

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ИЛХАМОВА НАРГИЗА БАХТИЯРОВНА

**ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ, АНТИГИСТАМИН ВА АНТИГЕЛЬ-
МИНТ ПРЕПАРАТЛАРНИНГ ФАРМАКОТЕХНОЛОГИК
АСПЕКТЛАРИ**

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)

Илхамова Наргиза Бахтияровна

Яллиғланишга қарши, антигистамин ва антигельминт препаратларнинг фар-
макотехнологик аспекти.....3

Илхамова Наргиза Бахтияровна

Фармакотехнологические аспекты противовоспалительных, антигистамин-
ных и антигельминтных препаратов21

Ikhamova Nargiza Bahtiyarovna

Pharmacotechnological aspects of the anti-inflammatory, antihistamine and anti-
gelmint preparations.....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

ИЛХАМОВА НАРГИЗА БАХТИЯРОВНА

**ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ, АНТИГИСТАМИН ВА АНТИГЕЛЬ-
МИНТ ПРЕПАРАТЛАРНИНГ ФАРМАКОТЕХНОЛОГИК
АСПЕКТЛАРИ**

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 B2017.3.PhD/Far19 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:

Ҳайдаров Восилжон Расулович
фармацевтика фанлари номзоди, профессор

Расмий оппонентлар:

Зайнутдинов Ҳикмат Суннатович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Халилов Равшанжон Муратджанович
техника фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

А.Султонов номли Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институти

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.)

Диссертация 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. Дори препаратлари бозорининг назарий томонларини тавсифловчи хориж ва маҳаллий адабиётлари таҳлиliga кўра, сўнгги йилларда фармацевтика соҳасидаги тадқиқотчиларнинг эътибори дори препаратларига эҳтиёжни аниқлашнинг янги ёндашуви асосида дори воситаларининг янги турларини яратиш ва олдиндан маълум бўлган дори турларини биофармацевтик самарадорлигини оширишда замонавий ёндашувларни талаб этмоқда.

Бутун жаҳон миқёсида қатор касалликларни даволашда кенг қўлланиладиган дори воситалар таркибини аниқлаш, уларнинг инновацион технологиясини ва замонавий таҳлил усулларини яратиш ва ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштиришни ташкиллаштириш борасида илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада олиб борилаётган илмий изланишлар яллиғланишга қарши - ибупрофен, парацетамол, аскорбин кислотаси, антигистамин –мебгидролин, дифенгидрамин, кетотифен ва антигельминт - мебендазол, карбендацим дори воситаларини фармацевтика саноатида ишлаб чиқаришни янги технологиясини ишлаб чиқиш, импорт асосида олиб кирилаётган дори препаратлари улушини камайтириш иқтисодий ва ижтимоий муаммоларни ечишда муҳим ўрин тутмоқда.

Республикамизда фармацевтика йўналиши бўйича амалга оширилаётган ислохотлар жараёнида маҳаллий фармацевтика саноатини ривожлантириш бўйича, жумладан маҳаллий истикболли импорт ўрнини босувчи ва экспортга йўналтирилган генерик ва инновацион дори препаратларини яратиш ҳамда саноат миқёсида ишлаб чиқаришга жорий қилиш борасидаги кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида “фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш”¹ муҳим вазифалардан бири сифатида белгиланган. Бу борада «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.

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 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 қарорлари ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони.

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. Таблетка дори шакллари яратиш, мавжудларини технологияларини такомиллаштириш ва тиббиёт амалиётига жорий этиш борасидаги С.М.Маҳкамов, М.У.Усуббаев, У.М.Азизов, Х.К.Джалилов, З.А.Назарова, Х.М.Юнусова каби ўзбек олимларининг илмий тадқиқотлари муҳим аҳамиятга эга.

Фармакотехнологик жиҳатларни инобатга олиб, таблетка технологияларини такомиллаштириш ва ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказ ва олий ўқув юртларида, жумладан: И.М. Сеченов номидаги Биринчи Москва Давлат университети, Волгоград давлат тиббиёт университети, Пятигорск фармацевтика академияси, Украина Миллий фармацевтика университети, Фармакологик таълим ва изланиш институти (Ҳиндистон), Wisconsin-Staut университети, Ohio State University, National Nutritional Foods Association, National Centre for complementary and alternative medicine (АҚШ), Pharmaceutical and Food safety Bureau (Япония), Robert Koch Institute, National Research Centre for Environment and Health, Institute of Epidemiology (Германия), Inha University, Shinsung University ларида ҳам олиб борилмоқда.

Ушбу диссертация ишида режалаштирилган гуруҳларга мансуб препаратларнинг таблетка дори шакллари муайян таркиб ва технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда уларнинг фармакотехнологик аспектларини ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар ҳали олиб борилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ “Амалиётга жорий этилган генерик дори воситаларини янги такомиллашган технологияларини ишлаб чиқиш” мавзуси асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади яллиғланишга қарши, антигистамин ва антигельминт препаратларининг таблетка дори шакллари муайян таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

таблетка шаклидаги яллиғланишга қарши, антигистамин ва антигельминт препаратларининг таркиби ва технологиясини танлаш, тайёр маҳсулот сифатига таъсир этувчи омилларни ўрганиш ва ишлаб чиқариш технологияларининг асосий мезонларини аниқлаш;

тавсия қилинган таблеткаларнинг таъсир этувчи моддаларини миқдорий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш;

тавсия этилаётган таркиб ва технологияда олинган таблеткаларнинг фармакотехнологик хоссаларини “in vitro” усулида ўрганиш;

тавсия этилаётган таблеткаларнинг сақланиш шароити ва яроқлилик муддати белгилаш;

тавсия этилаётган дори препаратларини тиббиётда қўллашга ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун меъёрий - техник ҳужжатларни тайёрлаш ва ЎзР ССВ “Дори воситалари, тиббий ашё ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази” ДУК га тақдим этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тиббиёт амалиётида кенг қўлланиладиган яллиғланишга қарши - ибупрофен, парацетамол, аскорбин кислотаси, антигистамин - мебгидролин, дифенгидрамин, кетотифен ва антигельминт - мебендазол, карбендацим дастлабки хом ашёлари ва улар асосида олинган таблетка дори шакллари танланган.

Тадқиқотнинг предмети яллиғланишга қарши, антигистамин ва антигельминт дори воситаларининг истеъмолга қулай таблетка дори шакллари таркиби, технологияси ва сифат меъёрларини ишлаб чиқиш, стандартлаш ва яроқлилик муддатларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда дастлабки хом ашё ва ёрдамчи моддаларнинг технологик хоссалари физик-кимёвий усуллардан фойдаланиб ўрганилди. Тавсия этилаётган таблеткаларнинг микдорий тахлили спектрофотометрик, фотоэлектроколориметрик ва титриметрик усулларда; парчаланувчанлиги, эришини аниқлаш “айланма кажава” асбобида “in vitro” усулида ва лаборатория идентификаторларида амалга оширилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор яллиғланишга қарши таъсир қилувчи “Ибуасктамол” ва “Ибупрофен-S” комбинирланган таблеткалар таркиб ва технологиялари ишлаб чиқилган;

антигистамин таъсирга эга “Кетотифен” ва “Самозолин” таблеткаларининг такомиллаштирилган таркиби ва технологиялари ишлаб чиқилган;

антигельминт таъсирга эга “Мебендазол-S” ва “Карбендацим” таблеткаларининг такомиллаштирилган таркиби ва технологиялари ишлаб чиқилган;

“Ибуасктамол”, “Ибупрофен-S”, “Кетотифен”, “Самозолин”, “Мебендазол-S” ва “Карбендацим” таблеткалар сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усуллари аниқланган ҳамда уларнинг биосамарадорлиги, сақланиш шароити ва яроқлилик муддати белгиланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

яллиғланишга қарши “Ибуасктамол” ва “Ибупрофен-S” комбинирланган таблеткалари яратилган;

H1-рецепторлари блокатори таъсирга эга “Кетотифен” ва “Самозолин” таблеткалари яратилган;

антигельминт таъсирга эга “Мебендазол-S” ва “Карбендацим” таблеткалари яратилган;

“Кетотифен”, “Мебендазол-S”, “Самозолин” таблеткалари учун меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда олинган натижалар замонавий математик, статистик, таҳлилий усуллар ва клиник текширувлар асосида саноат миқёсида ишлаб чиқариш жараёнида тасдиқлангани, лаборатория тадқиқотлари саноат миқёсида синаб қўрилгани ҳамда дастлабки хом ашёларнинг структура механик хоссалари “Leica” (Германия) фирмасининг “Leitz” оптик микроскопида, тавсия этилаётган таблеткалар парчаланиши “ERWEKA ZT44” (Германия), ишқаланишга бўлган қаттиқлиги “ERWEKA TBN30” (Германия), эрувчанлиги “ERWEKA DT80” (Германия), қолдиқ намлиги “Kett” (Япония) асбобида ўрганилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Олиб борилган тадқиқотларнинг илмий аҳамияти натижасида илк бор яллиғланишга қарши таъсир қилувчи “Ибуасктамол” ва “Ибупрофен-S” комбинирланган таблеткалари яратилгани ҳамда аллергияга қарши таъсир этувчи “Кетотифен” ва “Самозолин”, гельминтга қарши “Мебендазол-S” ва “Карбендацим” таблеткаларини муайян таркиби ва технологияси ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти бугунги кунда маҳаллий фармацевтика корхонасида “Самозолин”, “Кетотифен” ва “Мебендазол-S” таблеткаларини ишлаб чиқариш йўлга қўйилганлиги шунингдек, “Мебендазол-S” таблеткаларини “Антел-S” номи билан экспорт қилинаётгани, ушбу препаратларнинг ишлаб чиқарилиши ижтимоий-иқтисодий аҳамиятга эга эканлиги ҳамда бу препаратлар биофаоллиги бўйича хориждан импорт қилинадиган яллиғланишга қарши, антигистамин ва антигельминт препаратлар ўрнини босиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Яллиғланишга қарши, антигистамин ва антигельминт дори препаратларининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

“Кетотифен” таблеткаси учун корхона фармакопея мақоласи “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази” Давлат унитар корхонаси томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-15745533-2503-2014). Ушбу корхона фармакопея мақоласининг тасдиқланиши аллергияга қарши таъсир этувчи дори воситаларини олиш имконини берган;

“Самозолин” таблеткаси учун корхона фармакопея мақоласи “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази” Давлат унитар корхонаси томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-15745533-0008-2017). Ушбу корхона фармакопея мақоласининг тасдиқланиши аллергияга қарши таъсир этувчи дори воситасини олиш имконини берган;

“Мебендазол-S” таблеткалари учун корхона фармакопея мақоласи “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази” Давлат унитар корхонаси томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-15745533-2846-2016). Ушбу корхона фармакопея

мақоласи-нинг тасдиқланиши антигельминт дори воситасини олиш имконини берган;

“Кетотифен”, “Самозолин” ва “Мебендазол-S” таблеткалари “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази” Давлат унитар корхонаси томонидан рўйхатдан ўтказилган (№14/133/14, №04/03/17 ва №00594/01/16 гувоҳномалар). Мазкур препаратларнинг рўйхатдан ўтказилиши уларни маҳаллий ишлаб чиқариш корхоналари томонидан ишлаб чиқариш имконини беради.

“Кетотифен”, “Самозолин” ва “Мебендазол-S” таблеткалари “SAMO” МЧЖ томонидан ишлаб чиқарилмоқда (25/10-515-сон маълумотнома). Натижада иқтисодий жиҳатдан самарадор бўлган ушбу дори препаратларини ишлаб чиқариш ялғиланиш, аллергия ва гельминт касалликларини даволаш имконини берган ҳамда уларнинг саноат миқёсида ишлаб чиқарилиши импорт ҳажмини қисқартириб, бир қатор тиббий ва иқтисодий муаммоларни ҳал қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 16 та, жумладан 12 халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссияси томонидан фалсафа фанлари доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижалари чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 6 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотларнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, муаммонинг ўрганилганлик даражаси, 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 **“Дори препаратларини яратиш ва такомиллаштиришнинг замонавий концепцияси”** деб номланган биринчи бобида дори ишлаб чиқаришнинг назарий ва амалий истиқболи ва бугунги кундаги ҳолати, тайёр дори препаратлари сифатига таъсир этувчи омиллар, ялғиланишга қарши, антигистамин и антигельминт препаратларни яратиш муаммоларига баҳо беришнинг замонавий аспекти ёритилган.

Дори препаратларини ишлаб чиқариш - аҳолини дори воситалари билан таъминлашнинг асосларидан бири эканлиги, муҳим ижтимоий-иқтисодий ўзгаришлар ва соғлиқни сақлаш тизимида қилинадиган сарф-ҳаражатлар ўсишининг умумий тенденциялари дори воситаларининг янги турларини яратиш ва маълум бўлган турларини биофармацевтик жиҳатдан яхшилаб ишлаб чиқариш соҳасида илмий ёндашувларни талаб этиши ёритилган.

Диссертациянинг иккинчи боби **“Ўзбекистон фармацевтика бозоридаги яллиғланишга қарши, антигистамин ва антигельминт препаратларининг таҳлили”** деб номланиб, бу препаратларнинг бозордаги конъюктурасини таҳлил қилишга бағишланган. Бу изланишларда «Drug Audit» электрон базасидаги ва Давлат Реестридаги (2012-2016) Ўзбекистон Республикасида бу дори препаратларининг қайд этилиши, ишлаб чиқарилиш ҳажми ва ишлатилиши таҳлил қилинди. Қиёсий изланишлар қуйидаги натижаларни кўрсатди, яъни ностероид яллиғланишга қарши препаратларнинг (НЯҚП) бозордаги ўртача улуши 31,59% хориж давлатларига, 62,12% МДХ давлатларига ва 6,29% маҳаллий ишлаб чиқарувчиларга тўғри келди.

“Drug audit” электрон базасидан олинган статистик маълумотларга кўра 2012- 2016 йилларда ҳар йили турли НЯҚП ларга бўлган эҳтиёж ўсиб бормоқда. Бу эҳтиёж изланиш даврида ўртача ҳисобда 15,61% га етган. “Drug Audit” базасининг 2012-2016 йиллардаги кўрсаткичлари яллиғланишга қарши препаратларнинг маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан ишлаб чиқарилиши ҳолатини янада кўпайтириш лозимлигини кўрсатди.

Антигистамин препаратларини маркетинг таҳлили (2012-2016) маҳаллий фармацевтика бозоридаги истеъмолчилар томонидан кенг ишлатиладиган ва таниқли бўлган кетотифен фумарат ва мебгидролин асосидаги антигистамин препаратларининг етишмовчилиги аниқланди, яъни антигистамин препаратларининг маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан 2,45% атрофида ишлаб чиқарилаётганлигини кўрсатди.

2012-2016 йилларда мебендазол ва карбендацим таблеткаларининг маҳаллий фармацевтика бозорига олиб кирилиши таҳлил қилинганда асосий ишлаб чиқарувчилар Европа фирмалари бўлиб (48%), улар - «Вермокс» таблеткалари - Венгрия, «Gedeon Richter» фирмаси ва «Вермокс» таблеткалари Италия, «Janssen-Cilag» фирмалари эканлиги кузатилди. МДХ ва Осиё мамлакатларидан Гриндекс (Латвия) - «Мебендазол» таблеткалари, Арпимед, АОЗТ Арманистон - «Мебендазол» таблеткалари, Unique pharmaceutical Laboratories - «Верморекс суспензия», Bafna pharmaceuticals Ltd.- «Мебендазол» таблеткаларини (Ҳиндистон) олиб кирганлар. Таҳлил натижасида олинган маълумотларга кўра антигельминт препаратларини маҳаллий фармацевтика бозорига олиб киришда биринчи ўринда Венгрия туради. Бу ҳолат қиёсий ўрганилганда 2012- 2016 йилларда мос ҳолда Венгрия (63,25%, 68,80%, 79,65%, 80,24% и 81,00%), 2012-2014 йилларда Италия ўртача 1,98%, 2015 йилда Ҳиндистон 5,68% ва 2016 йилда 12,57%, МДХ давлатларидан Латвия 2014 йилда- 1,35%, 2015 - 1,98%, Арманистон 2015 йилда 5,01%, 2016 йилда эса 9,79% олиб кирган.

Маҳаллий ишлаб чиқарувчи корхоналар томонидан мебендазол ва карбендацим асосидаги таблеткалар ишлаб чиқарилиши таҳлил қилинганда, улар атиги 2 та позицияда чиқарилиши кузатилди. Улар: Медамин (Ўзхим-фарм ОАЖ) ва Вермодел («Fharmed sanoat» ХК).

Тадқиқотлар асосида яллиғланишга қарши, антигистамин ва антигельминт препаратларнинг бозори 2012-2016 йилларда асосан импорт қилинадиган дори воситаларидан ва қисман маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан ишлаб чиқарилган маҳсулотдан ташкил топгани аниқланди.

Диссертациянинг учинчи боби **“Яллиғланишга қарши дори препаратларини яратиш ва сифатини баҳолаш борасидаги тадқиқотлар”** деб номланиб, таблетка шаклидаги яратилаётган янги яллиғланишга қарши препаратларни таркиби ва технологиясини танлашнинг асосий мезонларини ўрганиш натижалари, “Ибуасктамол” ва “Ибупрофен-S” комбинирланган таблеткаларини муайян таркиби ва технологиясини танлаш борасидаги тадқиқотлар натижалари, шунингдек тавсия этилаётган таблеткалар сифатини аниқлаш борасидаги тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилди.

1-жадвал

**«Ибуасктамол» ва «Ибупрофен- S» таблеткалари таркиби
композициялари**

Ингреди- ентлар	Композициялар									
	«Ибуасктамол» таблеткалари					«Ибупрофен- S» таблеткалари				
	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5
Ибупрофен	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
Парацетамол	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,125	0,125	0,125	0,125	
Аскорбин кислотаси	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1					
Дифенгид- рамин						0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Сахароза		0,0445					0,125		0,125	
Лактоза моногидрат					0,0445	0,025				
Глюкоза										0,125
Картошка крахмали	0,025					0,027		0,305	0,288	0,341
МКЦ	0,0195				0,0445					
Глюкоза			0,0445							
Кальций карбонат			0,0445							
Стеарин кислотаси		0,0055			0,0055			0,003		0,003
Кальций стеарат	0,0055		0,0055	0,0055		0,003	0,003		0,003	
Ўртача оғирлик	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

Белгилаб олинган мақсадга эришиш учун танлаб олинган субстанцияларнинг структуравий - механик ва технологик кўрсаткичлари ўрганилди.

Ўрганилган субстанциялар негатив сочилувчанликка ($0,802$ дан то $0,911 \cdot 10^{-3}$ кг/с), сочилма зичликка ($254,66$ дан то $298,44$ кг/м³), табиий оғиш бурчагига ($53,2$ дан то $61,8$ градусгача) эгалигини ва жуда катта бўлмаган қолдик намликка ($3,11$ дан то $3,42\%$) ва ғовакликка ($41,48$ дан то $53,96\%$ гача) эга кукунлар эканлигини кўрсатди. Олинган натижалардан келиб чиқиб, тадқиқот учун режалаштирилган таблеткаларни олишда нам донадорлаш усулидан фойдаландик, турли композицияларда таркиб танланиб ўрганилди.

Тадқиқотларимизда намуна таблеткалар моделларининг парчаланишига таъсир этувчи ёрдамчи моддаларни таъсирини ўрганилди. “Ибуасктамол” ва “Ибупрофен-S” таблеткаларини намлаш мақсадида бир қатор фармация амалиётида бугунги кунда кенг ишлатилаётган ёрдамчи моддалардан фойдаланилди. Тадқиқотларда аввал ёрдамчи моддаларнинг технологик хоссалари ўрганилди.

Олинган таблеткаларни сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари 2-жадвалда келтирилди.

2-жадвал

Тавсия этилаётган “Ибуасктамол” ва “Ибупрофен- S” таблеткаларининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

Ўрганилаётган кўрсаткичлар	“Ибуасктамол” таблеткалари					“Ибупрофен" таблеткалари				
	Композициялар									
	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5
Ташқи кўриниши	Оқ рангли,ҳидсиз, цилиндрик шаклли, чизикчали таблеткалар					Оқ рангли,ҳидсиз, цилиндрик шаклли, чизикчали таблеткалар				
Ўртача оғирлик ва ундан четланиш, г	0,551 ±3,39	0,549 ±3,45	0,551 ±3,86	0,551 ±3,39	0,551 ±3,57	0,296 ±5,15	0,316 ±4,99	0,298 ±5,05	0,296 ±4,11	0,301 ±5,12
Парчаланувчанлик, дақ.	9	17	10	15	9	10	18	16	21	20
Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, %	97,36	97,36	98,99	98,97	98,37	99,71	98,34	98,15	99,75	98,59
Синишга бўлган қаттиқлик, Н	60	56	57	56	60	60	59	59	58	60
Таблетка баландлигининг диаметрига нисбати, %	37,88	35,80	39,00	35,99	40,00	37,15	36,45	37,34	35,67	38,12

Жадвалдаги кўрсаткичлардан кўриниб турибдики, деярли барча боғловчи моддалар ёрдамида олинган таблеткаларнинг парчаланиш, таблетканинг қаттиқлиги ва таблетка диаметрининг баландлигига нисбати

бир-бирига яқин кўрсаткичларни намоён қилган. Аммо айнан крахмал клейстери ва ПВП қўшиб тайёрланган таблеткаларнинг сифат кўрсаткичлари талаб даражасида бўлди. Иқтисодий нуқтаи назардан келиб чиқиб, «Ибуасктамол» таблеткалари учун 10% ва «Ибупрофен-S» таблеткалари учун 5% картошка крахмали эритмаларидан фойдаланиш мақсадга мувофиқ бўлди. Антифрикцион модда сифатида стеарин кислотасини қўшилиши худди кальций стеаратга ўхшаш бўлди, аммо кальций стеаратнинг сочилувчан-ликни яхшилашига қараб ва юқоридаги тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб, улар таркибида кальций стеаратни қолдиришга қарор қилдик. «Ибуасктамол» таблеткаси таркибидаги МКЦ нинг борлиги унинг сифатига тўғридан-тўғри таъсир этиши кузатилди. «Ибуасктамол» таблеткаси учун ёрдамчи моддалар сифатида картошка крахмали, МКЦ ва кальций стеаратини қолдирдик. «Ибупрофен-S» таблеткаларида бир оз бошқачароқ ёндашишга тўғри келди. Бу таблеткалар массаларида МКЦни қўлланилиши таблеткаларнинг қаттиқлиги ошишига олиб келди. Таблетка массаси қолипларга ёпишиб четлари синиқ таблеткалар олинди. Лактоза моногидратини қўшиб таблетка олганимизда улар талаб даражасида эканлиги кузатилди. Уларда ҳам бозор иқтисодиётидан келиб чиқиб, ғовакловчи сифатида картошка крахмали ва антифрикцион модда сифатида кальций стеарати олинди. Шунингдек, бошқа композициялардаги таркибларда олинган таблеткалар ҳам таҳлил қилинди. Буларда ишқаланишга бўлган қаттиқлик К-4 ва К-6 таркиблардан ташқари талабга жавоб берди ва мос равишда 97,94 ва 97,12 кўрсаткични ташкил этди. Ўртача оғирлик ва ундан четланиш ҳам юқорида келтирилган таркиблардан ташқари талаб даражасида эканлиги кузатилди. Аммо К-1 таркибдан ташқари барча таркибларда олинган таблеткалар парчаланиши бўйича таблеткаларга қўйилган талабга жавоб бермади.

“Ибуасктамол” ва “Ибупрофен-S” таблеткаларини К-1 таркиб бўйича олиниш технологияси қуйидагилардан иборат: керакли микдордаги биофаол моддалар тортиб олиниб майдаланади ва аралаштирилади. Барча ёрдамчи моддалар (кальций стеаратидан ташқари) олиниб майдаланади ва тешикларининг диаметри 150 мкм бўлган элакдан эланади. Сўнгра аралаштирилиб мос равишда 10% ва 5% крахмал клейстеридан намланади ва тешикларининг диаметри 1000 мкм бўлган элакдан ўтказилади. Хосил бўлган гранулалар 40-50⁰С ҳароратда муайян қолдиқ намликкача қурилади. Гранулалар кальций стеарати ва қолган крахмал аралашмаси билан упаланади. “Ибуасктамол” таблеткаси 0,55г оғирликда диаметри 12 мм бўлган қолипда ва “Ибупрофен-S” таблеткалари эса ўртача оғирлиги 0,3г қилиб диаметри 9мм бўлган қолипларда 150-180 МПа босим остида прессланади.

Диссертациянинг тўртинчи боби **“Антигистамин ва антигельминт препаратлар таркиби ва технологиясини такомиллаштириш борасидаги тадқиқотлар”** деб номланиб, антигистамин ва антигельминт таблеткаларини таркиби ва технологиясини такомиллаштиришдаги асосий мезонларни ўрганиш натижалари, “Кетотифен”, “Самозолин”, “Мебендазол-S” ва “Карбендацим” таблеткаларини технологияларини такомиллаштириш бора-

сидаги тадқиқотлар натижалари, уларнинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Олинган натижалар 3-жадвалда келтирилди.

Жадвалда келтирилган кўрсаткичларда қуйидагилар кузатилди: барча композиция бўйича олинган таблеткалар ташқи кўриниши, ўртача оғирлик ва ундан четланиш кўрсаткичи бўйича ва синишга нисбатан қаттиқлиги талабга жавоб берди. Аммо 5-композицияли таркибдан олинган таблеткалардан бошқалари парчаланиши ва ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги бўйича талаб даражасида эмаслиги кузатилди.

Уларнинг парчаланиш кўрсаткичи мос равишда 18-34 дақиқа, ишқаланишга нисбатан қаттиқлиги эса мос равишда 92% - 95% эканлиги кузатилди.

3-жадвал

“Кетотифен ва “Самозолин” таблеткалари учун такомиллаштирилган таркиблар композицияси

Ингредиентлар	Композициялар									
	«Кетотифен» таблеткаси учун					«Самозолин» таблеткаси учун				
	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5
Кетотифен фумарат	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0010					
Мебгидролин						0,0075	0,0075	0,0075	0,0075	0,1000
Сахароза	0,03		0,02		0,1165		0,0815	0,0765	0,050	0,8150
Лактоза		0,03			0,0500	0,0765				
Картошка крахмали	0,80	0,0155	0,0255	0,0255	0,0800	0,015	0,010	0,015	0,010	0,0150
МКЦ				0,02					0,027	
ПВП										0,0465
Кальций стеарат	0,0045	0,0045	0,0045	0,0045	0,0025	0,0027	0,0027	0,0027	0,0027	0,0027
Ўртача оғирлик	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27

Шундай қилиб, К-1, К-2, К-3 и К-4 композицияли таркибларидан олинган “Кетотифен” ва “Самозолин” таблеткалари, ўрганилган сифат кўрсаткичлари бўйича талабга жавоб бермайди. Юқоридагилардан келиб чиқиб, ҳар иккала таблеткалар учун кейинги тадқиқотларга К-5 таркибли композиция танлаб олинди.

“Кетотифен” таблеткаларининг технологияси қуйидагича олиб борилади: майдаланган ва тешикларининг диаметри 150 мкм бўлган элакдан эланган кетотифен субстанцияси, сахароза ва лактоза яхшилаб аралаштирилиб 5% крахмал клейстери билан намланади. Нам масса 40-50⁰С ҳароратда муайян қолдиқ намликкача қурилади. Сўнгра қурилган масса тешикларининг диаметри 1000 мм бўлган элак орқали эланади ва тайёр гранулалар кальций стеарати ва намлашдан қолган миқдор крахмал билан упаланади.

Тайёр масса ўртача оғирлиги 0,25 г қилиб диаметри 9 мм бўлган қолипда прессланади.

“Самозолин” таблеткалари олинди ва “Кетотифен” таблеткалари каби сифат кўрсаткичлари ўрганилди.

Олинган натижалар 4-жадвалда келтирилди.

К-5 композицияли таркибда олинган таблеткалардан бошқалари, яъни К-1, К-2, К-3 ва К-4 композицияли таркибларда олинган таблеткалар синишга ва ишқаланишга бўлган қаттиқлик кўрсаткичлари бўйича талабга жавоб бермади. Уларнинг синишга бўлган қаттиқлиги 32-38 Н оралиғида, ишқаланишга бўлган қаттиқлиги эса 93,35% дан то 95,96% га тенг бўлди.

4-жадвал

“Кетотифен” ва “Самозолин” таблеткаларини сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

Таркиб-лар		Ўрганилаётган кўрсаткичлари				
		Ташқи кўриниши	Ўртача оғир-лик ва ундан четланиш, г	Парчала-ниши, дақ	Қаттиқлик	
					Ишқала-нишга нис-батан, %	Синишга нисбатан, Н
“Кетотифен” таблеткалари	К-1	Оқ рангли, хидсиз, цилиндрик шаклли, чизикчали таблеткалар	0,2310±3,6	18-23	94,95	56
	К-2	-//-	0,2308±4,5	22-31	93,34	63
	К-3	-//-	0,2401±3,9	19-25	94,67	75
	К-4	-//-	0,2311±4,2	18-23	92,85	56
	К-5	-//-	0,2409±5,1	8-10	99,57	65
“Самозолин” таблеткалари	К-1	Оқ рангли ёки оч крем рангли хидсиз, цилиндрик шаклли, чизикчали таблеткалар	0,2709±4,2	22-35	95,96	35
	К-2	-//-	0,2699±4,6	32-34	94,33	38
	К-3	-//-	0,2710±3,9	25-29	93,35	34
	К-4	-//-	0,2709±4,1	19-27	94,12	32
	К-5	-//-	0,2710±4,7	10-12	98,99	68

“Самозолин” таблеткаларини технологияси қуйидагилардан иборат: майдаланган ва диаметри 150 мкм бўлган элакдан эланган сахароза и крахмал яхшилаб аралаштирилади, аралашган массага мебгидролин субстанцияси қўшилади ва яна диаметри 150 мкм бўлган элак орқали эланади, поливинилпирролидон эритмаси билан намланади ва 40-50⁰С ҳароратда муайян қолдиқ намлик қолгунча қурилади. Ушбу масса диаметри 0,1 мм бўлган элакдан эланади ва гранулалар кальций стеарати билан упаланади ва ўртача

оғирлиги 0,27 г қилиб диаметри 1000 мкм бўлган қолипларда 50 Н босимда прессланади.

«Мебендазол - S» ва «Карбендацим» хом ашёларини технологик хоссаларини ўрганиш натижалари ҳар иккала субстанцияга ёрдамчи моддалар қўшмасдан таблетка олиш имконияти йўқлигини кўрсатди. Ёрдамчи моддалар мебендазол ва карбендацим субстанцияларининг негатив хоссаларини яхшиловчи, яъни унинг сочилувчанлигини сочилма зичлигини, заррача ўлчамини, яхшиловчи моддалар сифатида танланди.

5-жадвалда «Мебендазол - S» ва «Карбендацим» таблеткалари учун такомиллаштирилган таркиблар композицияси келтирилди.

5-жадвал

**«Мебендазол - S» ва «Карбендацим» таблеткалари учун
такомиллаштирилган таркиблар композицияси**

Ингреди- ентлар	Композициялар									
	“Мебендазол-S” таблеткаси учун					“Карбендацим” таблеткаси учун				
	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5
Мебенда- зол	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-	-	-	-	-
Карбенда- цим	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Сахароза		0,0655	0,0328				0,0655		0,0655	0,125
Лактоза моногид- рат	0,0655		0,0327	0,0655	0,125	0,0655		0,0327		
Картошка крахмали	0,08	0,09	0,08	0,08	0,015	0,08		0,08	0,08	0,0225
МКЦ				0,002	0,0655		0,09	0,0328	0,002	0,0655
Кальций стеарат	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
Тальк	0,002	0,001	0,002		0,0075	0,002	0,001	0,002		
Ўртача оғирлик	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25

“Мебендазол-S” ва “Карбендацим” таблеткаларини олиш технологияси қуйидагича амалга оширилди:

а) майдаланган ва тешикларининг диаметри 150 мкм бўлган элак орқали эланган керакли миқдор мебендазол ва лактоза яхшилаб аралаштирилиб, 2% крахмал клейстери билан намланади. Нам масса 40-50°C да муайян қолдиқ намликгача қурилади. Сўнгра қурилган масса 1000 мкм тешили гранулятор орқали ўтказилади ва крахмал ҳамда кальций стеарати упаловчи

аралашмаси билан упаланади. Тайёр масса ўртача оғирлиги 0,25г қилиб диаметри 8 мм бўлган қолипларда 100-180 МПа босимда прессланади.

б) майдаланган ва тешикларининг диаметри 150 мкм бўлган элак орқали эланган керакли микдор карбендацим ва лактоза яхшилаб аралаштирилиб. 5% крахмал клейстери билан намланади. Нам масса 40-50°C да муайян қолдиқ намликгача қурилади. Сўнгра қуритилган масса 1000 мкм тешикли гранулятор орқали ўтказилади ва крахмал, микрокристаллик целлюлоза, ҳамда кальций стеарати упаловчи аралашмаси билан упаланади. Тайёр масса ўртача оғирлиги 0,25г қилиб диаметри 8мм бўлган қолипларда 100-180 МПа босимда прессланади.

Олинган таблеткалар сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижаси қуйидаги 6-жадвалда келтирилди.

6-жадвал

“Мебендазол-S” ва “Карбендацим” таблеткаларини сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

Таркиб-лар		Ўрганилаётган кўрсаткичлари				
		Ташки кўриниши	Ўртача оғирлик ва ундан четланиш, г	Парчала-ниши, дақ	Қаттиқлик	
					Ишқала-нишга нисбатан, %	Синишга нисба-тан, Н
Мебендазол таблеткалари	К-1	Оч сарғиш рангли ҳидсиз ёки ўзига хос кучсиз ҳидли таблеткалар	0,231±3,6	18	94,95	56
	К-2	-//-	0,230±4,5	22	93,34	63
	К-3	-//-	0,240±3,9	19	94,67	75
	К-4	-//-	0,231±4,2	18	92,85	56
	К-5	-//-	0,240±5,1	8	99,57	65
Карбендацим таблеткалари	К-1	Оқ рангли, пушти ёки крем тусли таблеткалар	0,248±4,2	22	95,96	35
	К-2	-//-	0,250±4,6	32	94,33	38
	К-3	-//-	0,251±3,9	25	93,35	34
	К-4	-//-	0,250±4,1	19	94,12	32
	К-5	-//-	0,249±4,7	10	98,99	68

Диссертациянинг бешинчи боби **“Тавсия этилаётган препаратларнинг фармакотехнологик хоссаларини ҳамда турғунлиги ва сақлаш шароитини ўрганиш борасидаги тадқиқотлар”** деб номланиб олиб борилган тадқиқот натижалари келтирилди. Тавсия этилаётган препаратларнинг фармакотехнологик хоссаларини ўрганиш натижасида эритувчи муҳит ҳажми 500-1000 мл қилиб олинди. 7-жадвалда тавсия этилаётган таблеткалардан таъсир этувчи моддаларни ажралиб чиқишига рН муҳитнинг

таъсирини ўрганиш натижалари келтирилди. Олинган натижалардан кўриниб турибдики, тавсия этилаётган таблеткалар эриш тезлигига эритувчи муҳит тўғридан-тўғри таъсир кўрсатади. “Ибуасктамол” ва “Ибупрофен-S” таблеткаларнинг эриш тезлигига эритувчи муҳитни таъсири ўрганилганда фақат $pH=7,2$ тенг бўлган фосфатли буфер эритма эритувчи муҳит сифатида ишлатилганда 45 дақиқа ичида “Ибуасктамол” таблеткаларидан 86% ибупрофен, 89% парацетамол ва 85% аскорбин кислотаси ажралиб чиқди, айнан шу вақт ичида “Ибупрофен-S” таблеткалари учун ушбу кўрсаткичлар 85% (ибупрофен) ва 81% (дифенгидрамин) ташкил қилди.

“Кетотифен” ва “Самозолин” таблеткаларининг таҳлилида энг яхши натижалар эритувчи муҳит сифатида 0,1 моль/л водородхлорид кислотаси қўлланилганда намоён бўлди, яъни 45 дақиқа ичида 84% кетотифен фумарат (“Кетотифен”) ва 89% мебгидролин (“Самозолин”) ажралиб чиқди.

7- жадвал

Тавсия этилаётган таблеткалардан таъсир этувчи моддларни ажралиб чиқишига pH муҳитнинг таъсирини ўрганиш натижалари

Тавсия этилаётган таблеткалар ва уларнинг таъсир этувчи ингредиентлари	Ўрганилган муҳитлар, рН											
	М нейтраль			М кислотали			М ишқорий			М Фосфат буферли		
	Вақт, дақиқа											
	15	30	45	15	30	45	15	30	45	15	30	45
	Концентрация, %											
“Ибуасктамол”:												
а) ибупрофен	32	41	55	47	52	57	32	48	62	57	74	86
б) парацетамол	26	35	43	38	43	51	38	43	61	54	78	89
в) аскорбин кислотаси	29	39	47	31	48	58	44	49	60	55	72	85
“Ибупрофен-S”:												
а) ибупрофен	35	46	58	48	54	61	37	48	57	65	76	85
б) дифенгидрамин	29	38	44	36	43	52	33	38	49	51	65	81
“Кетотифен”:												
а) кетотифен фумарат	31	39	52	52	74	84	34	42	51	29	33	42
“Самозолин”:												
а) мебгидролин	34	41	54	55	77	89	53	62	71	24	29	32

Таблеткаларни эрувчанлик тестини ишлаб чиқишда кажаванинг айланмиш тезлигини катта аҳамиятга эга. Буни ҳисобга олган ҳолда, таъсир этувчи модданинг ажралиб чиқишига кажаванинг айланиш тезлигини (50, 100, 150 и 200 ай/дақ) таъсири ўрганилди.

Олинган натижалар 8-жадвалда келтирилди.

Жадвалдаги кўрсаткичлардан кўриниб турибдики, тавсия этилаётган таблеткаларнинг эриш тезлигига айланма кажаванинг айланиш тезлиги тўғридан-тўғри ўз таъсирини кўрсатади.

Шундай қилиб, тавсия этилаётган таблеткаларнинг эрувчанлик тестини ишлаб чиқишда эритувчи муҳит сифатида “Кетотифен” ва “Самозолин” таблеткалари учун 0,1моль/л водородхлорид кислотаси ҳамда “Ибуасктамол” ва “Ибупрофен-S” таблеткалари учун фосфатли буфер эритма танлаб олинди. Эритувчи муҳит ҳажми “Ибуасктамол” таблеткалари учун 1000 мл, “Ибупрофен-S” таблеткалари учун 900 мл, “Кетотифен” таблеткалари учун 500 мл ва “Самозолин” таблеткалари учун 1000 мл деб белгиланди.

Юқоридаги олиб борилган тадқиқот натижалари асосида тавсия этилаётган “Ибуасктамол” ва “Ибупрофен-S” таблеткалари учун кажаванинг айланиш тезлиги 150 ай/дақ (“Кетотифен”) ва 100 ай/дақ (“Самозолин”) деб танлаб олинди.

8-жадвал

Тавсия этилаётган таблеткалар таъсир этувчи моддаларининг ажралиб чиқишига айланма кажава тезлигининг таъсирини ўрганиш натижалари

Тавсия этилаётган таблеткалар ва уларнинг таъсир этувчи ингредиентлари	Айланма кажава тезлиги, ай/дақ.											
	T ₅₀			T ₁₀₀			T ₁₅₀			T ₂₀₀		
	Вақт, дақиқа											
	15	30	45	15	30	45	15	30	45	15	30	45
	Концентрация, %											
“Ибуасктамол”:												
а) ибупрофен	31	39	58	39	55	67	59	76	87	47	64	86
б)парацетамол	23	31	53	39	53	65	57	78	90	44	68	89
в)аскорбин кислотаси	25	37	57	36	58	68	59	79	88	45	62	85
“Ибупрофен-S”:												
а) ибупрофен	36	44	55	43	51	65	67	78	87	45	56	76
б)дифенгидрамин	39	37	54	46	53	72	53	68	82	51	55	84
“Кетотифен”:												
а) кетотифен фумарат	33	41	55	52	74	84	34	42	51	29	33	84
“Самозолин”:												
а)мебгидролин	36	47	59	55	77	89	59	66	77	44	59	78

Тавсия этилаётган таблеткалар турғунлигини ўрганиш тадқиқотлари “табiiй усул” да хона ҳароратида (20±2⁰С) ва “тезлаштирилган эскиртириш” усулида (40 ва 60⁰ С) олиб борилди. Тадқиқотларда “Ибуасктамол” ва “Ибупрофен-S” таблеткаларининг 3 йил давомида, шунингдек «Самозолин» таблеткаларининг 4 йил давомида ўзининг сифатини ўзгартирмаганлиги кузатилди. “Кетотифен”, “Мебендазол - S” ва “Карбендацим” таблеткалари тадқиқотларнинг учинчи йилида парчаланиш кўрсаткичи бўйича талабга жавоб бермаслигини кўрсатди.

Тавсия этилаётган таблеткалар турғунлиги ўрганилганлиги натижаларидан келиб чиқиб, барча қадокларда «Ибуасктамол» ва «Ибупрофен-S» таблеткаларининг турғунлиги 3 йил, «Кетотифен», «Мебендазол-S» ва «Карбендацим» таблеткаларининг турғунлиги 2 йил, шунингдек «Самозолин» таблеткаларининг турғунлиги 4 йил деб белгиланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Назарий ва амалий тадқиқотлар асосида Ўзбекистон фармацевтика бозорини яллиғланишга қарши, антигистамин ва антигельминт препаратлари 2012-2016 йиллар бўйича қиёсий ўрганилиб, уларнинг асосан импорт эвазига маҳаллий бозорда эканлиги ва қисман маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан ишлаб чиқарилиши аниқланди. Ушбу дори воситалар мамлакатимизга олиб кирилиши йиллар бўйича камайиб бораётганини эътиборга олиб бу препаратлар-ни яратиш ва ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш долзарб эканлиги аниқланди ҳамда тадқиқотлар учун объектлар танлаб олинди.

2. Илк бор «Ибуасктамол» ва «Ибупрофен-S» комбинирланган таблеткаларнинг илмий асосланган муайян таркиби, рационал технологияси ва улардаги биофаол моддаларнинг замонавий микдорий таҳлил усуллари яратилди.

3. «Кетотифен», «Самозолин», «Мебендазол-S», ва «Карбендацим» таблеткаларининг илмий асосланган муайян таркиби, рационал технологияси яратилди.

4. «in vitro» тажрибаларида ўтказилган биофармацевтик тадқиқотлар асосида тавсия этилган таблеткаларнинг фармакотехнологик хоссалари ўрганилди ва етарли биологик самарадорликка эгаллиги аниқланди. Тавсия этилаётган таблеткаларнинг турғунлигини табиий ва «тезлаштирилган эскиртириш» усулларида ўрганиш натижаларидан келиб чиқиб, «Ибуасктамол» ва «Ибупрофен-S» таблеткаларининг турғунлиги 3 йил, «Кетотифен», «Мебендазол-S» ва «Карбендацим» таблеткаларининг турғунлиги 2 йил, шунингдек, «Самозолин» таблеткаларининг турғунлиги 4 йил деб белгиланди ва меъёрий техник ҳужжатларда ўз аксини топди.

5. Тавсия этилаётган таблеткалар ва уларнинг таҳлил усуллари саноат миқёсида синовдан ўтказилиб, яллиғланишга қарши «Ибупрофен-S», антигистамин препаратларидан «Кетотифен» ва «Самозолин», шунингдек, антигельминт препаратларидан «Мебендазол-S» таблеткалари учун МТХлар тасдиқланди ва маҳаллий ишлаб чиқариш фармацевтик корхонаси «SAMO» МЧЖ да ишлаб чиқарилиб амалиётга татбиқ этилди.

6. «Ибуасктамол» ва «Карбендацим» таблеткалари учун МТХлар мажмуаси тайёрланиб амалиётда қўллашга ва ишлаб чиқаришга руҳсат олиш учун ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» Давлат унитар корхонасига топширилди. «Ибуасктамол» ва «Карбендацим» таблеткалари учун саноатда ишлаб чиқариш техник шарт-шароити тайёрланди ва «SAMO» МЧЖ корхона раҳбари томонидан тасдиқланди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ИЛХАМОВА НАРГИЗА БАХТИЯРОВНА

**ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ, АНТИГИСТАМИННЫХ И
АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

15.00.01 – технология лекарств

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.3.PhD/Far19

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:	Хайдаров Восилжон Расулович кандидат фармацевтических наук, профессор
Официальные оппоненты:	Зайнутдинов Хикмат Суннатович доктор фармацевтических наук, профессор Халилов Равшанжон Муратджанович доктор технических наук
Ведущая организация:	Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. А.Султонова

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 года 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 анализу зарубежной и отечественной литературы, характеризующей теоретические основы рынка лекарственных препаратов, в последние годы внимание исследователей в области фармацевтики обращено на современный подход к созданию новых лекарственных форм и повышению биофармацевтической эффективности известных форм на основе определения потребности в лекарственных препаратах.

Во всем мире ведутся научные исследования в области определения состава лекарственных средств, используемых при лечении целого ряда заболеваний, создания инновационных технологий и современных методов анализа, организации локализации производства. Научные исследования, проводимые в области разработки новых технологий лекарственных препаратов противовоспалительного действия - ибупрофена, парацетамола, аскорбиновой кислоты, антигистаминного действия мебгидролина, дифенгидрамина, кетотифена и антигельминтного действия - мебендазола, карбендацима в фармацевтическом промышленном производстве, уменьшение доли импортируемых лекарственных препаратов заслуживает внимания как решение экономических и социальных проблем.

В процессе проводимых в республике реформ по развитию отечественной фармацевтической промышленности осуществляются широкомасштабные мероприятия, в частности в области создания отечественных перспективных генерических и инновационных лекарственных препаратов, направленных на импортозамещение и экспортоориентирование, а также внедрение их в промышленное производство. В Стратегии Действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан одной из важных задач обозначено “дальнейшее развитие фармацевтической промышленности, обеспечение населения и лечебных учреждений качественными, безопасными и недорогими лекарственными средствами”¹. Для развития данной отрасли имеет приоритетное значение создание свободных экономических зон таких, как «Зомин-фарм», «Паркент-фарм», «Сирдарё-фарм», «Косонсой-фарм», «Бустанлик-фарм», «Нукус-фарм».

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

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

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. В области разработки таблетированных лекарственных форм, усовершенствования существующих технологий и внедрение их в медицинскую практику важное значение имеют научные исследования таких узбекских ученых, как С.М.Махкамов, М.У.Усуббаев, У.М.Азизов, Х.К.Джалилов, З.А.Назарова, Х.М.Юнусова.

Научные исследования, направленные на усовершенствование технологий таблеток с учетом фармакотехнологических аспектов и их производство осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе, в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М.Сеченова, Волгоградском государственном медицинском университете, Пятигорской Фармацевтической академии, Национальном фармацевтическом университете Украины, институт фармакологического образования и исследований (Индия), университет Wisconsin-Staut, Ohio State University, National Nutritional Foods Association, National Centre for complementary and alternative medicine (США), Pharmaceutical and Food safety Bureau (Япония), Robert Koch Institute, National Research Centre for Environment and Health, Institute of Epidemiology (Германия), Inha University, Shinsung University.

Научные исследования по разработке предлагаемого состава и технологии таблетированных лекарственных форм препаратов данной группы, а также изучение их фармакотехнологических аспектов, запланированных в данной диссертационной работе, 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 «Разработка новых технологий внедренных в практику генерических лекарственных средств».

Целью исследования является разработка составов и технологий таблетированных лекарственных форм противовоспалительных, антигистаминных и антигельминтных препаратов.

Задачи исследования:

подбор состава и технологии таблетированных форм противовоспалительных, антигистаминных и антигельминтных препаратов, изучение факторов, влияющих на качество готовой продукции и определение основных критериев технологии производства;

разработка методов количественного определения действующих веществ в предлагаемых таблетках;

изучение фармакотехнологических свойств таблеток, полученных по предлагаемому составу и технологии, в экспериментах in vitro;

установление сроков годности и условий хранения предлагаемых таблеток;

подготовить нормативно-техническую документацию с целью получения разрешения на производство и применение в медицине предлагаемых лекарственных препаратов и предоставление их в Государственным унитарным предприятием «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз.

В качестве объекта исследования выбраны широко применяемые в медицинской практике противовоспалительные субстанции - ибупрофен, парацетамол, аскорбиновая кислота, антигистаминные - мебгидролин, дифенгидрамин, кетотифен и антигельминтные - мебендазол, карбендацим, а также таблетированные лекарственные формы, полученные на их основе.

Предметом исследования была разработка состава, технологий и норм качества удобных в применении таблетированных лекарственных форм противовоспалительного - “Ибуасктамол”, “Ибупрофен-S”, антигистаминного - “Самозолин”, “Кетотифен” и антигельминтного действия - “Мебендазол-S”, “Карбендацим”. Проведены научные исследования по установлению сроков годности.

Методы исследований. Технологические показатели сырья и вспомогательных материалов изучали с применением физико-химических методов. Количественное определение предлагаемых таблеток проводили спектрофотометрическим, фотоэлектроколориметрическим и титрометрическим методами; распадаемость и растворимость определяли при помощи прибора “Вращающаяся корзинка” методом *in vitro* и на лабораторном идентификаторе.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработаны составы и технологии комбинированных таблеток противовоспалительного действия “Ибуасктамол” и “Ибупрофен-S”;

разработаны усовершенствованные составы и технологии таблеток антигистаминного действия “Кетотифен” и “Самозолин”;

разработаны усовершенствованные составы и технологии таблеток антигельминтного действия “Мебендазол-S” и “Карбендацим”;

определены методы оценки качества и стандартизации, а также установлены биоэффективность, условия хранения и сроки годности таблеток “Ибуасктамол”, “Ибупрофен-S”, “Кетотифен”, “Самозолин”; “Мебендазол-S” и “Карбендацим”.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

созданы комбинированные таблетки противовоспалительного действия “Ибуасктамол” и “Ибупрофен-S”;

созданы блокаторы H₁-рецепторов таблетки “Кетотифен”, “Самозолин”;

созданы таблетки “Мебендазол-S” и “Карбендацим” антигельминтного действия.

разработаны нормативные документы для таблеток “Кетотифен”, “Мебендазол-S” и “Самозолин”.

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, апробирования лабораторных исследований в промышленных условиях, изучения структурно-механических свойств сырья при помощи оптического микроскопа “Leitz” фирмы “Leica” (Германия), распадаемости предлагаемых таблеток - прибора “ERWEKA ZT44” (Германия), прочности на истирание - прибора “ERWEKA TBH30” (Германия), растворимости - “ERWEKA DT80” (Германия), остаточной влажности - “Kett” (Япония).

Научная и практическая значимость исследований. Научная значимость проведенных исследований подтверждается тем, что впервые разработаны составы и технологии комбинированных таблеток противовоспалительного действия “Ибуасктамол” и “Ибупрофен-S”, противоаллергического действия - “Кетотифен” и “Самозолин”, антигельминтного действия - “Мебендазол-S” и “Карбендацим”.

Практическая значимость результатов исследований заключается в налаживании производства таблеток “Самозолин”, “Кетотифен” и “Мебендазол-S” на отечественном фармацевтическом предприятии и экспортом таблеток “Мебендазол-S” под названием “Антел-S”, а также тем, что производство данных препаратов имеет социально-экономическое значение, заменяя по биоактивности зарубежные импортируемые противовоспалительные, антигистаминные и антигельминтные препараты.

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

Государственным унитарным предприятием «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена фармакопейная статья предприятия на таблетки “Кетотифен” (ФСП 42 Уз-15745533-2503-2014). Утверждение данной фармакопейной статьи предприятия позволило производить лекарственное средство противоаллергического действия;

Государственным унитарным предприятием «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена фармакопейная статья предприятия на таблетки “Самозолин” (ФСП 42 Уз-15745533-0008-2017). Утверждение данной фармакопейной статьи предприятия позволило производить лекарственное средство противоаллергического действия;

Государственным унитарным предприятием «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена фармакопейная статья предприятия на таблетки “Мебендазол-S” (ФСП 42 Уз-15745533-2846-2016). Утверждение данной фармакопейной статьи предприятия позволило произ-

водить лекарственное средство антигельминтного действия;

таблетки “Кетотифен”, “Самозолин” и “Мебендазол-S” зарегистрированы ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (удостоверение №14/133/14, №04/03/17 и №00594/01/16). Регистрация данных препаратов предоставляет возможность их производства отечественными производственными предприятиями.

таблетки “Кетотифен”, “Самозолин” и “Мебендазол-S” производятся на отечественном фармацевтическом предприятии ООО “SAMO” (справка 25/10-515). Производство выгодных в экономическом аспекте препаратов в промышленных масштабах предоставляет возможность лечения воспалительных, аллергических и гельминтных заболеваний, сокращения объема импорта и решения ряда медицинских и экономических проблем.

Апробация результатов исследования. Результаты данных исследований обсуждены на 16 научно-практических конференциях, в том числе на 12- международных и 4 - республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 23 научные работы, из них 7 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в частности 6 статей в республиканских и 1 статья в зарубежных журналах.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена степень изученности проблемы, 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 **“Современная концепция создания и совершенствования лекарственных препаратов”** освещены теоретические и практические перспективы и современное состояние производства лекарств, факторы, влияющие на качество готовых лекарственных препаратов, оценка с современной точки зрения на проблемы создания противовоспалительных, антигистаминных и антигельминтных препаратов, современные аспекты быстрорастворимых твердых лекарственных форм.

Производство лекарственных препаратов является основой обеспечения населения лекарственными средствами, важные социально-экономические

изменения и общие тенденции роста затрат в системе здравоохранения, направленные на создание новых форм лекарственных препаратов и усовершенствование существующих форм с учетом биофармацевтических показателей требуют современного эффективного отношения, что и освещено в данной главе.

Вторая глава диссертации названная **“Анализ противовоспалительных, антигистаминных и антигельминтных препаратов фармацевтического рынка Узбекистана”** посвящена анализу конъюнктуры рынка данных препаратов. В данных исследованиях изучены и проанализированы данные электронной базы «Drug Audit» и Государственного Реестра (2012-2016) по регистрации, объему производства и применения вышеуказанных препаратов в Республике Узбекистан. Сравнительное изучение дало следующие результаты: средняя доля нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на рынке составила 31,59% в зарубежных странах, 62,12% в странах СНГ и 6,29% пришлось на долю отечественных производителей.

Согласно статистическим данным электронной базы “Drug audit” потребность в НПВП в 2012-2016 гг. ежегодно возрастала. Данная потребность за период исследования составила в среднем 15,61%. Данные базы “Drug Audit” за 2012-2016 гг. показали необходимость увеличения производства противовоспалительных препаратов местными производителями. Маркетинговый анализ антигистаминных препаратов за изучаемый период (2012-2016 гг) свидетельствует о том, что несмотря на широкое потребление населением широко используемых и известных антигистаминных препаратов, таких как кетотифен фумарат и мебгидролин, выявлена их недостаточное производство, т.к. производство данной группы препаратов местными составляет 2,45%.

При анализе поступления таблеток мебендазол и карбендацим в 2012-2016 гг на фармацевтический рынок республики выявлено, что основными производителями являются европейские фирмы (48%) – это таблетки «Вермокс» производства «Gedeon Richter» (Венгрия,) и «Вермокс» производства «Janssen-Cilag» (Италия). Из стран СНГ и Азии завезены следующие препараты: таблетки «Мебендазол» производства Гриндекс (Латвия), таблетки «Мебендазол» производства Арпимед, АОЗТ (Армения), «Вермокс суспензия» производства Unique pharmaceutical Laboratories, таблетки «Мебендазол» производства Bafna pharmaceuticals Ltd. (Индия). Согласно результатам анализа по ввозу антигельминтных препаратов на отечественный фармацевтический рынок первое место занимает Венгрия. За 2012-2016 гг. эти данные составили 63,25%, 68,80%, 79,65%, 80,24% и 81,00% соответственно. Производства таблеток на основе мебендазола и отечественными промышленными предприятиями были выявлены только две позиции: медамин (Узхимфарм ОАО) и Вермодед, (ЧП «Fharmed sanoat»).

По результатам проведенных исследований показано, что в 2012-2016 гг. рынок противовоспалительных, антигистаминных и антигельминтных препаратов в основном представлен импортными лекарственными средств-

вами и только частично продукцией отечественных производителей.

В третьей главе диссертации, названной **“Исследования в области разработки и оценки качества противовоспалительных лекарственных препаратов”**, приводятся результаты изучения основных критериев выбора состава и технологии противовоспалительных новых препаратов в форме таблеток, результаты исследований по выбору оптимального состава и технологии комбинированных таблеток “Ибуасктамол” и “Ибупрофен-S”, а также исследования в области оценки качества предлагаемых таблеток.

Для достижения поставленной цели были изучены структурно-механические и технологические показатели выбранных субстанций. Показано, что изучаемые субстанции, представляют собой порошки с непозитивной сыпучестью (от 0,802 до $0,911 \cdot 10^{-3}$ кг/с), насыпной плотностью (от 254,66 до 298,44 кг/м³), углом естественного откоса (от 53,2 до 61,8 градусов), имеют невысокий показатель остаточной влажности (от 3,11 до 3,42%) и пористости (от 41,48 до 53,96%).

Исходя из полученных результатов, при получении таблеток использовали метод влажного гранулирования, были изучены различные композиции составов.

Полученные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Композиции составов таблеток «Ибуасктамол» и «Ибупрофен- S»

Ингредиенты	Композиции									
	таблетки «Ибуасктамол»					таблетки «Ибупрофен- S»				
	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5
Ибупрофен	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
Парацетамол	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,125	0,125	0,125	0,125	
Аскорбиновая кислота	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1					
Дифенгидрамин						0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Сахароза		0,0445					0,125		0,125	
Лактозы моногидрат					0,0445	0,025				
Глюкоза										0,125
Картофельный крахмал	0,025					0,027		0,305	0,288	0,341
МКЦ	0,0195				0,0445					
ПВП			0,0445							
Кальция карбонат			0,0445							
Стеариновая кислота		0,0055			0,0055			0,003		0,003
Кальция стеарат	0,0055		0,0055	0,0055		0,003	0,003		0,003	
Средняя масса	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

В исследованиях было изучено влияние вспомогательных веществ на распадаемость образцов таблеток. Для увлажнения таблеток “Ибуасктамол” и “Ибупрофен-S” были использованы вспомогательные вещества широко применяемые на сегодняшний день в фармацевтической практике. На начальном этапе исследований были изучены технологические показатели вспомогательных веществ.

Результаты изучения качественных показателей полученных таблеток приведены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты изучения качественных показателей предлагаемых таблеток “Ибуасктамол” и “Ибупрофен-S”

Изучаемые показатели	Таблетки “Ибуасктамол”					Таблетки “Ибупрофен-S”				
	Композиции									
	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5
Внешний вид	Таблетки белого цвета, без запаха, цилиндрической формы, с риской					Таблетки белого цвета, без запаха, цилиндрической формы, с риской				
Средняя масса и отклонения от нее, г	0,551 ±3,39	0,549 ±3,45	0,551 ±3,86	0,551 ±3,39	0,551 ±3,57	0,296 ±5,15	0,316 ±4,99	0,298 ±5,05	0,296 ±4,11	0,301 ±5,12
Распадаемость, мин.	9	17	10	15	9	10	18	16	21	20
Прочность на истирание, %	97,36	97,36	98,99	98,97	98,37	99,71	98,34	98,15	99,75	98,59
Прочность на излом, Н	60	56	57	56	60	60	59	59	58	60
Соотношение диаметра таблетки к ее высоте, %	37,88	35,80	39,00	35,99	40,00	37,15	36,45	37,34	35,67	38,12

Согласно данным, приведенным в таблице, видно, что таблетки, полученные при использовании всех связующих веществ имели близкие значения распадаемости, прочности и соотношение диаметра таблетки к ее высоте. Однако таблетки, полученные с использованием крахмального клейстера и ПВП имели качественные показатели, отвечающие, предъявляемым требованиям. С экономической точки зрения для таблеток «Ибуасктамол» был выбран 10% крахмальный клейстер, а для таблеток «Ибупрофен-S» - 5% крахмальный клейстер. Использование в качестве антифрикционного вещества стеариновой кислоты дало практически одинаковые результаты, как и при использовании кальция стеарата, однако учитывая способность кальция стеарата к улучшению сыпучести, а также основываясь на

результатах приведенных выше исследований было решено остановить выбор на кальция стеарате. Наличие в составе таблеток «Ибуасктамол» МКЦ оказало непосредственное влияние на его качество. Для таблеток «Ибуасктамол» в качестве вспомогательных веществ были выбраны картофельный крахмал, МКЦ и кальция стеарат. К таблеткам «Ибупрофен-S» был осуществлен иной подход. При добавлении к таблетлируемым массам МКЦ изменилась прочность таблеток. При этом таблеточная масса прилипала к форме и были получены таблетки с неровными краями. При использовании лактозы моногидрата были получены таблетки требуемого качества. С экономической точки зрения в данных таблетках также в качестве разрыхляющего вещества использовали картофельный крахмал, а в качестве антифрикционного вещества - кальция стеарат. Также был проведен анализ таблеток, полученных по другим составам. При этом прочность на истирание была удовлетворительной у всех составов, кроме композиций К-4 и К-6, в которых она составила 97,94% и 97,12% соответственно. Средняя масса и отклонения от нее также были в допустимых пределах у таблеток по всем составам, кроме вышеприведенных. Однако из всех составов только таблетки по составу К-1 соответствовали предъявляемым требованиям по показателю распадаемости.

Технология получения таблеток «Ибуасктамол» и «Ибупрофен-S» по составу К-1 заключается в следующем: требуемое количество биоактивных веществ отвешивается и измельчается. Все вспомогательные вещества (за исключением кальция стеарата) также измельчаются и просеиваются через сито с диаметром отверстий 150 мкм. Далее ингредиенты перемешиваются, увлажняются в соответствующем порядке 10% и 5% крахмальным клейстером и ронпускаются через сито с диаметром отверстий 1000 мкм. Полученные гранулы высушиваются при температуре 40-50⁰С до оптимальной остаточной влажности. Гранулы опудриваются кальция стератом и оставшимся крахмалом. Таблетки «Ибуасктамол» прессуются при давлении 150-180 МПа по 0,55 г в матрице диаметром 12 мм, а таблетки «Ибупрофен-S» - средней массой 0,3г в матрице диаметром 9мм.

В четвертой главе диссертации, названной **“Исследования в области усовершенствования состава и технологии антигистаминных и антигельминтных препаратов”**, приводятся результаты изучения основных критериев усовершенствования состава и технологии антигистаминных и антигельминтных таблеток, результаты исследований по усовершенствованию технологий таблеток “Кетотифен”, “Самозолин”, “Мебендазол-S” и “Карбендацим”, а также результаты изучения их качественных показателей.

Полученные результаты приведены в таблице 3.

Данные, приведенные в таблице показывают, что таблетки, приготовленные по всем композициям отвечают предъявляемым требованиям по таким показателям, как внешний вид, средняя масса и отклонения от нее и прочность на излом. Однако все таблетки, за исключением таблеток, полученным по композиции №5 не отвечали требованиям по показателю

распадаемости и прочности на истирание. Показатель распадаемости у них варьировал от 18 до 34 минут, а прочность на истирание - от 92% до 95%.

Таким образом, таблетки “Кетотифен” и “Самозолин”, полученные по композициям К-1, К-2, К-3 и К-4 по изучаемым показателям качества не отвечали требованиям. В связи с чем, для обоих препаратов для дальнейших исследований были отобраны составы по композиции К-5.

Таблица 3

**Композиции усовершенствованных составов для таблеток
“Кетотифен” и “Самозолин”**

Ингредиенты	Композиции									
	таблетки «Кетотифен»					таблетки «Самозолин»				
	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5
Кетотифен фумарат	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0010					
Мебгид- ролин						0,0075	0,0075	0,0075	0,0075	0,1000
Сахароза	0,03		0,02		0,1165		0,0815	0,0765	0,050	0,8150
Лактоза		0,03			0,0500	0,0765				
Карто- фельный крахмал	0,80	0,0155	0,0255	0,0255	0,0800	0,015	0,010	0,015	0,010	0,0150
Микро- кристал- лическая целлюлоза				0,02					0,027	
Поливи- нилпир- ролидон										0,0465
Кальция стеарат	0,0045	0,0045	0,0045	0,0045	0,0025	0,0027	0,0027	0,0027	0,0027	0,0027
Средняя масса	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27

Технология таблеток “Кетотифен” заключалась в следующем: измельченные и просеянные через сито с диаметром отверстий 150 мкм, субстанция кетотифена, сахароза и лактоза перемешиваются и увлажняются 5% крахмальным клейстером. Влажная масса сушится при температуре 40-50⁰С до оптимальной остаточной влажности. Далее высушенная масса пропускается через сито с диаметром отверстий 1000 мкм, полученные гранулы опудриваются кальция стеаратом и оставшимся крахмалом. Полученная масса прессуется по 0,25 г в матрице диаметром 9 мм.

Аналогично таблеткам “Кетотифен” были получены таблетки “Самозолин” и определены их качественные показатели. Во всех таблетках за исключением таблеток по композиции К-5, (т.е. таблетки по композициям К-1, К-2, К-3 и К-4 не отвечали требованиям по показателям прочности на

истирание и излом. Прочность на излом составила 32-38 Н, а прочность на истирание - от 93,35% до 95,96%.

Полученные результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4

**Результаты изучения качественных показателей таблеток
“Кетотифен” и “Самозолин”**

Составы		Исследуемые показатели				
		Внешний вид	Средняя масса и отклонения от нее, г	Распадаемость, мин.	Прочность	
					на истирание, %	на излом, Н
Таблетки “Кетотифен”	К-1	Таблетки белого цвета, без запаха, цилиндрической формы, с риской	0,2310±3,6	18-23	94,95	56
	К-2	-//-	0,2308±4,5	22-31	93,34	63
	К-3	-//-	0,2401±3,9	19-25	94,67	75
	К-4	-//-	0,2311±4,2	18-23	92,85	56
	К-5	-//-	0,2409±5,1	8-10	99,57	65
таблетки “Самозолин”	К-1	Таблетки белого или кремового цвета без запаха, цилиндрической формы, с риской	0,2709±4,2	22-35	95,96	35
	К-2	-//-	0,2699±4,6	32-34	94,33	38
	К-3	-//-	0,2710±3,9	25-29	93,35	34
	К-4	-//-	0,2709±4,1	19-27	94,12	32
	К-5	-//-	0,2710±4,7	10-12	98,99	68

Технология таблеток “Самозолин” заключалась в следующем: измельченные и просеянные через сито с диаметром отверстий 150 мкм, сахара и лактоза перемешиваются, добавляется субстанция мебендазола, и вновь просеивается через сито с диаметром отверстий 150 мкм, увлажняется раствором поливинилпирролидона и высушивается при температуре 40-50⁰С до оптимальной остаточной влажности. Данная масса пропускается через сито с диаметром отверстий 0,1 мм, полученные гранулы опудриваются кальция стеаратом и прессуются по 0,27 г в матрице диаметром 10 мм под давлением 50 Н.

Результаты изучения технологических показателей сырья «Мебендазол - S» и «Карбендацим» показали, что производство таблеток из обеих субстанций требует введения вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества выбирались с учетом их возможности улучшать непозитивные показатели субстанций такие, как сыпучесть, насыпная плотность, размер частиц.

В таблице 5 приведены композиции усовершенствованных составов для таблеток «Мебендазол - S» и «Карбендацим».

Технология получения таблеток “Мебендазол-S” и “Карбендацим” осуществлялась следующим образом:

а) измельченные и просеянные через сито с диаметром отверстий 150 мкм мебендазол и лактоза перемешиваются, увлажняются 2% крахмальным клейстером. Влажная масса высушивается при температуре 40-50⁰С до оптимальной остаточной влажности. Данная масса пропускается через сито с диаметром отверстий 1000 мкм и опудривается крахмалом и кальция стеаратом. Готовая масса прессуется по 0,25 г в матрице диаметром 8 мм под давлением 100-180 МПа.

Таблица 5

**Композиции для усовершенствованных составов таблеток
«Мебендазол - S» и «Карбендацим»**

Ингредиенты	Композиции									
	Для таблеток “Мебендазол – S”					Для таблеток “Карбендацим”				
	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5	К-1	К-2	К-3	К-4	К-5
Мебендазол	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-	-	-	-	-
Карбендацим	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Сахароза		0,0655	0,0328				0,0655		0,0655	0,125
Лактоза моногидрат	0,0655		0,0327	0,0655	0,125	0,0655		0,0327		
Картофельный крахмал	0,08	0,09	0,08	0,08	0,015	0,08		0,08	0,08	0,0225
Микрокристаллическая целлюлоза				0,002	0,0655		0,09	0,0328	0,002	0,0655
Кальций стеарат	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
Тальк	0,002	0,001	0,002		0,0075	0,002	0,001	0,002		
Средняя масса	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25

б) измельченные и просеянные через сито с диаметром отверстий 150 мкм карбендацим и лактоза перемешиваются, увлажняются 5% крахмальным клейстером. Влажная масса высушивается при температуре 40-50⁰С до оптимальной остаточной влажности. Данная масса пропускается через сито с диаметром отверстий 1000 мкм и опудривается смесью крахмала, микрокристаллической целлюлозы и кальция стеарата. Готовая

масса прессуется по 0,25 г в матрице диаметром 8 мм под давлением 100-180 МПа.

Результаты изучения качественных показателей полученных таблеток приведены в таблице 6.

Таблица 6

**Результаты изучения качественных показателей таблеток
“Мебендазол - S” и “Карбендацим”**

Составы		Изучаемые показатели				
		Внешний вид	Средняя масса и отклонения от нее, г	Распадаемость, мин.	Прочность	
					на истирание, %	на излом, Н
Таблетки “Мебендазол-S”	К-1	Таблетки светло-желтого цвета без запаха или со слабым своеобразным запахом	0,231±3,6	18	94,95	56
	К-2	-//-	0,230±4,5	22	93,34	63
	К-3	-//-	0,240±3,9	19	94,67	75
	К-4	-//-	0,231±4,2	18	92,85	56
	К-5	-//-	0,240±5,1	8	99,57	65
Таблетки “Карбендацим”	К-1	Таблетки белого цвета с розоватым или кремовым оттенком	0,248±4,2	22	95,96	35
	К-2	-//-	0,250±4,6	32	94,33	38
	К-3	-//-	0,251±3,9	25	93,35	34
	К-4	-//-	0,250±4,1	19	94,12	32
	К-5	-//-	0,249±4,7	10	98,99	68

В пятой главе диссертации названной **“Исследования в области изучения фармакотехнологических свойств предлагаемых препаратов, а также их стабильности и условий хранения”** приведены результаты соответствующих исследований. В результате изучения фармакотехнологических свойств предлагаемых препаратов объем растворяющей среды выбран в количестве 500-1000 мл. В таблице 7 приведены результаты изучения влияния pH среды на высвобождение действующих веществ из таблеток. Согласно полученным данным, растворяющая среда оказывает непосредственное влияние на скорость растворения предлагаемых таблеток. При изучении влияния растворяющей среды на скорость растворения таблеток “Ибуасктамол” и “Ибупрофен-S” было установлено, что только при pH=7,2 (фосфатный буферный раствор) за 45 минут из таблеток “Ибуасктамол” высвободилось 86% ибупрофена, 89% парацетамола и 85% аскорбиновой кислоты, за то же время для таблеток “Ибупрофен-S” эти показатели составили 85% (ибупрофен) и 81% (дифенгидрамин).

При анализе таблеток “Кетотифен” и “Самозолин” наилучший результат был получен при применении в качестве растворяющей среды 0,1моль/л хлористоводородной кислоты: при этом за 45 минут высвободилось 84% кетотифена фумарата (“Кетотифен”) и 89% мебгидролина (“Самозолин”).

Таблица 7

Результаты изучения влияния pH среды на высвобождение действующих веществ из предлагаемых таблеток

Предлагаемые таблетки и действующие ингредиенты в их составе	Изученные среды, рН											
	М нейтрал.			М кислот.			М щелочн.			М Фосфат буферн		
	Время, мин											
	15	30	45	15	30	45	15	30	45	15	30	45
	Концентрация, %											
“Ибуасктамол”:												
а) ибупрофен	32	41	55	47	52	57	32	48	62	57	74	86
б)парацетамол	26	35	43	38	43	51	38	43	61	54	78	89
в)аскорбиновая кислота	29	39	47	31	48	58	44	49	60	55	72	85
“Ибупрофен-S”:												
а) ибупрофен	35	46	58	48	54	61	37	48	57	65	76	85
б)дифенгидрамин	29	38	44	36	43	52	33	38	49	51	65	81
“Кетотифен”:												
а) кетотифен фумарат	31	39	52	52	74	84	34	42	51	29	33	42
“Самозолин”:												
а) мебгидролин	34	41	54	55	77	89	53	62	71	24	29	32

При разработке теста растворения для таблеток выбор скорости вращения корзинки играет важную роль. Учитывая этот факт, было изучено влияние скорости вращения корзинки (50, 100, 150 и 200 об/мин) на полноту высвобождения действующих веществ.

Полученные данные приведены в таблице 8.

Согласно полученным данным, скорость вращения корзинки оказывает непосредственное влияние на высвобождение веществ из таблеток.

Таким образом, для разработки теста растворения для предлагаемых таблеток “Кетотифен” и “Самозолин” в качестве растворяющей среды выбран 0,1моль/л хлористоводородная кислота, а для таблеток “Ибуасктамол” и “Ибупрофен-S” - фосфатный буферный раствор. Объем растворяющей среды для таблеток “Ибуасктамол” – 1000 мл, таблеток “Ибупрофен-S” - 900 мл, таблеток “Кетотифен” – 500 мл и таблеток “Самозолин” – 1000 мл.

По результатам проведенных исследований для предлагаемых таблеток “Ибуасктамол” и “Ибупрофен-S” выбрана скорость вращения корзинки 150 об/мин, а для таблеток “Кетотифен” и “Самозолин” -100 об/мин.

Таблица 8

**Результаты изучения влияния скорости вращения корзинки на
высвобождение действующего вещества из
предлагаемых таблеток**

Предлагаемые таблетки и действующие ингредиенты в их составе	Скорость вращения корзинки, об/мин											
	T ₅₀			T ₁₀₀			T ₁₅₀			T ₂₀₀		
	Время, мин											
	15	30	45	15	30	45	15	30	45	15	30	45
	Концентрация, %											
“Ибуасктамол”:												
а) ибупрофен	31	39	58	39	55	67	59	76	87	47	64	86
б)парацетамол	23	31	53	39	53	65	57	78	90	44	68	89
в)аскорбиновая кислота	25	37	57	36	58	68	59	79	88	45	62	85
“Ибупрофен-S”:												
а) ибупрофен	36	44	55	43	51	65	67	78	87	45	56	76
б)дифенгидрамин	39	37	54	46	53	72	53	68	82	51	55	84
“Кетотифен”:												
а)кетотифен фумарат	33	41	55	52	74	84	34	42	51	29	33	84
“Самозолин”:												
а)мебгидролин	36	47	59	55	77	89	59	66	77	44	59	78

Исследования по изучению стабильности предлагаемых таблеток проводились методами естественного хранения при комнатной температуре (20±2⁰С) и методом “ускоренного старения” (40 и 60⁰ С). В ходе исследований выявлено, что таблетки “Ибуасктамол” и “Ибупрофен-S” сохраняли своё качество в течение 3-х лет, а таблетки «Самозолин» - в течение 4-х лет. Таблетки “Кетотифен”, “Мебендазол - S” и “Карбендацим” перестали отвечать требованиям по показателю распадаемости на 3-й год проведения исследований.

По результатам изучения стабильности предлагаемых таблеток установлено, что вне зависимости от вид таро-упаковочного материала срок хранения для таблеток «Ибуасктамол» и «Ибупрофен- S» составляет 3 года, таблеток “Кетотифен”, “Мебендазол-S” и «Карбендацим» - 2 года, таблеток «Самозолин» - 4 года.

ВЫВОДЫ

1. На основании теоретических и практических исследований при сравнительном изучении фармацевтического рынка Узбекистана по противовоспалительным, антигистаминным и антигельминтным препаратам за 2012-2016 гг., показано, что данные препараты в основном представлены импортными лекарственными средствами и только частично продукцией отечественных производителей. Учитывая уменьшение их завоза в республику с каждым годом, определено, что разработка и локализация производства данных препаратов является актуальным, также выбраны объекты для исследований.

2. Впервые подобраны оптимальные научно-обоснованные составы и рациональные технологии комбинированных таблеток “Ибуасктамол” и “Ибупрофен-S”, разработаны современные методы количественного определения, содержащихся в них биологически активных веществ;

3. Разработаны составы и рациональные технологии таблеток “Кетотифен”, “Самозолин”, “Мебендазол-S” и “Карбендацим”.

4. На основании биофармацевтических исследований, проведенных в экспериментах “in vitro”, изучены фармакотехнологические свойства предлагаемых таблеток, доказана их высокая биологическая эффективность. Исходя из результатов изучения стабильности предлагаемых таблеток методом естественного хранения и “ускоренного старения” были установлены следующие сроки хранения: таблетки “Ибуасктамол” и “Ибупрофен-S” - 3 года, таблетки “Кетотифен”, “Мебендазол-S” и “Карбендацим” - 2 года, таблетки “Самозолин” - 4 года, что отражено в нормативной документации

5. На базе ООО “SAMO” в промышленных условиях апробированы технологии и методы анализа предлагаемых таблеток, на противовоспалительный препарат “Ибупрофен-S”, антигистаминные препараты “Кетотифен” и “Самозолин”, а также антигельминтный препарат “Мебендазол-S” утверждены НТД и они внедрены в производство на отечественном фармацевтическом предприятии ООО “SAMO”.

6. НТД на таблетки “Ибуасктамол” и “Карбендацим” представлены на рассмотрение в ГУП “Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, сырья и медицинской техники” МЗ РУз для получения разрешения для применения в практической медицине и производства. Подготовлены и утверждены руководством ООО “SAMO” технические условия на промышленное производство таблеток “Ибуасктамол” и “Карбендацим”.

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

ILKHAMOVA NARGIZA BAKHTIYAROVNA

**PHARMACOTECHNOLOGICAL ASPECTS OF ANTI-INFLAMMATORY,
ANTI-HISTAMINE AND ANTI-HELMINT PREPARATIONS**

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/Far19

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.ziynet.uz).

Scientific adviser:

Khaydarov Vosiljon Rasulovich

Candidate of Pharmacy Sciences, professor

Official opponents:

Zaynutdinov Khikmatulla Sunnatovich

Doctor of Pharmacy Sciences, professor

Khalilov Ravshanjon Muratdjanovich

Doctor of Technical Sciences

Leading organization:

**Uzbekistan scientific research chemical
and pharmaceutical institute named
after A. Sultanov**

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

E.S.Karieva

Scientific secretary of the scientific council
on conferment of scientific degree,
doctor of pharmaceutical sciences, 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 improvement of technology and creation tableted medicinal forms of anti-inflammatory, antihistaminic and anthelmintic drugs, as well as study their pharmacological aspects.

The object of the research were chosen medicines widely used in medical practice anti-inflammatory - ibuprofen, paracetamol, ascorbic acid, antihistamine - mebhydroline, diphenhydramine, ketotifen and anthelmintic - mebendazole, carbendacim.

Scientific novelty of research in the following:

- for the first time, were selected optimal scientifically validated compositions and rational technologies of combined tablets "Ibuasctamol" and "Ibuprofen-S", developed modern methods of quantitative determination, contained biologically active substances;

- improved formulation and developed the rational technology of tablets "Ketotifen", "Samozolin", "Mebendazol-S" and "Carbendacim";

- based on biopharmaceutical research conducted in "in vitro" experiments, have been studied pharmacological properties of the proposed tablets, has been proven their high biological efficiency;

- the expiration dates and conditions for storage of the proposed products are determined for the first time.

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

The main department for quality control of medicines and medical equipment of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan approved regulatory documents for tablets "Samozolin" (Pharmacopoeial article of the enterprise 42 Uz-15745533-0008-2017), "Ketotifen" (Pharmacopoeial article of the enterprise 42 Uz-15745533-2503-2014) and "Mebendazol-S"(Pharmacopoeial article of the enterprise (42 Uz-15745533-2846-2016), their industrial production was established at the domestic pharmaceutical enterprise LLC "SAMO". For these tablets, industrial regulations have been approved. Prepared and submitted for consideration in State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Raw Materials and Medical Equipment" of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Normative documents on tablets "Ibuasctamol" and "Carbendacim" for obtaining permission for production and use in practical medicine. On these projects drafts of pilot industrial regulations have been prepared, they have been approved by the management of LLC "SAMO".

The production of recommended medicines on the industrial scale will reduce the number of imported medicines and will provide an opportunity to solve a number of medical and economic problems.

Structure and volume of dissertation. The thesis consists of an introduction, five 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. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К., Юнусова // Таблетка шаклидаги яратилаётган янги яллиғланишга қарши препаратларни таркиби ва технологиясини танлашнинг асосий критериялари // Фармацевтика журнали. - Ташкент.- 2016.-№3.-С. 63-66. (15.00.00., №2)

2. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К. // Научно-экспериментальные подходы к обоснованию состава и к разработке технологии заводского производства таблеток «Ибуасктамол» // Фармацевтический Вестник Узбекистана.- Ташкент.- 2016.-№2. -С.29-33. (15.00.00., №4)

3. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К., Юнусова Х.М. //«Ибуасктамол», «Ниме-S» ва «Ибупрофен-S» таблеткаларини сифат кўрсаткичларини ўрганиш// Фармацевтика журнали.-Ташкент.-2016.-№4.-Б.52-57. (15.00.00., №2)

4. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К. Исмаилова Ф.Б. Усовершенствование технологии таблеток антигельминтных средств // Инфекция, Иммунология и Фармакология.-Тошкент.- 2016.-№6.-Б.143-145. (15.00.00., №6)

5. Илхамова Н.Б., Зуфарова З.Х. Изучение стабильности и установление сроков годности таблеток “Ибупрофен-S”// Фармацевтический журнал – Ташкент.- 2016.-№2.-С.57-61. (15.00.00., №2).

6. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К. // Изучение фармакотехнологических аспек-тов таблеток на основе ибупрофена // Фармация, научно-практический жур-нал.// Специальный выпуск.-Санкт-Петербург.-2016.-С.433-436(15.00.00. №8)

7. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К., Юнусова // Тавсия этилаётган яллиғланишга қарши ва антигистамин препаратларнинг фармакотехнологик аспектлари // Фармацевтика журнали. - Ташкент.- 2017.-№1.-Б. 48-52(15.00.00., №2)

II бўлим (II часть; II part)

8. Илхамова Н.Б.//Определение биодоступности кетотифена в таблетках по усовершенствованной технологии// XXXII Научно-практическая конференция с международным участием «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет.- Харьков.-2015.-С .41-42.

9. Илхамова Н.Б.//Оценка конъюнктуры рынка антигистаминных лекарственных препаратов// XXXII Научно-практическая конференция с международным участием «Лекарства-человеку. Современные проблемы

фармако-терапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет.- Харьков.-2015.-С .43-44.

10. Илхамова Н.Б., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х Оценка степени гигроскопичности таблеток «Ибупрофен-S»// XXXII Научно-практическая конференция с международным участием «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет.- Харьков.-2015.-С .45-46.

11. Илхамова Н.Б.,Джалилов Х.К. // Метод прямого прессования в технологии таблетирования “Ибупрофен-S” // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации».-Ташкент,-2015.-С.183-185.

12. Илхамова Н.Б.,Джалилов Х.К. Определение физико-химической совместимости компонентов таблеток «Ибуасктамол»// Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации».-Ташкент,-2015.-С.182-183.

13. Илхамова Н.Б., Шукурова Д.Н.,Джалилов Х.К.,Юнусова Х.М. //Изучение фармакотехнологических аспектов таблеток «Ибуасктамол»// Наука XXI века: проблемы и перспективы. Материалы III Международной научно-практической конференции. -Уфа. - 2015.- С.83-87.

14. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К.// Изучение влияния давления прессования на свойство таблеток «Мебендазол-S» // Наука XXI века: проблемы и перспективы. Материалы III Международной научно-практической конференции. -Уфа. - 2015.- С.74-77.

15. Ilkhamova N.B., Djalilov H.K. Research on the development of technology tablets “Ibuasktamol”// Topical issues of new drugs development //Kharkiv.-2016.-Vol1.-P. 259-260.

16. Илхамова Н.Б.,Джалилов Х.К. Маркетинговое изучение противоглистных препаратов и перспективы их производства в Республике Узбекистан// Актуальные проблемы современной науки и пути их решения. Евразийский со-юз ученых (ЕСУ).- 2016. -№1(22).-стр.163-167.((15.00.00., стр.6, GIF- 0,388)

17. Ilkhamova N.B., Djalilov H.K. //Research of the influence auxiliary substances on technological properties of the pressed mass “Ibuasktamol” // British journal of educational and scientific studies.-Imperial college press.-2016.-№1 (23).-P.857-863. (Datebases Scopus (SJR-5,925), (SNIP-5,796))

18. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К. // Исследование в области улучшения теку-чести таблеточной смеси «Ибуасктамол»//Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации».-Ташкент,-2016.-С.230-231.

19. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К. // Яллиғланишга қарши таблеткаларни фар-макотехнологик аспектларини ўрганиш // Материалы Республиканской на-учно-практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации».-Ташкент,-2016.-С.231-232.

20. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К., Investigation in the technology development "Ibuasctamol" tablet // Topical issues of new drugs development //Kharkiv.-2017.-Vol1.-P. 243-244.

21. Илхамова Н.Б., Юнусова Х.М., Джалилов Х.К., Research on the selection condition of pressing tablets "Carbendacim" // Topical issues of new drugs development //Kharkiv.-2017.-Vol1.-P. 247-248.

22. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К. Изучение технологических характеристик мебедазола с целью усовершенствование состава и разработки технологии таблеток// XXXII Научно-практическая конференция с международным участием «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет.- Харьков.-2017.-С .135-136.

23. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К. Усовершенствование технологии таблеток кетотифена и мебгидролина» // XXXII Научно-практическая конференция с международным участием «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств», Национальный фармацевтический университет.- Харьков.-2017.-С .137-138.

Автореферат “Farmatsevtika jurnali” да таҳририятидан таҳрирдан ўтказилди.
(6.12.2018)

Бичими: 84x60 $\frac{1}{16}$. “Times New Roman” гарнитура рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи: 3,75. Адади 100. Буюртма №80.

“Тошкент кимё-технология институти” босмахонасида чоп этилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.