. Гелнинг микроорганизмлар мажудлигига текширилганда натижалар салбий натижа берди. Гел озуқа муҳитига экилганда микробларнинг ўсиши кузатилмаган. Ушбу натижалар турли сақланиш муддатига эга геллар текширилганда ҳам кузатилган.

4. Гелда кам миқдорда қуруқ қолдик мавжуд, қоғозда, терида, кийимда мойсимон доғлар қолдирмайди.

Олиб борилган тадқиқотлар натижасида «Тимогель» препаратини ишлаб чиқариш апаратура схемаси яратилган.

Тимогел препаратини ишлаб чиқариш аппаратура схемаси



Диссертациянинг «Ультратовуш ташхиси учун контакт муҳит «Полижель Ультра» гелини ишлаб чиқиш технологиясини яратиш» деб номланган тўртинчи бобда ультратовуш ташхиси учун контакт муҳит «Полижель Ультра» гелини олиш бўйича изланиш натижалари келтирилган.

Тадқиқот натижасида шаффоф, шакли барқарор, куруқ қолдиқ миқдорининг камлиги ва $4,5 \text{ Па} \cdot \text{с}$ динамик қовушқоқликка эга бўлганлиги боис карбопол асосида олинган гел танланган.

Анъанавий контакт суюқликлар: сув ёки мойдан фойдаланиш қатор қийинчиликлар билан чекланган. Жумладан, биринчи навбатда қовушқоқлигининг кичиклиги, доғ қолдириши ва бошқалар.

Бу камчиликлар полимерлар асосида олинган гелларда кузатилмайди. Полимер геллар шакли барқарор, учувчан эмас, яхши сурилади. Шунинг учун бундай геллар тиббий ташхисда контакт муҳити сифатида қўллаш учун мақбул ҳисобланади. Шунингдек, структураланган муҳитдан структураланмаган муҳитга нисбатан 6-8 марта ультратовушни яхши ўтказди ва структураланган деярли бир хил товуш ўтказувчанликка эга: тана $C=1550 \text{ м/с}$, муҳит $C=1603 \text{ м/с}$.

Карбопол асосида олинган гелнинг кантакт муҳит сифатида қўллаш ҳақида фикр юритиш учун унинг акустик хусусиятларини, аввало ютиш коэффиценти ва товуш тезлигини билишимиз лозим. Шунинг учун карбопол асосида тайёрланган контакт гелнинг акустик хусусиятларини чет элда ишлаб чиқарилган контакт гелларнинг хусусиятлари билан таққосланган.

Ультратовуш ташхиси учун контакт муҳитлар юқори даражада акустик тўлқинларни тарқатиши C (м/с) ва товушни кам ютиш коэффицентига α (см^{-1}) эга бўлиши лозим. Шунинг учун контакт муҳитлар тадқиқотида c/α катталиқ ҳисобланади ва бу катталиқ қачалиқ юқори бўлса контакт муҳитининг товуш ўтказувчанлик хусусияти шунчалиқ яхши бўлади.

Олинган контакт гелларнинг товуш ўтказувчанлик хусусиятлари резонанс хоссасига асосланган акустик интерферометр қурилмасида ўрганилди. Бунда товуш тезлиги C ва унинг ютилиш коэффиценти 36°C ҳароратда 1,5 – 7 МГц оралигидаги частотада ўлчанган.

Маълумки, бундай системаларда, айниқса юқори қовушоқ эритмаларда эриган ҳаво ноаниқ натижалар олинишига сабаб бўлган. Шунинг учун текширувлардан олдин суюқликлар юқори вакуумлаш орқали эриган ҳаводан тозаланган.

7-жадвал

Полижель Ультра гели ва аналогларининг товуш ўтказувчанлик хусусиятлари

Гел композициялар	Частоты (МГц)				
	1,5	2,2	4,1	4,8	7,4
	c/α қийматлари ($\text{м}^2/\text{с}$)* 10^7				
0,6% р-р Na-КМЦ	5,613	2,382	0,827	0,604	0,285
1,6% Na-КМЦ эр-си ва сув:глицерин 1:1 аралашмаси	5,852	2,633	0,987	0,658	0,263
Полижель Ультра(карбопол)	13,910	8,536	2,468	1,663	0,612
Полижель (КМЦ)	6,432	2,907	2,510	1,721	0,362
Соногель (Германия)	13,930	8,620	0,893	0,734	0,618
Аквасоник(США)	10,920	6,71	1,683	1,56	0,412

Юқоридаги 7-жадвалда карбопол асосида олинган гелларнинг карбоксиметилцеллюлоза асосида олинган гел «Полижель» ҳамда «Соногель» (Германия), «Аквасоник» (США) билан таққосланган ҳолда ультратовуш ўтказувчанлиги келтирилган.

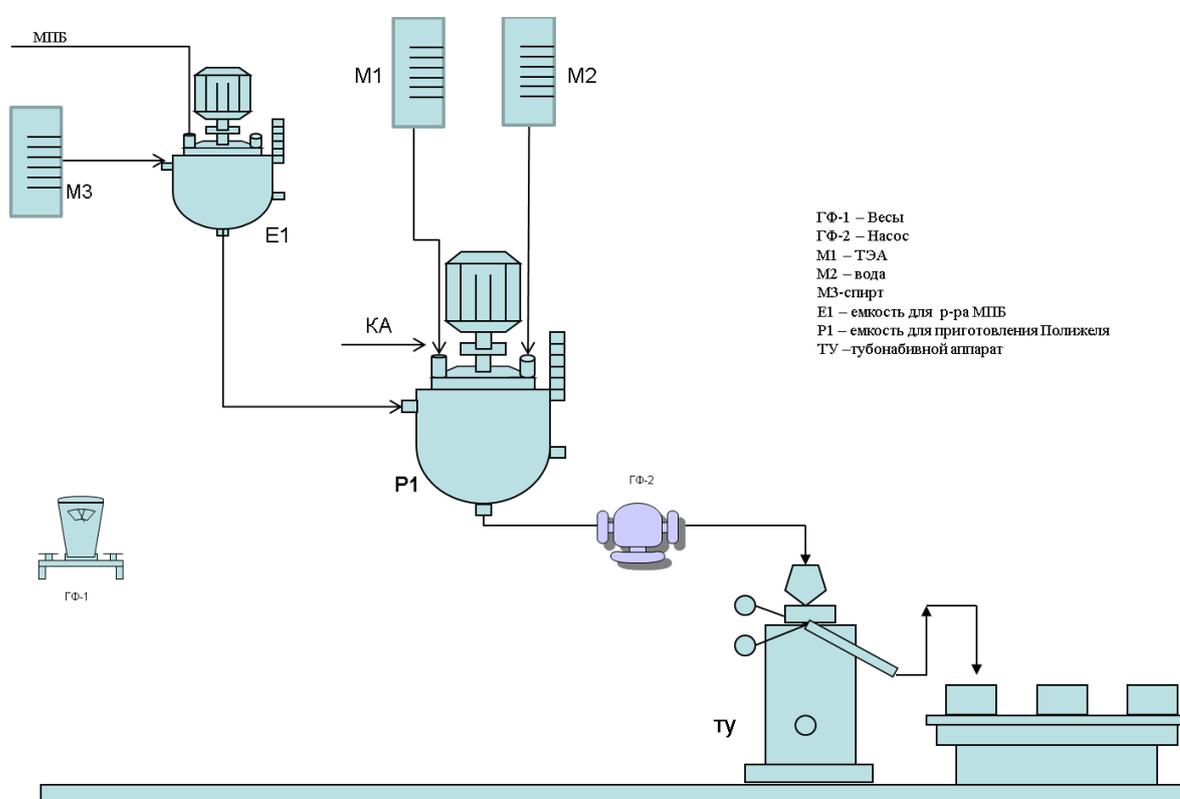
«Полижель Ультра» гелининг турли частоталардаги товуш ўтказувчанлиги c/α кузатилган.

7-жадвалда ҳам карбопол асосида олинган гелларнинг учун с/α юқори қийматга эгаллиги ҳамда «Соногель» (Германия) билан бир хил, лекин бошқа оддий структураланмаган геллардан юқори эканлиги кўриниб турибди.

Мазкур системаларда сув миқдорининг ортиши билан уларнинг акустик хусусиятлари яхшиланиб боради. «Полижель Ультра» таркибида сувнинг миқдори 98%, шунинг учун у с/α юқори қийматга эга. Шундай қилиб, тадқиқотлар биз томонимиздан олинган ультратовуш ташхиси учун контакт муҳити «Полижель Ультра» гели ўзининг хусусиятлари ва эксплуатацион кўрсаткичлари бўйича чет эл аналогларидан қолишмаслигини кўрсатган.

Ультратовуш ташхиси учун контакт муҳити «Полижель Ультра» гели ишлаб чиқариш технологияси яратилган.

Полижель Ультра гелини ишлаб чиқаришнинг қурилма схемаси



«Torimed Pharm» МЧЖ корхонасида «Полижель Ультра» препаратларини саноат ишлаб чиқариш линияси йўлга қўйилган. «Полижель Ультра» препаратининг ҳажми 300 кг дан бўлган 3 та саноат партияси ишлаб чиқарилган.

Хулосалар

1. Юмшоқ дори воситасини олиш учун гелли асос ишлаб чиқилди. Олинган гелли асос юмшоқ дори воситалари учун қўйиладиган барча талабларга жавоб бериши аниқланди. Гелли асос сифатида синтетик полимер карбопол танланди.

2. Илк бор гел асосида яра битказувчи, тўқималарни тикловчи «Тимогель» дори воситаси яратилди. Гел таркибига антибактериал, антисептик ва иммуномодуловчи препаратлар қўшиш орқали комбинирланган хусусиятга эга препарат олиш тавсия этилди.

3. «Тимогель» дори воситаси таркибидаги асосий таъсир этувчи моддаларнинг сифат ва миқдорий таҳлил қилиш усуллари ишлаб чиқилиб, технологик жараён босқичларини назорат қилиш ва стандартлаш учун тавсия этилди.

4. «Тимогель» дори воситасининг фармакологик фаоллиги ўрганилди ва унинг юқори самарали яра битказувчи, ялиғланиш ва тўқима тикловчи таъсирга эга эканлиги аниқланди. Тўқималарнинг репаратив жараёнларини фаоллаштириш ва жароҳатнинг битиш вақтини қисқартириш учун дори воситаси таркибига Тимоптин – иммуномодуляторини киритиш тавсия этилди.

5. Гелли асосдан «Полижель Ультра» дори воситасини олиш технологияси ишлаб чиқилди. Гелнинг физик-кимёвий, акустик ва реологик хоссаларини ўрганилиши натижасида унинг эксплуатацион хусусиятлари жиҳатидан чет эл аналоглари Соногель (Германия) ва Аквасоник (США) даражасидалиги кузатилди. «Полижель Ультра» препаратини ультратовуш ташхиси учун контакт восита сифатида қўллаш учун тавсия этилди.

6. Олинган натижалар асосида «Torimed Pharm» МЧЖ корхонасида «Тимогель» ва «Полижель Ультра» дори воситаларини ишлаб чиқариш линияси ташкил этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИООРГАНИЧЕСКОЙ
ХИМИИ, НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА,
ИНСТИТУТЕ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ДЖУРАБАЕВ ДЖАЛОЛ ТУРГУНБАЕВИЧ

**ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕЛЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА
ОСНОВЕ ГИДРОФИЛЬНЫХ ПОЛИМЕРОВ И РАЗРАБОТКА
РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ПРЕПАРАТА «ТИМОГЕЛЬ» И
КОНТАКТНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ
ДИАГНОСТИКИ «ПОЛИЖЕЛЬ УЛЬТРА»**

02.00.10 - Биоорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО ТЕХНИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.1.PhD/T543

Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.biochem.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Тураев Аббасхан Сабирханович
доктор химических наук, академик

Официальные оппоненты:

Рахмонбердиев Гаппар Рахмонбердиевич
доктор химических наук, профессор

Садиков Алимджан Заирович
доктор технических наук

Ведущая организация:

Узбекский научно-исследовательский институт химии и фармацевтики

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 года в __ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 при Институте биоорганической химии, Национальном университете Узбекистана, Институте химии растительных веществ Узбекистана (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (зарегистрировано под № ____). (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: asrarov54@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан: «__» _____ 2018 г.
(реестр протокола рассылки № «__» от _____ 2018 г).

Ш.И.Салихов

Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.б.н., академик

М.И.Асраров

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.б.н., профессор

А.А.Ахунов

Председатель Научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в мире проводятся многочисленные исследования по разработке мягких лекарственных форм наружного действия. Наружный способ применения мягких лекарственных форм позволяет обеспечить максимальную концентрацию лекарственных веществ непосредственно в очаге поражения. Поэтому одной из важнейших задач фармацевтической промышленности является внедрение в медицинскую практику производства мягких лекарственных форм и дальнейшее усовершенствование существующих технологий на основе научного подхода.

На сегодняшний день одной из важных задач современной медицины является получение комбинированных гелевых композиций с заранее заданными физико-химическими и фармацевтическими свойствами. Несмотря на большое разнообразие гелевых композиций, они не всегда бывают эффективными и не удовлетворяют медиков, что указывает на актуальность данной проблемы. В связи с этим, проводятся исследования по разработке эффективных лечебных средств, обладающих комплексом терапевтического действия и созданию на их основе эффективных ранозаживляющих препаратов.

В нашей стране были приняты широкие меры по обеспечению населения страны дешевыми и высококачественными лекарствами, полученными из местного растительного сырья и внедрение в производство импортозамещающих препаратов. В 4-м направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важнейшие задачи по развитию «фармацевтической промышленности и улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений дешевыми, качественными лекарственными препаратами и медицинскими изделиями»². В связи с этим одной из важнейших проблем является удовлетворение потребности населения дешевой фармацевтической продукцией путем создания новых лекарственных средств из местного сырья, не уступающих по активности зарубежным аналогам.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3532 от 14 февраля 2018 г «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» и Указе Президента № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистана в 2017 - 2021 годах», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

² Указе Президента № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистана в 2017 – 2021 годах»

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Зарубежными учеными исследовались процессы студнеобразования полимеров, разработаны технологии получения лекарственных препаратов на гелевой основе и исследована их биологическая активность. Исследования в данном направлении активно развивались зарубежными учеными – J.D Anhrage (США), Brendan Casey (University of Maryland США) Zhen Tong, Xinxing Liu (Китай), A.A.Veis, B.Maier (Германия), G. Harrington, U. Donneli.

В странах СНГ методы получения и закономерности процессов гелеобразования растворов природных и синтетических полимеров составляли предмет многочисленных исследований в частности, П.И. Зубовым и З.Н. Журкиной изучено строение студней, зависимость деформации студней от температуры, получение глобулярной желатины, В.А.Каргиным, С.П. Папковым, П.А.Ребиндером разработан новый метод прямого наблюдения структуры растворов полимеров в электронном микроскопе.

В нашей стране, в Институте биоорганической химии проводились исследования студнеобразования карбоксиметилцеллюлозы и разработана контактная среда на ее основе для ультразвуковой диагностики (академики А.С. Тураев, С.Ш. Рашидова, А.Т. Джалилов и другие). До настоящего времени в Узбекистане не разрабатывались ранозаживляющие и противоожоговые средства на гелевой основе.

Научным исследованиям по разработке технологии ранозаживляющих, противоожоговых препаратов и контактных сред для ультразвуковой диагностики, посвящены немногочисленные научно-исследовательские работы.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами исследовательского учреждения, где выполнена работа. Диссертационное исследование выполнено в рамках фундаментального проекта Ф-3.4 «Исследование химических аспектов создания сетчатых макромолекулярных систем на основе целлюлозы и ее производных для применения в медицине, биологии и сельском хозяйстве» (2003-2005 гг.), прикладных проектов № А-10-085 «Ранозаживляющая гелевая повязка – Биометрохлоротим» (2006-2008 гг.), ФА-А-12-Т164 на тему: «Разработка препаратов коллагена для восполнения дефицита мягких тканей и ранозаживляющего геля Биометрохлоротим» (2009-2011 гг.).

Целью исследования является разработка технологии производства оригинального комбинированного лекарственного препарата «Тимогель», обладающего ранозаживляющей и тканерегенерирующей активностью, а

также, контактной среды для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра», на основе макромолекулярной акриловой гидрогелевой системы.

Задачи исследования заключаются в следующем:

выбор состава и разработка технологии получения препарата «Тимогель», обладающего ранозаживляющей и тканерегенерирующей активностью, а также, контактной среды для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра»;

изучить фармакологическую активность препарата «Тимогель» и геля «Полижель Ультра»;

исследовать физико-химические и реологические свойства препарата «Тимогель» и геля «Полижель Ультра»;

разработать методы стандартизации препарата «Тимогель» и геля «Полижель Ультра»;

разработать нормативные документы на препарат «Тимогель» и на гель «Полижель Ультра»;

внедрение ранозаживляющего препарата «Тимогель» и геля для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра» в производство.

Объектами исследования является редкосшитый акриловый полимер РАП под торговым названием карбопол Ультрез 21.

Предметом исследования является разработка технологии получения препарата «Тимогель» и геля «Полижель Ультра», исследование их физико-химических, реологических свойств и стандартизация.

Методы исследования. В исследованиях использовали физико-химические, реологические методы анализа и методы фармако-токсикологических исследований в *in vitro* и *in vivo* условиях. Стандартизация разработанных препаратов осуществлена с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Определение значения рН геля осуществляли с помощью ионометра универсального Sartorius professional Meter PP 20.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в следующем:

доказана потенциальная возможность создания на гидрогелевой макромолекулярной основе (карбопола), оригинального лекарственного препарата «Тимогель», содержащего антисептический препарат-хлоргексидин, антибактериальный-метронидазол и иммуномодулирующий - Тимоптин, обладающего ранозаживляющей и тканерегенерирующей активностями;

установлены ранозаживляющая и иммуномодулирующая активности препарата «Тимогель», доказано, что добавление в гелевую основу Тимоптина, приводит к ускорению заживления ран и ожогов;

установлена взаимосвязь нейтрализующего агента, антисептика и антибактериальных препаратов на динамическую вязкость, доказано, что

увеличение концентрации антисептического препарата приводит к потере формоустойчивости, за счет разрушения макромолекулярных связей в геле;

установлено, что препарат «Тимогель» обладает дерматотропной активностью и его можно применять для лечения дерматологических заболеваний кожи.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

разработана промышленная технология производства ранозаживляющего препарата Тимогель и смонтирована технологическая линия на ООО «Torimed Pharm», выпущена опытная партия;

разработана промышленная технология геля для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра» и смонтирована технологическая линия на ООО «Torimed Pharm», выпущена промышленная партия в количестве 1 тонны.

Достоверность результатов исследования. Достоверность разработанных технологий доказана при серийном производстве геля для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра» на смонтированной технологической установке Института биоорганической химии, качество препарата «Тимогель» проверено и подтверждено четырьмя клиническими испытаниями в ведущих клиниках г. Ташкента и при утверждении нормативно-технической документации в ГУП «Государственного центра экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» при Минздрав РУз.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость работы заключается в комплексном обосновании оригинального состава и технологической схемы производства ранозаживляющего препарата «Тимогель» и геля для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра» в условиях фармацевтического предприятия. Результаты диссертационной работы направлены на развитие учебных и научно-исследовательских работ в области биотехнологии и фармацевтики.

Практическая значимость результатов заключается в том, что разработаны и внедрены в медицинскую практику новые препараты для лечения ран и ожогов и контактная среда для ультразвуковой диагностики. Создание данных импортзамещающих препаратов, способствует выполнению программ по локализации лекарственных средств в Республике.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по разработке технологии ранозаживляющего препарата и геля для ультразвуковой диагностики:

получено разрешение от «Главного управления контроля качества лекарственных средств и медицинской техники» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан на применение в медицинской практике (№05-11, шаходатнома), зарегистрирована (№DV/M/01574/06/17) и утверждена временная фармакопейная статья препарата (ВФС 42 Уз - 488 – 2011). Результаты дали возможность получить эффективный местный препарат с тканерегенерирующей, ранозаживляющей активностями;

разработан Промышленный регламент на гель «Полижелъ Ультра» (ПР 42 Уз - 03873-939386-2010) и зарегистрирован в агентстве «Ўзстандарт» (O'zDSt 2793:2013). Результаты дали возможность промышленного производства геля «Полижелъ Ульта» и обеспечение потребности Республики в контактных средах для ультразвуковой диагностики;

получено разрешение «Главного управления контроля качества лекарственных средств и медицинской техники» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан на производства препаратов «Полижелъ Ультра» и «Тимогель» (ТВ/М/0086/09/16-сон гувоҳнома). Результаты дали возможность производить препараты «Полижелъ Ультра» и «Тимогель» на предприятии ООО «Torimed Farm».

Апробация результатов работы. Результаты исследования изложены в виде докладов и прошли апробацию на 8 международных и 10 республиканских научно-практических конференциях, а также отчетах прикладных и инновационных проектов.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ. Из них 5 научных статей, в том числе 2 в зарубежных и 3 в республиканских научных журналах, рекомендованные Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, получен 1 патент, утверждены 1 ВФС и 1 промышленный регламент.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 125 листов.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, цель и задачи исследования, охарактеризованы объект и предмет исследования, показано соответствие исследования направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость результатов, приведены внедрение результатов исследования в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Общие представления о гелеобразовании гидрофильных полимеров**» проведен подробный обзор научных исследований по теме диссертации и степени изученности проблемы. Обзор литературы посвящен изучению процессов структурирования и получению студней из водных растворов полимеров, приведена технология приготовления гелей и оборудования, приведены примеры практического использования студнеобразных систем.

Во второй главе диссертации **«Физико-химические методы исследования и стандартизация препарата Тимогель»** приведены этапы проведения исследований, использованные материалы и методы, в частности, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, реологические методы исследования на приборе «Реотест-2», методы определения фармакотоксикологических свойств опытных образцов препаратов.

В третьей главе диссертации **«Разработка технологии получения препарата Тимогель»** представлены результаты исследования по разработке состава и технологии ранозаживляющего препарата «Тимогель» и его биологические свойства. Как известно, кожа является естественным барьером, препятствующим проникновению экзогенных субстанций. Для быстрого проникновения лекарственных веществ в тело, разработана гидрофильная основа с включением в нее активных компонентов, способствующих быстрому проникновению лекарственных веществ в кожу и высокой скорости заживления.

В качестве основы для мягкой лекарственной формы выбран карбопол синтетический редко-сшитый полимер полиакриловой кислоты. Полимеры этого класса (Карбопол U-Ю, Карбопол 934Р) обладают более высокой проницаемостью в кожу за счёт меньших размеров глобул. Выбор карбопола обусловлен также и наличием следующих свойств: высокой вязкостью при достаточно низких концентрациях, способностью обеспечить высокую биодоступность и пролонгирующий эффект; отсутствием раздражающих и токсических свойств, совместимостью со многими группами лекарственных веществ и др. Определенное значение имеет и низкая стоимость редкосшитых акриловых полимеров в сравнении с другими гелеобразователями.

Карбопол чувствителен к величине рН. Многие лекарственные препараты способны изменять рН среды за счет содержания органических кислот, разжижая карбопол, меняя его структурно-механические свойства. Одной из важных задач данного исследования было преодоление несовместимости активных компонентов и основы. Для решения этой задачи экспериментальным путем подобраны концентрации гелеобразователя, растворителей, активных компонентов и вспомогательных веществ, для получения стабильного, фармакологически активного препарата.

Исследования показали, что добавление в гелевую среду антибактериального препарата метронидазол, антисептического препарата хлоргексидин и иммуномодулирующего препарата Тимоптин приводит к получению высокоэффективного препарата с ранозаживляющей и иммуномодулирующей активностями.

В таблице 1 приведены данные по выбору концентраций активных компонентов и их влияние на динамическую вязкость препарата.

Как видно из таблицы 1 ярко выраженное бактерицидное действие и хорошую формоустойчивость, активные компоненты проявляют в концентрации Хлоргексидин – 0,025, а метронидазола – 0,25%. Увеличение концентрации хлоргексидина и метронидазола приводит к потере формоустойчивости и стабильности гелевой композиции.

Исследования показали, что гель с концентрацией карбопола в интервале 0,5-1,5% обладает хорошей текучестью и вязкостью. Если концентрация превышает 2% сначала получается неоднородная водная дисперсия, после нейтрализации – плотный гель. Это служит причиной неравномерного распределения действующего вещества в полученном геле и трудностям при выдавливании препарата из тубы. Гель карбопола с концентрацией 0,5% имеет оптимальные реологические свойства.

Таблица 1

Влияние концентрации хлоргексидина и метронидазола на динамическую вязкость

№	Хлоргексидин	Метронидазол	Динамическая вязкость Па с	Наблюдаемый эффект
1	0,01	0,1	4,5	Слабое бактер. действие
2	0,02	0,2	4,3	Проявляет бактериц. действие
3	0,025	0,25	4,2	Ярко выраженное. бактерицидное действие, формоуст., прозрачный
4	0,03	0,3	4,0	Гель разжижается
5	0,035	0,35	3,8	Гель мутнеет, течет
6	0,04	0,4	2,8	Гель мутный, течет

На кафедре микробиологии Ташкентской медицинской академии проведены испытания чувствительности патогенных микробов в условиях *in vitro* к образцам «Тимогель» с различным содержанием антисептика и антибактериального препарата в сравнении с антимикробным препаратом Таривид. Результаты испытания показали, что представленные композиции проявляют антимикробную активность по отношению к 10 патогенным микробам, которые возможно имеет место в любых инфицированных ранах.

На основании проведенных исследований по изучению чувствительности микробов к лекарственным препаратам можно с высокой степенью достоверности утверждать, что лучшим из них оказался препарат с концентрацией метронидазола и хлоргексидина 0,25% и 0,025%, который

можно рекомендовать для лечения гнойно-воспалительных ран и отдельных видов микозов.

С целью ускорения репаративных процессов заживления ран и ожогов в гелевую композицию был добавлен Тимоптин. Оптимальная концентрация Тимоптина в геле была подобрана экспериментально, путем проверки противовоспалительной активности на модели острого экссудативного воспаления.

Таблица 2

Чувствительность микроорганизмов к лекарственным препаратам

№	Группы микробов	Таривид	хлоргек. 0,0125 метронидазол 0,1	хлоргек. 0,025 метронидазол 0,25	хлоргек. 0,03 метронидазол 0,3	Основа
1	Стафилококк	18,0±0,3	16,0±0,7	18,0±0,3	20,0±0,5	10,0±0,2
2	Стрептококки	20,0±0,5	6,0±0,4	17,0±0,2	18,0±0,1	6,0±0,1
3	Энтерококки	20,0±0,5	0	16,0±0,1	17,0±0,2	0
4	Псевдомонас	20,0±0,4	0	19,0±0,1	18,0±0,2	0
5	ЭширихийЛП	25,0±0,7	11,0±0,5	15,0±0,5	22,0±0,7	11,0±0,1
6	Эширихий ЛН	20,0±0,4	10,0±0,3	18,0±0,1	25,0±0,7	14,0±0,2
7	Протей	20,0±0,3	5,0±0,2	19,0±0,2	12,0±0,3	6,0±0,1
8	Плесневые грибы	5,0±0,01	6,0±0,3	10,0±0,4	8,0±0,5	5,0±0,1
9	грибы р.Candida	5,0±0,01	8,0±0,2	14,0±0,2	14,0±0,1	0
10	Актиноми-цеты	12,0±0,2	6,0±0,1	10,0±0,1	12,0±0,2	2,0±0,1

Примечание: единицы приведены в мм зоны задержки роста микробов.

Таблица 3

Зависимость антиэкссудативной активности гелей от содержания в нем Тимоптина в сравнении с 0,5% мазью Преднизалон (M±m; n=5)

Основа	Тимоптин мкг/ 10 г основы	Объем лапки через 3 часа после индукции	Антиэкссудативная активность, %	P
Контроль		70±6,0	-	-
Основа	-	39±3	42±3,6	< 0,01
Тимогель	100	14±1,0	86±6	< 0,01
Тимогель	10	8,6±0,3	88±7	< 0,01
Тимогель	1	17,0±1,2	76±6,2	< 0,01
Преднизалон		32±2,4*	56±5	< 0,01

P < 0,01 по отношению к контролю*

На модели острого экссудативного воспаления показано, что добавление в гель Тимоптина приводит к уменьшению отека у крыс в 2,5-4,5 раза по

отношению к основе. Основа-это гель без добавления Тимоптина и активных компонентов.

Из таблицы 3 видно, что добавление в гель Тимоптина в количестве 10 мкг Тимоптина на 10 г геля проявляется высокая антиэкссудативная активность.

С учетом вышеизложенного в гель добавлено оптимальное количество лекарственных препаратов: 0,025% хлоргексидина, 0,25% метронидазола и Тимоптина 100 мкг на 100 г.

Реологические зависимости геля Тимогель сняты на ротационном вискозиметре марки Реотест-2, фирма (Медингем). Измерения велись при температуре 25°C в широком интервале вязкости, области напряжения сдвига 2-280 Па*с, область скоростей сдвига 1,5 до 1310 с⁻¹, число оборотов 5/13 - 243 мин⁻¹ и точности измерения 3-4%.

По измерениям сдвигающего напряжения и скорости сдвига вычисляют динамическую вязкость (η) по следующей формуле:

$$\eta = \tau_2 / D_2 * 100\%$$

где: η - динамическая вязкость (Па*с) τ_2 - сдвигающее напряжение (10⁻¹Па*с) D_2 - скорость сдвига (С⁻¹)

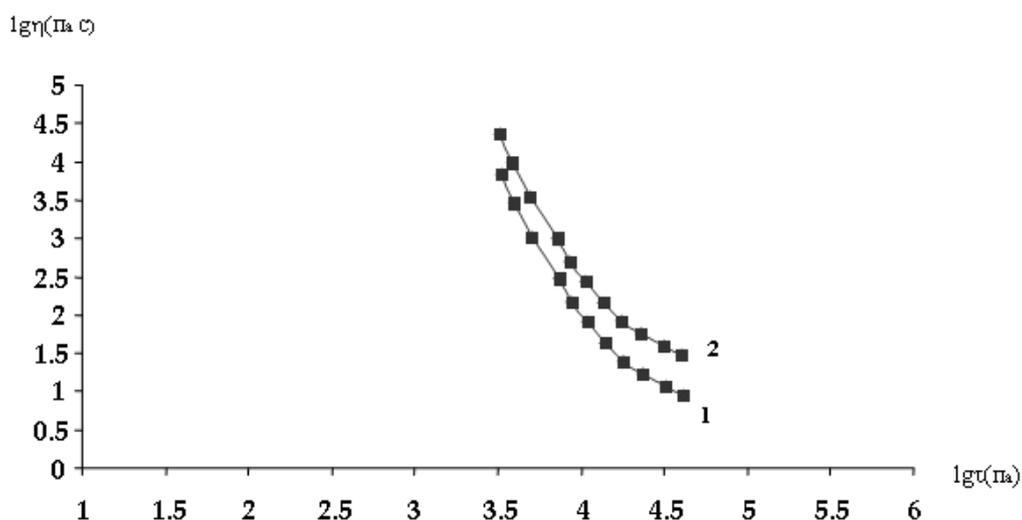


Рис.1 Зависимость динамической вязкости препарата Тимогель и его основы от напряжения сдвига: 1. Тимогель 2. Основа

Как видно из рисунка 1, добавление в гель хлоргексидина и метронидазола незначительно влияет на вязкость препарата.

Влияние температуры на динамическую вязкость препарата

Для предварительного определения требуемых условий хранения «Тимогель» проведены дополнительные реологические исследования при температурах 20°C, 25°C, 30°C , 40°C представленные на диаграмме.

При увеличении скорости сдвига и температуры вязкость препарата снижается. В структуре геля происходят процессы разрыва межкомпонентных конденсационных и коагуляционных видов связей.

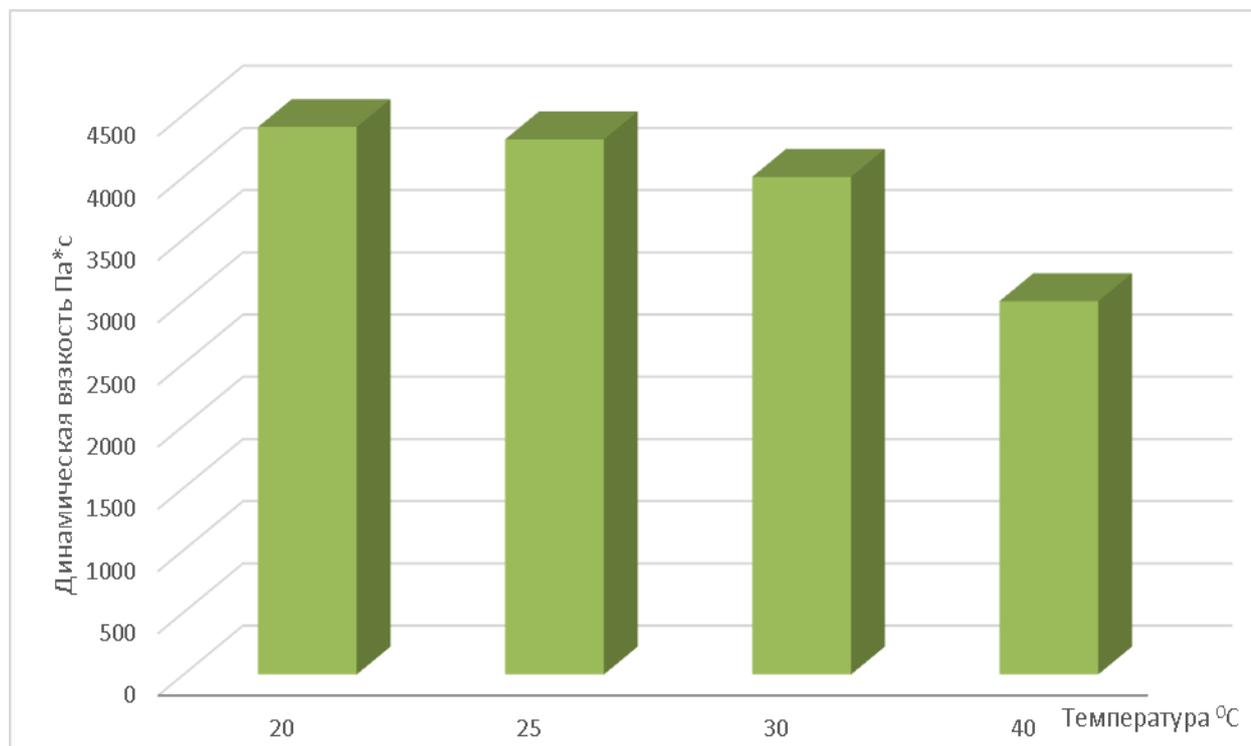


Рис.2 Диаграмма зависимости динамической вязкости от температуры

Исходя из выше представленного эксперимента, температурный фактор оказывает влияние на структурно-механические показатели геля. Повышение температуры на 5 градусов, снижает динамическую вязкость образцов в 1,5 раза. Соответственно, рекомендуемый температурный режим хранения геля составляет не выше 25⁰C -30⁰C.

Результаты определения микробиологической чистоты образцов геля непосредственно после приготовления, через 3 месяца и в последующем каждые 6 месяцев в процессе хранения при температурном режиме от 25 до 30⁰C представлены в таблице 4.

По результатам испытаний установлено, что гель не подвержен микробной контаминации в течение 24 месяцев.

Полученный экспериментальным путем гель-основа обладает пластичностью, устойчивостью к хранению, формоустойчивостью, имеет малое содержание сухого остатка.

Немаловажным преимуществом получаемых гелей является их стабильность в течение долгого времени даже при повышенных до 40⁰C температурах, а также устойчивость к циклам «заморозка-разморозка».

Таблица 4

Определение микробиологической чистоты образцов геля в процессе хранения

Срок хранения в мес	Общее количество аэробных бактерий и грибов (суммарно) в 1 г (норма: до 100)	Бактерии семейств: Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa (норма: отсутствует)
3	Отсутствует	Отсутствует
6	Отсутствует	Отсутствует
12	Отсутствует	Отсутствует
18	Отсутствует	Отсутствует
24	Отсутствует	Отсутствует

Была изучена термостабильность гидрогелевых композиций. Термостабильность изучена методом термостатирования. Гелевую композицию выдерживали в термостате в течение 6 ч при 60 С⁰. Параллельно гель помещали в стеклянный стакан, замораживали при 14-12С⁰ и постепенно оттаивали. В обоих случаях явлений синерезиса, пептизации или изменения цвета и запаха не наблюдали, рН исследуемых гелей лежит в пределах 6,0-7,0.

Таблица 5

Антиэкссудативная активность Тимогеля по сравнению с аналогом

Модели	Тесты	Тимогель	Левомиколь
Каррагениновое воспаление	Антиэкссудативная активность, %	84	60
Искусственные раны у крыс и кроликов	Сокращение срока очищения ран, дни	7	4
	Сокращение срока заживления ран, дни	4-7	3
	Скорость заживления ран на 7 сутки, %	90-81	65
Термический ожог	Сокращение срока очищения ран, дни	5	2
	Сокращение срока заживления ран, дни	8	3
	Скорость заживления ран на 7 сутки, %	76	47
Ультрафиолетовая эритема	Сокращение срока очищения ран, дни	6	3
	Сокращение срока заживления ран, дни	13	10
	Скорость заживления ран на 7 сутки, %	92	85

* $P < 0,01$ по отношению к контролю

В таблице 5 представлены модели специфической активности препарата «Тимогель» по сравнению с Левомиколом.

Таблица 6

Основные показатели геля «Тимогель»

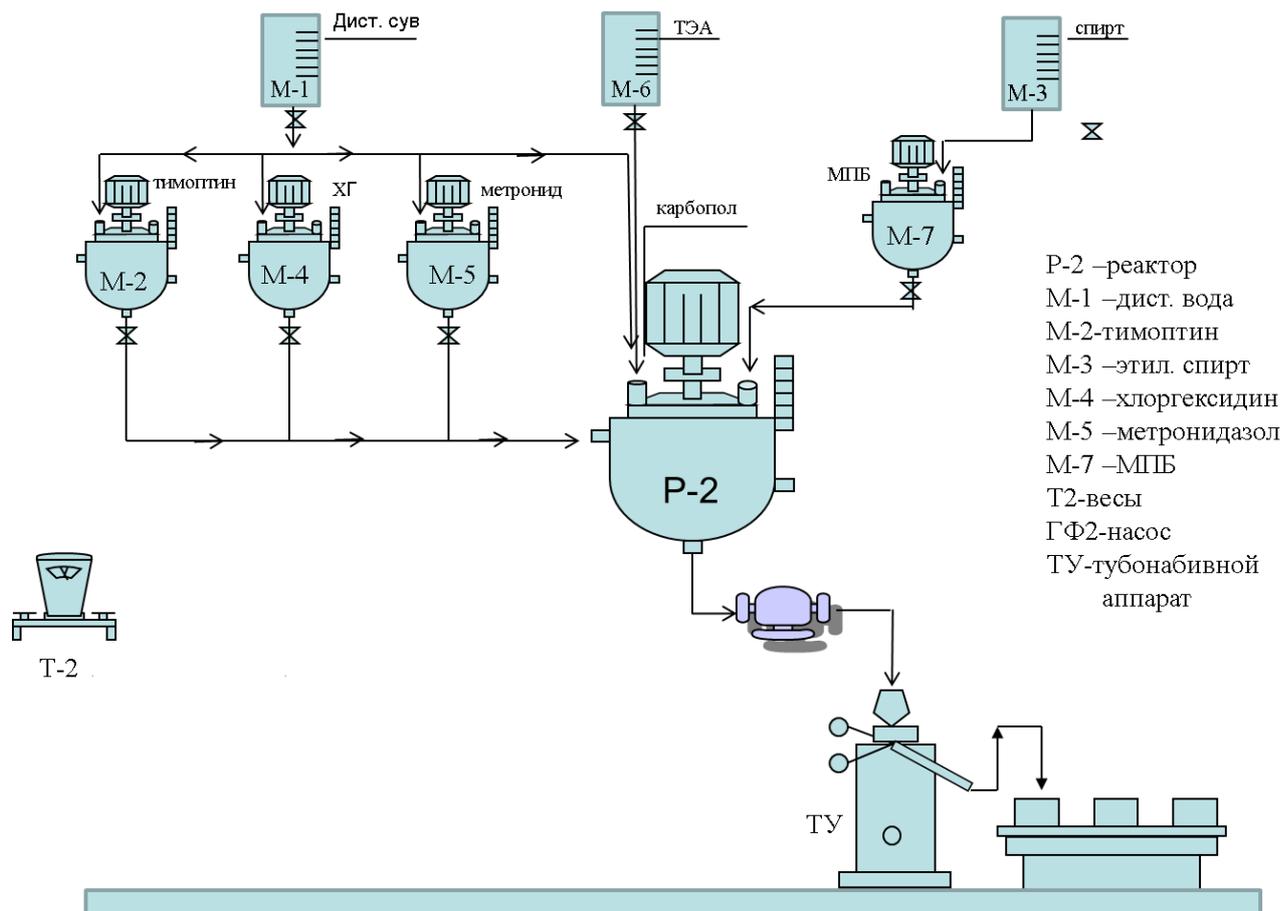
Наименование показателей	Тимогель, %
1. Состав	Карбопол-0,5; Метронидазол- 0,25 Хлоргексидин-0,025; Тимоптин- 100мкг
2. Внешний вид	Желеобразная прозрачная масса
3. Запах	Без запаха
4. pH	6,0-7,0
5. Массовая доля сухого остатка,%	0,55-0,6
6. Цвет	Прозрачный
7. Растворимость	Растворим в воде, осаждается солями кальция, хорошо смешивается со спиртом
8. Стойкость при хранении	Стабилен в течении 24 месяцев
9. Окисляемость	На воздухе не окисляется, не гидролизуется, не полимеризуется
10. Размер частиц	Не более 100 мкм
11. Вязкость Па*с	4,5 ± 0,5

Результатами исследований установлено, что:

1. Консистенция – нормальная. При нанесении геля на горизонтальную и наклонную (угол наклона изменялся до 90⁰) поверхности растекания или стекания геля не происходило. Консистенция практически идентична зарубежным образцам.
2. Условия хранения. При хранении гелей в закрытой упаковке при T=25-30⁰C каких-либо изменений не выявлено. Консистенция, гомогенность, зернистость не изменились.
3. Исследования геля на наличие микроорганизмов дали отрицательный результат. Посевы геля на питательные среды роста микробов не выявили. Идентичные результаты получены при исследовании геля в различные сроки хранения.
4. Гель имеет небольшое количество сухого остатка, не оставляет маслянистых пятен на бумаге, а следовательно, и на коже, одежде.

На основании проведенных исследований разработана аппаратурная схема производства препарата «Тимогель».

Аппаратурная схема приготовления Тимогеля



В четвертой главе диссертации «Разработка технологии геля для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра»» представлены результаты по разработке контактной среды для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра».

Была разработана основа для ранозаживляющего препарата и показано, что гель на основе карбопола получается прозрачный, формоустойчивый, с маленьким содержанием сухого остатка, имеющий динамическую вязкость 4,5 Па*с/. Гель с такими характеристиками подходит для дальнейших исследований и применения его в качестве контактной среды для ультразвуковой диагностики.

Использование традиционных контактных жидкостей: воды или масел сопряжено с рядом трудностей и, в первую очередь – это малая вязкость, пачкающее действие и другие. Указанных недостатков лишены полимерные гели. Полимерные гели формоустойчивые, клейкие, нелетучие, хорошо смазываются. С этой точки зрения, гелевые композиции являются наиболее перспективными в качестве контактных сред для медицинской диагностики, глубина проникновения ультразвука через структурированную систему в 6-8 раз больше чем через любую неструктурированную систему, так как

скорость прохождения ультразвука в теле и в контактной среде практически одинакова: в теле $C=1550$ м/с, в контактной среде $C=1603$ м/с.

Для однозначного решения о практической применимости контактных сред на основе карбопола необходимы результаты акустических исследований и прежде всего данные о коэффициенте поглощения и скорости звука. С этой целью были исследованы и сравнены акустические свойства образцов контактных сред, выпускаемых за границей с нашими гелевыми композициями.

Контактные среды для ультразвуковой диагностики должны иметь высокую скорость распространения акустических волн C (м/с) и обладать малым коэффициентом поглощения звука α (см⁻¹). Поэтому, при исследовании контактных сред удобной величиной, характеризующей их функциональные свойства, является отношение c/α , значение, которое тем больше, чем лучшей звукопроводимостью обладает контактная среда.

Звукопроводимость структурированных систем изучена методом измерений, основанном на явлении резонанса в акустическом интерферометре. При этом измерялись скорость звука C и его коэффициент поглощения в диапазоне частот от 1,5 до 7 МГц при температуре 36 °С. Известно, что содержание растворенного воздуха в таких системах, особенно в вязкоупругих жидкостях, сильно искажает полученные результаты. В связи с этим, перед проведением измерения растворенный воздух в жидкостях был удален путем глубокого вакуумирования.

В таблице 8 приведены результаты проводимости ультразвука через различные структурированные системы в сравнении с гелем на основе карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) «Полижель», «Соногель» (Германия), «Аквасоник» (США).

Изменение звукопроводимости c/α систем Полижель Ультра при различных частотах звука.

Таблица 7

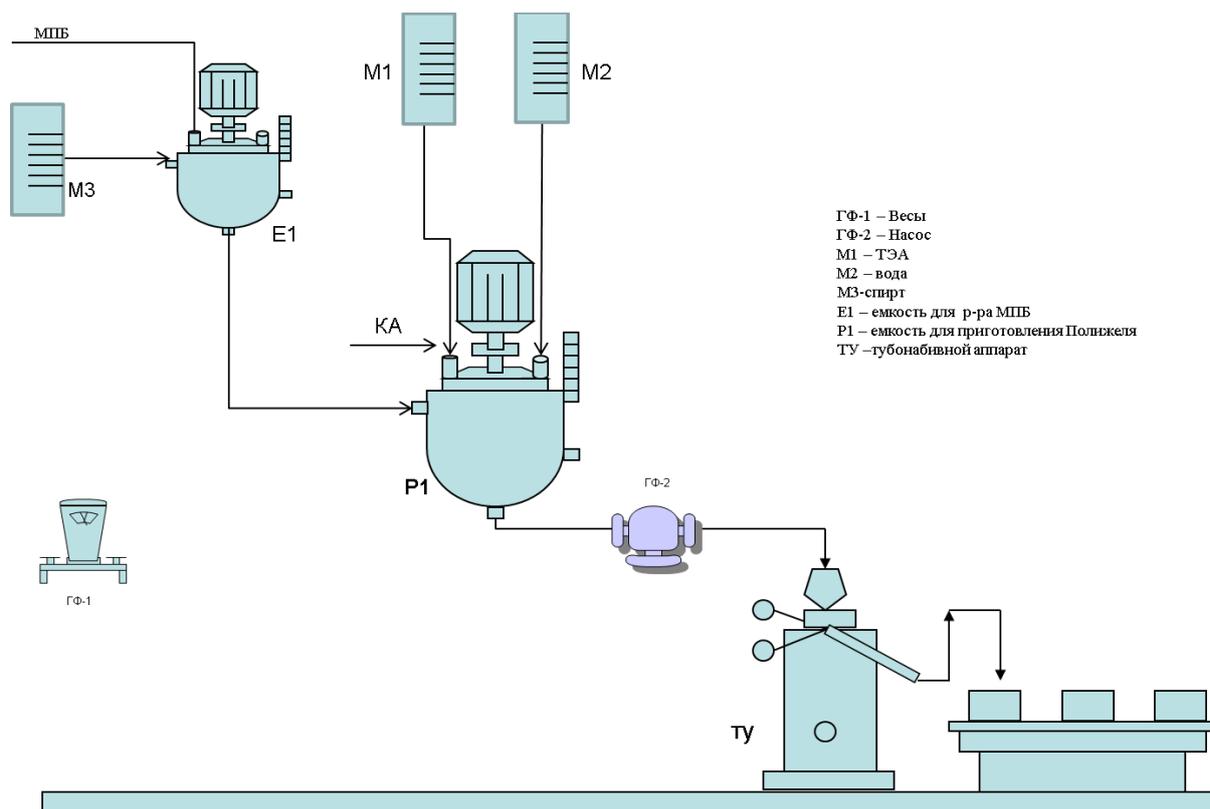
Показатели звукопроводимости «Полижель Ультра» в сравнении с мировыми аналогами

Гелевые композиции	Частоты (МГц)				
	1,5	2,2	4,1	4,8	7,4
	Значения c/α (м ² /с)*10 ⁷				
0,6% р-р Na-КМЦ	5,613	2,382	0,827	0,604	0,285
1,6% р-р Na-КМЦ в смеси вода: глицерин 1:1	5,852	2,633	0,987	0,658	0,263
Полижель Ультра (карбопол)	13,910	8,536	2,468	1,663	0,612
Полижель (КМЦ)	6,432	2,907	2,510	1,721	0,362
Соногель (Германия)	13,930	8,620	0,893	0,734	0,618
Аквасоник (США)	10,920	6,71	1,683	1,56	0,412

Как видно из таблицы 7 гель на основе карбопола имеет высокое значение c/α , сравнимое с гелем Соногель (Германия), тогда как значения c/α

в обычных системах (не структурированных) намного ниже. В данном случае, с увеличением содержания воды, улучшаются акустические свойства системы. В системе Полижель Ультра, содержание воды достигает более 98%, поэтому c/α увеличиваются. Скорость проводимости звука в нашей системе, как видно из таблицы, находится на уровне мировых аналогов, что говорит о высоких эксплуатационных показателях гелевой композиции.

Разработана аппаратная схема производства «Полижель Ультра»



На производстве ООО «Торимед фарм» смонтирована технологическая линия по выпуску обоих препаратов «Тимогель» и «Полижель Ультра». Выпущены три промышленных партии по 300 кг геля для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра». Готовится к выпуску серия ранозаживляющего геля «Тимогель» на смонтированном оборудовании.

ВЫВОДЫ

1. Разработана гелевая основа для получения мягкой лекарственной формы. Установлено, что гелевая основа отвечает всем требованиям, предъявляемым к мягким лекарственным формам. В качестве гелевой основы рекомендован синтетический полимер карбопол.

2. Впервые на гелевой основе получено ранозаживляющее, тканерегенерирующее лекарственное средство «Тимогель». Для получения комбинированного препарата рекомендовано включить в состав антисептический и антибактериальный и иммуномодулирующий препараты.

3. Разработаны методы качественного и количественного анализа основных действующих веществ препарата «Тимогель», которые предложены для проведения постадийного технологического контроля и стандартизации препарата.

4. Исследована фармакологическая активность препарата «Тимогель» и установлена высокая ранозаживляющая, противовоспалительная и тканерегенерирующая активность препарата. Для ускорения репаративных процессов и сроков заживления ран рекомендовано включение в состав препарата иммуномодулятора – Тимоптина.

5. На гелевой основе разработана технология препарата «Полижель Ультра». Исследованы физико-химические, акустические и реологические свойства препарата, который по эксплуатационным характеристикам находится на уровне зарубежных аналогов – Соногель (Германия) и Аквасоник (США). Препарат «Полижель Ультра» рекомендован в качестве контактной среды для ультразвуковой диагностики.

6. На основе результатов диссертационной работы, организованы линии производства на ООО «Torimed Pharm», препаратов «Тимогель» и «Полижель Ультра».

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 AT THE INSTITUTE OF BIOORGANIC
CHEMISTRY, THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN AND
THE INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY

DJURABAEV DJALOL TURGUNBAEVICH

**TECHNOLOGY OF OBTAINING GEL COMPOSITIONS ON THE BASIS
OF HYDROPHIL POLYMERS, AND THE DEVELOPMENT OF THE
WOUND-HEALING PREPARATION «TIMOGEL» AND CONTACT
MEDIUM FOR ULTRASONIC DIAGNOSTICS «POLYGEL ULTRA»**

02.00.10 – Bioorganic chemistry

**DISSERTATION ABSTRACT
FOR THE DOCTOR OF PHILOSOPHY ON TECHNICAL SCIENCES (PhD)**

Tashkent - 2018

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2018.1.PhD/T543.

The dissertation has been prepared at the Institute of Bioorganic chemistry.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.biochem.uz) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor: **Turaev Abbaskhan Sabirkhanovich**
doctor of chemical sciences, academician

Official opponents: **Rakhmonberdiev Gappar Rakhmonberdievich**
doctor of chemical sciences, professor

Sadikov Alimjan Zairovich
doctor of technical sciences

Leading organization: **Research Institute of Chemistry and Farmaseutics of Uzbekistan**

Defense will take place on _____ 2018 year _ __ at the meeting of the Scientific council DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 of the Institute of Bioorganic Chemistry, the National University of Uzbekistan and the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of Bioorganic Chemistry (Address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262 35 40, Fax: (99871) 262 70 63)., e-mail: asrarov54@mail.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on «__» _____2018.
(protocol at the register No _____ dated____ 2018).

Sh.I.Salikhov
Chairman of scientific council on award of scientific degrees, D.B.Sc., academician

M.I.Asrarov
Scientific secretary of scientific council on award of scientific degrees, D.B.Sc., professor

A.A.Akhunov
Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degrees, D.B.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is the development of the production technology of the original combined drug «Timogel» possessing wound-healing and tissue-regenerating activities, and the contact medium for ultrasound diagnostics «Polygel Ultra» based on macromolecular acrylic hydrogel systems.

The object of the research work was the rare-crosslinked acrylic polymer (RAP) under the trade name Carbopol Ultrez 21.

Scientific novelty of the research work:

the original compositions of wound-healing and tissue-regenerating preparation «Timogel» containing antiseptic-chlorhexidine, antibacterial-metronidazole and immunomodulating-timoptin, and the contact medium for ultrasound diagnostics, based on the macromolecular gel (carbopol) were found and their producing technologies were created;

qualitative and quantitative determining methods of the composition «Timogel» have been developed and standardized;

a contact medium «Polygel Ultra» gel for ultrasound diagnostics was developed based on the macromolecular hydrogel carbopol;

wound-healing preparation «Timogel» and the contact medium for ultrasound diagnostics «Polygel Ultra» have been introduced into production.

Implementation of the research results. On the basis of results on synthesis of sulfated polysaccharides and the study of their antiviral activity against tobamoviruses:

patent of the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan (No. IAP 20100248, 2010) for the preparation «Timogel» was received. The results have made it possible to obtain an effective local drug with anti-burn and wound-healing activities;

permission for the use of the drug «Timogel» in the medical practice has been obtained from the «State Center of Expertise and Standardization of Medicinal Products, Medical Devices and Medical Equipment», agency of Uzbekistan (Registration Certificate No. 05-11), a temporary pharmacopoeial article has been approved (TPA 42 Uz 1488-2011 «Timogel»). The results have made it possible to produce the «Timogel» at the enterprise «Torimed Farm» LLC;

the industrial producing reglament for the «Polygel Ultra» gel was developed (PR 42 Uz - 03873-939386-2010) and the technical conditions were approved by the «O'ZSTANDART AGENTLIGI» (O'z DSt 2793:2013). The results have made it possible to industrially produce of the «Polygel Ultra» gel and the provision of the Republic's need for contact media for ultrasound diagnostics.

The structure and volume of the thesis. Containing 125 pages of text, the dissertation has introduction, four chapters, conclusions, list of references and appendixes.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Филатова А.В., Джурабаев Д., Чуркина К., Нормахаматов Н., Тураев А.С. Исследование антикоагулянтных свойств лек.средства на гелевой основе // Фарм.вестник Узбекистана. Ташкент, 2012. №1 –Б.40-44. (02.00.00. № 5 миллий нашр)
2. Филатова А.В., Тураев А.С., Джурабаев Д.Т. Исследование реологических свойств ранозаживляющего геля // Узбекский хим журнал. Ташкент, 2014 №5 -Б.34-38. (02.00.00. № 6 миллий нашр).
3. Филатова А.В., Джурабаев Д. «Разработка технологии ранозаживляющего препарата Тимогель» // Узбекский хим журнал. Ташкент, 2013. №1 -Б.46-49. (02.00.00. № 6 миллий нашр).
4. Патент Руз № IAP 20100248. Филатова А.В., Тураев А.С., Джурабаев Д.Т., Выпова Н.Л., Гафурова Н.Д. «Ранозаживляющее средство Тимогель» 09.06.2010. // Расмий ахборотнома.-2011.-№1

II бўлим (II часть; Part II)

1. ВФС 42Уз-1844-2011. Филатова А.В., Тураев А.С., Джурабаев Д. «Временная Фармакопейная статья на Тимогель- ранозаживляющее средство».
2. Филатова А.В., Тураев А.С., Мухамеджанова М.Ю., Джурабаев Д.Т. Реологическое поведение концентрированных водных систем гуаровой камеди и ее комплексов с ионами бора и многоатомными спиртами // Пластические массы, Москва, 2007. № 6 –Б.46-53. (02.00.00. № 5 МДХ).
3. Филатова А.В., Тураев А.С., Мухамеджанова М.Ю., Джурабаев Д.Т. Процессы гелеобразования и реологические свойства умеренно-концентрированных водных растворов цитрусового пектина в присутствии ионов поливалентных металлов // Химия растительного сырья. Барнаул, 2012. №1 –Б.51-60. (02.00.00. № 30 МДХ).
4. ПР 42 Уз-03873-939386-2010. Филатова А.В., Тураев А.С., Джурабаев Д. Промышленный регламент на Полижелъ Ультра.
5. Уз ТТ 08/321,8.12.12.2012. Филатова А.В., Тураев А.С., Джурабаев Д.Т. Гувохнома (Регистрационное удостоверение на Полижелъ Ультра).
6. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т. Методы анализа и стандартизация ранозаживляющего геля Тимогель // Конференция молодых ученых памяти С.Ю Юнусова. Ташкент, 2011 -Б.38
7. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т., Выпова Н.Л. Стандартизация ранозаживляющего геля// Ташкент фармацевтика институти. Таълим, фан

- ва ишлаб чиқишда фармациянинг долзарб масалалари. Тошкент, 2009.- Б.56.
8. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т. Технологические особенности получения ранозаживляющей гелевой композиции Биометрохлоротим // Международная конференция Наманган, 2009. –Б.21.
 9. Филатова А.В., Тураев А.С., Джурабаев Д.Т. Ранозаживляющий гель на основе природных полимеров// «Актуальные проблемы химии природных соединений». Ташкент, 2009. –Б.48.
 10. Филатова А.В., Выпова Н.Л., Тураев А.С., Джурабаев Д.Т. Ранозаживляющее действие гидрогеля// Международной научно-практической конференции «Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства». Чимкент, 2009. –Б.380.
 11. Филатова А.В., Выпова Н.Л., Тураев А.С. Ранозаживляющее действие гидрогеля // Самарканд, 2008. –Б.54.
 12. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т., Чуркина К.М., Выпова Н.Л., Тураев А.С. Влияния геля биометрохлоротим на термический ожог у крыс в сравнении с солкосерилом // «Таълим, фан ва ишлаб чиқишда фармациянинг долзарб масалалари». Тошкент фармацевтика институти, 2008. -Б.414.
 13. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т., Чуркина К.М., Выпова Н.Л. Противовоспалительный гель на основе природного и синтетического полимеров // «Таълим, фан ва ишлаб чиқишда фармациянинг долзарб масалалари», Тошкент фармацевтика институти, 2008. -Б.118.
 14. Филатова А.В., Выпова Н.Л., Джурабаев Д.Т. Исследование противовоспалительных и ранозаживляющих свойств гидрогеля Биометрохлоротим. // Научно - практическая конференция «Интеграция образования, науки и производства в фармации». Ташкент, 2007, -Б.254.
 15. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т., Тураев А.С., Выпова Н.Л. MICROBICIDAL GEL – BIOMETROCHLOROTYM// S.Yunosov Institute of the Chemistry of Plant Substances 7 th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent 2007. –P.255.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» тахририятида тахрирдан ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 07.11.2018 йил
Бичими 60x84 ^{1/16}. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 2,9. Адади 100. Буюртма №22-10

«IMPRESS MEDIA» MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Қушбеги кўчаси, 6-уй.

