ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

ФИЛАТОВА АЛЬБИНА ВАСИЛЬЕВНА

СТРУКТУРАЛАНГАН ГИДРОФИЛ ПОЛИМЕРЛАР АСОСИДА АЛЛЕРГИЯГА ҚАРШИ ВА ЯРА БИТКАЗУВЧИ КОМБИНАЦИЯЛАНГАН ФАОЛЛИККА ЭГА ДОРИ ПРЕПАРАТЛАРИНИ ЯРАТИШ

02.00.10 – Биоорганик кимё

ТЕХНИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2020

УДК 541.677.466.616.+615.46

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)
Content of dissertation abstract of doctor (DSc) of science

Филатова Альбина Васильевна
Структураланган гидрофил полимерлар асосида аллергияга
қарши ва яра битказувчи комбинацияланган фаолликка
эга дори препаратларини яратиш.....

Филатова Альбина Васильевна
Создание лекарственных препаратов с комбинированной активностью,
против аллергии и для ранозаживления, на основе
структурированных гидрофильных полимеров.....

Filatova Albina Vasilevna
Creation of drugs with combined activity, against allergies and for wound healing,
based structured hydrophilic polymers……

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works……

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

ФИЛАТОВА АЛЬБИНА ВАСИЛЬЕВНА

СТРУКТУРАЛАНГАН ГИДРОФИЛ ПОЛИМЕРЛАР АСОСИДА АЛЛЕРГИЯГА ҚАРШИ ВА ЯРА БИТКАЗУВЧИ КОМБИНАЦИЯЛАНГАН ФАОЛЛИККА ЭГА ДОРИ ПРЕПАРАТЛАРИНИ ЯРАТИШ

02.00.10 – Биоорганик кимё

ТЕХНИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.DSc/T334 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Биоорганик кимё институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	**Тураев Аббасхан Сабирханович** кимё фанлари доктори, академик
Расмий оппонентлар:	**Сагдуллаев Баходир Тахирович** техника фанлари доктори, профессор
	Гафуров Махмуджон Боқиевич кимё фанлари доктори, к.и.х.
	Халилов Равшанжон Муратджанович техника фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	**Тошкент фармацевтика институти**

Диссертация ҳимояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «____» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел.: 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48.

Диссертация билан Ўсимлик моддалари кимёси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел.: 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48, e-mail: @mail.ru).

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2020 йил _____даги ____ рақамли реестр баённомаси.)

Ш.Ш. Сагдуллаев
Илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Н.К. Хидирова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, к.ф.н.

С.Ф. Арипова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, к.ф.д.
профессор

КИРИШ (Фан доктори (DSc) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирда дунёда ташқи таъсир қилувчи юмшоқ дори шаклларини яратиш биоорганик кимё ва фармацевтиканинг долзарб ва устувор йўналишларидан бири ҳисобланади. Айниқса, гидрофил полимер асослардан макромолекуляр системалар олиш долзарб бўлиб қолмоқда. Гидрофил полимерлар асосида олинган юмшоқ дори воситалари бир жинсли қовушқоқ тизимлар ҳосил қилади, тери юзаси билан таъсирлашувида ўзидан осонлик билан фаол моддаларни ажратиб чиқаради ва доривор моддаларнинг юқори концентрацияси зарарланган жойларда узлуксиз тўпланишини таъминлайди. Шунинг учун хозирги кунда гидрофил табиий ва синтетик полимерлар асосида ташқи қўлланилувчи янги юмшоқ дори шаклларини яратиш, уларни амалиётга тадбиқ қилиш, уларни ишлаб чиқаришнинг такомиллаштирилган саноат технологияларини яратиш мухим аҳамиятга эга.

Бугунги кунда дунё фармацевтика саноатида юмшоқ дори шаклларини яратиш учун етарли миқдордаги гидрофил асосларга эга эмас. Шунинг учун гидрофил макромолекуляр тизимларни стркутуралашни тадқиқ этиш, уларни ишлаб чиқариш технологияларини яратиш, улар асосида аллергик тери касалликлари ва жароҳатларни даволашда юмшоқ шаклдаги дори воситаларини ишлаб чиқиш замонавий тиббиётнинг муҳим масалаларидандир. Шу сабабли макромолекулаларни структуралаш орқали юмшоқ дори шаклларини яратишда: гидрофил полимерларни структуралаш орқали бошқариладиган молекуляр параметр ва физик-кимёвий хусусиятли макромолекуляр системалар олиш; дори воситалар ва макромолекуляр системалар асосида юмошқ дори шаклларини ва уларни ишлаб чиқаришнинг саноат технологияларини яратишни тақозо этмоқда.

Мамлакатимизда аҳолини маҳаллий ўсимлик хом-ашёлари асосида олинган арзон, юқори сифатли дори-дармон ва импорт ўрнини босувчи дори воситалари билан таъминлашга қаратилган кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилиб муайян натижаларга, жумладан янгича ёндошувга асосланган, юқори самарадор дори воситалари ишлаб чиқаришнинг илмий асосларини яратишга эришилди. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4-йўналишида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш»[1] юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу ўринда маҳаллий хом ашёлар асосида жаҳон бозорида рақобатлаша оладиган антибактериал дори воситаларини яратиш муҳим аҳамият касб этади.

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-

[1] Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги “2017-2020- йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси” тўғрисидаги фармони.

4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармонида ҳамда мазкур фаолиятга 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.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи[2]. Гидрофил полимерларни гел ҳосил бўлиш жараёнларини тадқиқ этиш ҳамда улар асосида комбинацияланган таъсирга эга дори воситаларини яратишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар юзасидан жаҳондаги етакчи илмий тадқиқот марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, Стенфорд, Пердью, Ғарбий Лафайет университетларида (АҚШ), Пьемонт университетида (Италия), Инновациялар ва биологик жараёнлар таҳлили лабораториясида (Канада), Муҳандислар Олий мактабининг “Синтетик кимё” кафедрасида, Киото университетида (Япония), М.В. Ломоносов номидаги Москва Давлат Универстетида (Россия), Биоорганик кимё институтида (Ўзбекистон) илмий изланишлар олиб борилмоқда

Гидрофил полимерларни структуралаш жараёнлари ва улар асосида ташқи таъсирга эга препаратлар яратиш юзасидан дунёда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор илмий натижалар олинган, жумладан: табиий ва синтетик полимерлар ивиқ ҳосил қилиш жараёни тадқиқ этилди ва оригинал гел шаклидаги “Gel Biocodex” дори воситаси яратилган (Пердью университети, АҚШ); натрий гиалуронат ва кумуш сульфодиазини асосида регенератив тиббиётда қўлланиладиган препарат олинган (Пьемонт университети, Италия); синтетик гидрофил полимерлар асосида теридаги аллергик тошмаларни даволашда қўлланиладиган юмшоқ дори шакллари ишлаб чиқилган (Новара университети, Италия); гидрофил полимерлар асосида олинган гидрогел асосларига дори препаратларини киритиш натижасида ҳуснбузар ва аллергик тошмани даволаш учун крем (суртма) – Ugresol gel олинган (Монреал университети, Канада); гидрогел композицияларга саратонга қарши препаратларни киритиш натижасида янги саратонга карши фаолликка эга дори воситаси яратилган (Киото университети, Япония); гидрофил геллар таркибига кумуш каритиш орқали «Сульфагин», «Дермазил» яра битказувчи малҳам дори воситалари олинган (Москва Давлат Университети, Россия); полиакрил кислотаси асосида аллергияга қарши «Флудигель», ярани битказувчи «Тимогель» ва ультратовуш ташхис учун «Полижель Ультра» контакт муҳити каби самарали дори воситалари яратилган (Биоорганик кимё институти, Ўзбекистон).

---

[2] Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи http://omicsonline.org/scholarly-journals-articles-ppts-list.php, https://pharmj. org.ua/index.php/journal /article/view/329 ва бошқа манбаалар асосида ишлаб чиқилган.

Дунё миқёсида гел асосидаги макромолекуляр тизимларни яратиш юзасидан қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: тиббиёт ва косметика жарроҳлигида кимёвий тикилган гел композицияларини яратиш; ташқи таъсирга эга монопрепаратларни комбинацияланган таъсирга эга кўп таркибли препаратларга алмаштириш; комплекс препаратлар қўлланганда ҳосил бўлувчи заҳарли ва ножўя таъсирларни камайтириш; дори воситаларининг даволовчи таъсирини яхшилаш, шунингдек, уларнинг таъсир қилиш механизмларини аниқлаш ва улар асосида янги дори воситаларини яратиш.

Мавзунинг ўрганилганлик даражаси. Илмий-техник ва патент адабиётларда полимерлар таркибий тузилиши асосида қатор касалликларни даволаш учун қўлланиладиган ташқи комбинациялашган таъсирга эга дори воситаларини олиш технологиясини ишлаб чиқишга доир кўп сонли илмий маълумотлар келтирилгани ва муҳокама қилинганлигини кўриш мумкин. Мазкур йўналишда хорижий олимлардан: H. Pepas, G.V. Harrington (USA), B.Mayer, A. Vies (German), J. Donnelu (Italy) томонидан тадқиқотлар олиб борилган, табиий ва синтетик полимерларнинг кимёвий тикилиш жараёнлари тадқиқ қилинган ва гел асосида олинган макромолекуляр тизимнинг таркибий механик ҳамда физик-кимёвий хусусияти аниқланган.

Илмий адабиётларда кўплаб илмий мақолалар ва маълумотлар бўлишига қарамай кўп компонентли дори воситаларини, таркибида иммуномодулловчи, антимикроб, антисептик препаратлар тутувчи композациялар олиш, уларнинг технологияларини яратишга бағишланган ишлар деярли учрамайди. Шуни ҳам алоҳида таъкидлаб ўтиш лозимки, гел асосида яратилган аллергияга, замбуруғли инфекция асоратига қарши ҳамда гормонал препаратларга эга бўлмаган дори воситалари ўрганилмаган. Юқоридагилардан келиб чиқиб шуни айтиш мумкинки, мазкур муаммо етарлича тадқиқ этилмаган.

Ўзбекистонда табиий ва синтетик полимерларни структуралаш жараёнларини тадқиқ этиш бўйича тадқиқотлар академик А.С.Тураев ва проф. А.А.Саримсоқовлар раҳбарликлари остида амалга оширилган. Гидрофил полимерлар асосида комбинацияланган препаратлар олиш бўйича Биоорганик кимё институти, Полимерлар кимёси ва физикаси институтида изланишлар олиб борилмоқда. Қатор йиллар мобайнида табиий ва синтетик полимерларни структуралаш жараёнларини тадқиқ этиш, геллар асосида аллергияга қарши ва яра битказувчи комбинацияланган макромолекуляр тизимлар олиш борасида изланишлар олиб борилмоқда.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Биоорганик кимё институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг А-10-085 «Биометрохлоротим – яра битказувчи ивиқли боғлам» (2006-2008 йй.) мавзусидаги амалий ва ФА-И11-Т-012 «Яра битказувчи «Тимогель» дори воситаси ва ультратовуш ташхиси учун «Полижель Ультра»

контакт муҳитини ишлаб чиқиш технологиясини яратиш» (2014-2016 йй.) мавзусидаги инновацион лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади гидрофил макромолекулалар тизимлари - карбоксиметилцеллюлоза, гуар, пектин, полиакрил кислоталарни структуралаш, улар асосида аллергик тери касалликлари ва жароҳатларни даволаш учун комбинацияланган юмшоқ дори шаклларини хамда ультра товуш ташхиси учун гелларни олиш, уларнинг ишлаб чиқариш технологиясини яратишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

гидрофил полимерларнинг структуралаш жараёнини тадқиқ этиш, олинган гелли асосларнинг барқарорлиги ва реологик хусусиятларини ўрганиш ҳамда гелли асоснинг энг мақбул вариантини танлаш;

аллергия ва ярани битказишда қўлланиладиган препарат технологияси ва мақбул таркибини назарий жиҳатдан ва тажриба ўтказиш йўли билан асослаш;

комбинацияланган препаратларнинг технологик, физик-кимёвий, реологик, биофармацевтик хусусиятларини ўрганиш юзасидан комплекс тадқиқотлар ўтказиш;

дори воситаларини стандартлаш ва уларнинг яроқлилик муддатини белгилаш мақсадида, ишлаб чиқилган дори воситаси шаклида биологик фаол моддаларни миқдорий жиҳатдан аниқлаш ва стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш;

препаратларнинг клиник олди тадқиқотларини олиб бориш ҳамда комбинацияланган дори воситаларни самарадорлигини аналог препаратлар билан таққослаб, қиёсий баҳолаш;

ультратовуш ташхиси учун қўлланилувчи «Полижель Ультра» контакт муҳитининг олиш технологияси ва товуш ўтказувчанлигини аниқлаш;

ВФМ лойиҳаларини, яратилган «Флудигель», «Тимогель», ультратовуш ташхисида қўлланиладиган «Полижель Ультра» контакт муҳити учун регламентларни ишлаб чиқиш ҳамда «Тимогель» препаратини клиник синовлардан ўтказиш ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техникаси экспертизаси ва стандартлаш Давлат маркази» ДУКга тақдим этиш;

«Тимогель» ва «Полижель Ультра» препаратларини саноат шароитида ишлаб чиқарилишини ташкиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида гидрофил полимерлар гуар смоласи, пектин, натрий карбоксиметилцеллюлоза, карбопол, шунингдек, тимоптин, метронидазол, хлоргексидин, дифенгидрамин, флуконазол ва диметилсульфоксид танланган.

Тадқиқотнинг предмети гидрофил полимерларнинг ивиқ ҳосил бўлиш жараёнини ўрганиш, улар асосида ташқи қўллаш учун комбинацияланган композициялар яратиш, янги дори препаратларининг физик-кимёвий,

қовушқоқ-эгилувчанлик ва фармакотоксикологик хусусиятларини тадқиқ қилиш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда физик-кимёвий (УБ-, ИҚ-, ЯМР спектроскопия, элемент таҳлили), реологик ҳамда *in vitro* ва *in vivo* шароитидаги фармакотоксикологик тадқиқот усулларидан фойдаланилган. Ишлаб чиқилган препаратларнинг стандартизацияси замонавий таҳлил усулларида (ЮССХ) бажарилган.

Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор гуар смоласи эритмаларини борат ионлари ва уларнинг комплекслари билан структуралаш имконияти аниқланди; $[B(OH)_4]^-$ ионлари полисахаридларнинг цис тартибида жойлашган 2 ва 3 углерод атомлар ангидроглюкопираноз ҳалқаларидаги ОН гуруҳлари орқали тикилиши аниқланган;

илк бор Na-КМЦ, пектин ва карбополнинг структураланган гелли асос олиш технологияси ишлаб чиқилган;

замбуруғли инфекция асоратлари, аллергияни даволовчи «Флудигель» гели, ярани даволовчи «Тимогель» оригинал гели ва ультратовуш ташхиси учун “Полижель Ультра” контакт муҳитини олиш технологияси яратилган;

комбинацияланган препаратларни стандартлаш мақсадида технологик, физик-кимёвий ва биофармацевтик хусусиятлари аниқланган;

препаратлар таркибидаги фаол компонентларнинг миқдорий таҳлил усули ишлаб чиқилди, дори воситаларининг реологик хусусиятларига концентрация, pH, ҳароратнинг таъсири аниқланган;

комбинацияланган препаратларнинг самарадорлиги терининг аллергик касалликлари ва ярани даволашда қўллаш имкониятлари исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

аллергияга қарши ташқи таъсир қилувчи «Флудигель» препарати олинган ва уни ишлаб чиқариш технологияси яратилган;

ультра товуш ташхиси учун «Полижель Ультра» контакт муҳити олинган ва уни саноат ишлаб чиқариш технологияси яратилган;

яра битказувчи хусусиятига эга ташқи қўлланувчи «Тимогель» препарати олинган ва уни саноат ишлаб чиқариш технологияси яратилган;

яра битказувчи «Тимогель» препарати ва ультра товуш ташхиси учун «Полижель Ультра» контакт муҳити учун норматив-техник хужжатлар тайёрланган ва тасдиқланган;

ультра товуш ташхиси учун «Полижель Ультра» контакт муҳити ва яра битказувчи «Тимогель» гелини «Torimed Pharm» МЧЖ корхонасида серияли ишлаб чиқариш йўлга қўйилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги уларнинг замонавий физик-кимёвий тадқиқот усулларини кўллаш орқали олинганлиги билан тасдиқланади. Олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш Стьюдент критерияси ёрдамида, ўртача кийматнинг ишончлилик интервали оралиқ қийматларини ҳисоблаган ҳолда олиб борилган. Олинган натижаларнинг

исботи мутахассисларнинг эксперт баҳолари, тадқиқот натижаларининг амалга оширилиши, уларнинг республика ва ҳалқаро конференциялардаги маҳокамаси бўлиб, натижаларнинг илмий нашрларда чоп этилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, гидрофил асослардан ташқи қўллаш учун комбинацияланган дори воситалари олишга яроқли макромолекуляр гел тизимларини яратиш имконини берувчи гидрофил полимерларнинг гел ҳосил бўлганлиги билан илмий асосланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, ишлаб чиқилган макромолекуляр структура асосида аллергияга қарши «Флудигель», яра битказувчи «Тимогель», ультра товуш ташхиси учун контакт муҳит «Полижель Ультра» комбинацияланган препаратлари яратилган ва уларни фармацевтика саноатининг ривожлантириш агенлиги корхоналарида ишлаб чиқаришга хизмат калади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гидрофил полимерларни структуралаш ва улар асосида комбинацияланган самарали препаратлар технологияларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

таркибида метронидазол, хлоркексидин ва тимоптин бўлган комбинирланган дори воситаси учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги патенти олинган (№ IAP 04608, 30.11.2012). Натижада куйиш ва яранинг битиш муддатини тезлаштирувчи препарат яратиш имконини берган;

таркибида дифенгидрамин, флуконазол бўлган комбинацияланган дори воситаси учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги патенти олинган (№IAP 05327, 18.01.2017). Натижада аллергияга қарши янги дори воситасини ишлаб чиқариш имконини берган;

«Тимогель» препаратига вақтинчалик фармакопея мақоласи (№42 Уз-1844-2011) ва ташкилот фармакопея мақоласи (№42 Ўз – 24474240-3110-2017) тасдиқланган хамда, Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тиббиёт амалиётида қўллаш учун руҳсат берилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати, шаҳодатнома, 01574/06/17). Натижада импорт ўрнини босувчи экспортга йўналтирилган препарат ишлаб чиқариш имконини берган;

саноат регламенти (ПР 42 Уз-03873-939386-2010) ва техник шартлари (O’z DSt 2793:2013) тасдиқланган, Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат берилган ҳамда ультра товуш ташхиси учун «Полижель Ультра» контакт гелини ишлаб чиқариш йўлга қўйилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати; DV/M0086/09/16-сон гувоҳнома). Натижада «Полижель Ультра» контакт гелини саноат миқёсида ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари маъруза кўринишида баён қилинган ҳамда 5 та халқаро ва 15 та республика

илмий-амалий конференцияларда, шунингдек, амалий ва инновацион лойиҳалар ҳисоботларида апробациядан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 39 та илмий иш нашр қилинган. Шундан 19 та илмий мақола, шу жумладан, Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестацияси Комиссияси томонидан докторлик диссертациялари асосий илмий натижалари нашри учун тавсия қилинган 3 та хорижий ва 16 та республика илмий журналларида ўз аксини топган, 2 та патент олинган. Вақтинчалик фармакопея мақола, регламент, ташкилот стандарти, қўллаш бўйича йўриқномаси тасдиқланган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 188 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари асослаб берилган, диссертация ишининг объекти ва предмети таърифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланиши йўналишларига мувофиқлиги кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг янгилиги ва амалий натижалари очиб берилган, уларни амалиётга тадбиқ қилиш таклиф этилди, нашр қилинган ишлар ҳамда диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Аллергия, яра, куйишдаги ташқи шакллар фармакотерапия соҳасидаги тадқиқотларнинг замонавий ҳолати”** деб номланган **биринчи бобида** диссертация мавзусига доир илмий тадқиқотларнинг батафсил шарҳи ва муаммонинг ўрганилиш даражаси келтирилган. Адабиётлар таҳлили гелнинг ҳосил бўлиш жараёнларига бағишланган, аллергия, яра ва куйишни даволаш учун қўлланувчи гел асосидаги замонавий комбинацияланган воситалар кўриб чиқилган. Бу эса тадқиқотнинг мақсади, вазифасини аниқлаш ва тадқиқот объектларини танлашга имкон яратган.

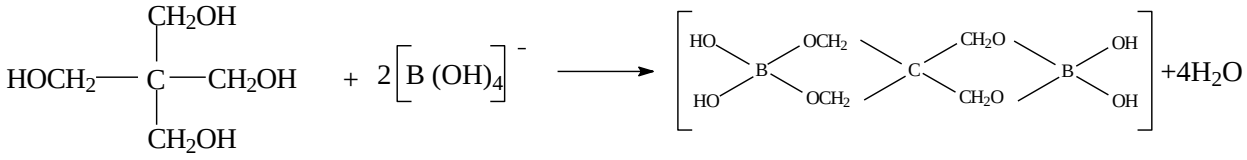
Диссертациянинг **“Юмшоқ дори шакллар технологиясини ишлаб чиқиш ва уларни тадқиқ этиш усуллари”** деб номланган **иккинчи бобида** материаллар, реактив кўрсаткичлари, тадқиқотда фойдаланилган ускуналар, тадқиқотни ўтказиш босқичлари, фойдаланилган адабиётлар тавсифи, дори воситалари тадқиқоти усуллари баёни берилган: тадқиқотнинг реологик усуллари, барқарорлиги, микробиологик тозалигини аниқлаш, юқори самарали суюқлик хроматография усули, препаратларнинг тажриба намуналарини фармакологик синаш усули. Олинган натижалар асосида (Microsoft Excel) компьютер программасидан фойдаланиб, статистик мезонлардан фойдаланган ҳолда статистик таҳлил амалга оширилган.

Диссертациянинг **“Полисахаридларнинг ивиқ ҳосил бўлиш жараёнини тадқиқ этиш ва улар асосида гелсимон структура яратиш”** деб номланган **учинчи бобда** гелли асосни яратиш мақсадида гуар смоласи,

пектин, натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ), карбополнинг реологик хоссаларини ўрганиш ва структуралаш бўйича тадқиқотлар олиб борилган.

Гуар смоласини (ГС) натрий тетраборат, пентаэритритборат ва сорбитборат билан структуралаш жараёни тадқиқ этилган. 2 ва 3 углерод атомлари цис ҳолатда жойлашганда ОН гуруҳларини борат ионлари билан комплекслар ҳосил қилиши орқали тикилган тизимларни олиш имконини беради. Пентаэритритборат ва сорбитборатларни тикувчи агентлар синтези кучсиз ишқорий (pH=8-9) муҳитда 80^0С ҳароратда пентаэритрит:натрий тетраборатнинг 1:1, 1:2 каби турли нисбатларда аралаштириб турган ҳолда олиб борилди. Пентаэритритнинг натрий тетраборат билан сувли муҳитда ўзаро эквивалент нисбатдаги таъсири натижасида полимер хусусиятга эга комплекс олинди. Полимер комплекснинг таркиби компонентлар нисбати ва реакциялар шароитига боғлиқ ҳолда ўзгариб боради. Пентаэритрит:тетраборат 1:2 нисбатда, яъни пентаэритритнинг бир молекуласига борат ионининг икки молекуласи тўғри келиб, комплекс ҳосил бўлиш реакцияси қуйидаги схема бўйича боради, комплекс эса қуйидаги тузилишга эга:

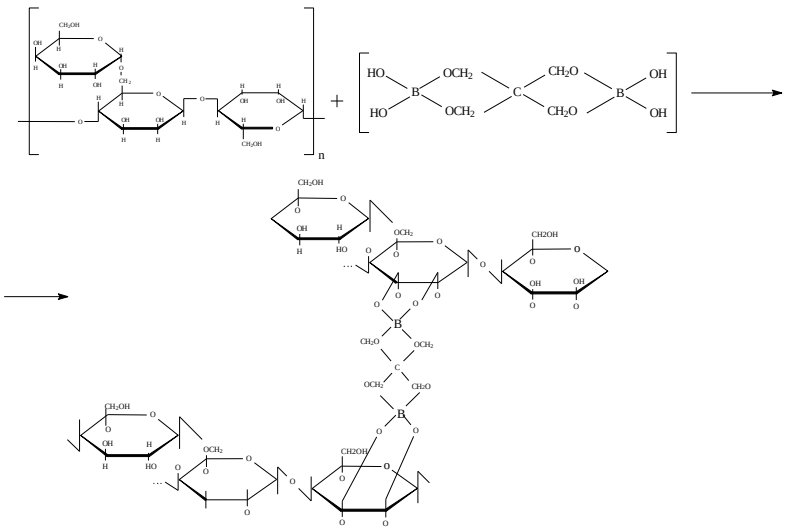
$$B_4O_7^{2+} + 7H_2O \rightarrow 2H_3BO_3 + 2[B(OH)_4]^-$$



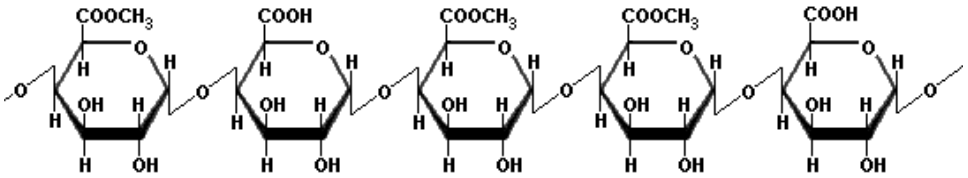
Олинган комплекс тузлар табиатига кўра, тикувчи агент ва молекулалараро боғлар билан фарқланади. Гелли асосни олиш учун хона ҳароратидаги ГС эритмасига секин аралаштириб турган ҳолда ГС таркибига турли моль нисбатдаги тикувчи агент киритилди. Бунда тизимнинг структураланиш жараёни дарҳол содир бўлади, яъни тизимнинг қовушқоқлиги юз марталаб ортиб, ивиқли боғлам (гел) ҳосил бўлади.

Кимёвий тикиш натижасида, динамик қовушқоқлиги 35,3 Па·с га тенг ивиқ олинди. Ивиқли боғламнинг физик-кимёвий ва реологик хоссалари ўрганилди. ГК нинг ивиқ ҳосил қилиш механизми ГС ва комплекс ҳосил қилувчи агентлар (тетраборат, пентаэритритборат, сорбитборат) ўртасида: борат иони учун (натрий тетраборат учун) галактоманнан пираноза халқаларидаги гидроксил гуруҳларидан 4 та водород ионларининг борат ионларига алмашиниши, пентаэритрит ва сорбит учун эса спиртдаги гуруҳлар орасидаги молекулалараро боғнинг ҳосил бўлишидан вужудга келади.

Гел ҳосил бўлиш реакцияси қуйидаги схема бўйича давом этади:



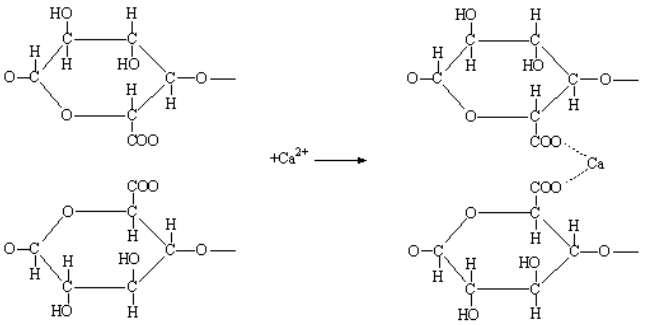
Кейинги тадқиқотимизда гел ҳосил қилувчи сифатида пектинни ўргандик:



Пектинни гел ҳосил қилиш реакциясини Ca^{+2}, Co^{+2}, Mg^{+2}, Zn^{+2} поливалент металл ионлари ва кўп асосли: лимон, глутар ва вино кислоталар иштирокида ўрганилди.

Пектиннинг гел ҳосил қилиш механизми пектин макромолекуласи занжиридаги карбоксил гуруҳидаги водород ионларининг кальций ионлари (ёки бошқа поливалент катионлар) билан ўзаро таъсири натижасида юзага келганлиги аниқланди. Кўп асосли кислоталар гел ҳосил қилувчи макромолекулалар билан ўзаро мустаҳкам боғланишда асосий ўрин эгаллайди.

Суюқликни ушлаб турувчи (лимон кислотасининг сувли эритмаси) шаклланган уч ўлчовли гел структурасини қуйидаги схематик тарзда ифодалаш мумкин:

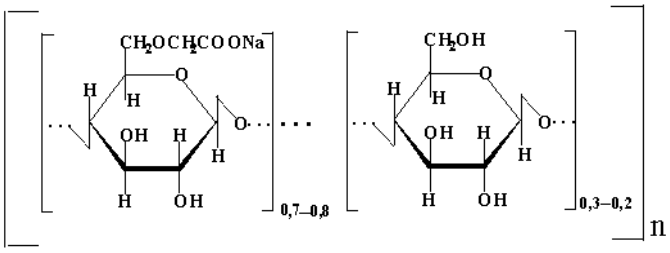


Пектин ва тикувчи эритмаларнинг турли концентрацияларини, шунингдек, pH муҳитини танлаган ҳолда, эритмаларнинг оқувчанлигини бутунлай йўқотиш мумкин. Пектиннинг гел ҳосил қилишида олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, пектин Co^{+2} ҳамда Ca^{+2} ионлари билан мустаҳкам, эластик гел ҳосил қилиб, бошқа метал ионлари билан эса динамик

қовушқоқлиги 3,0 Па·с дан кам бўлган беқарор, синувчан ёки донадор бўлган ивиқ ҳосил қилиниши аниқланди.

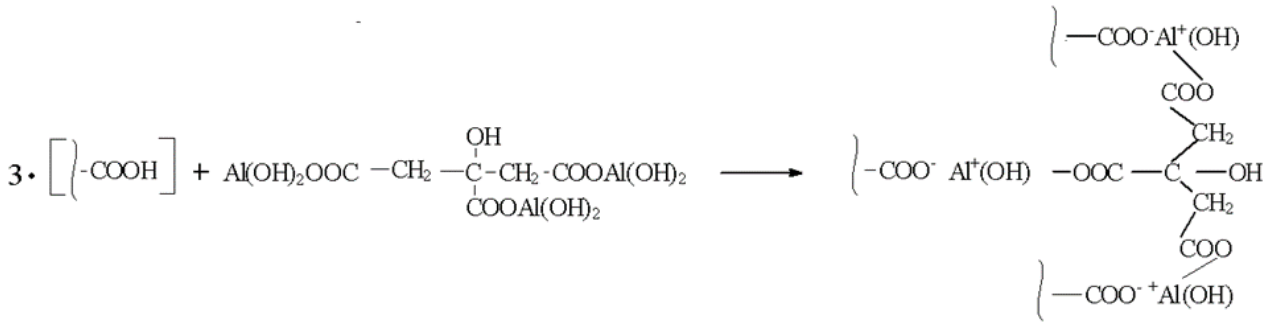
Тадқиқотимизда натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) навбатдаги объект сифатида танланди.

Na-КМЦ макромолекула занжирида – COONa гуруҳи сақловчи, кенг қўлланиладиган гел ҳосил қилувчи ҳисобланади:



алмашиниш даражаси - 0,7 полимерланиш даражаси - n=450

Na-КМЦ эритмасининг структуралаш жараёни унга кўп асосли кислоталар (лимон, вино, глутар) иштирокида турли нисбатлардаги поливалент металл ионларини (Me^{+n}) қўшиш ва pH муҳитини ўзгартириш орқали тадқиқ қилинди. Ивиқ ҳосил қилувчи Na-КМЦ эритмасидаги асосий реакция Na-КМЦ макромолекулаларидаги -COOH гуруҳини поливалент металл ионлари (Al^{+3} комплекс тузи ва лимон кислотаси) билан ўзаро таъсирлашувининг натижаси эканлиги исботланди.



Na-КМЦнинг ивиқ ҳосил қилиш реакцияси

Na-КМЦ нинг кимёвий тикилиши натижасида, динамик қовушқоқлиги 22,8 Па·с га тенг мустаҳкам ивиқ олинди. Ивиқни глицерин ва пропиленгликол билан пластификациялаб, динамик қовушқоқлиги 4,6 Па·с га тенг бўлган гел асоси олинди.

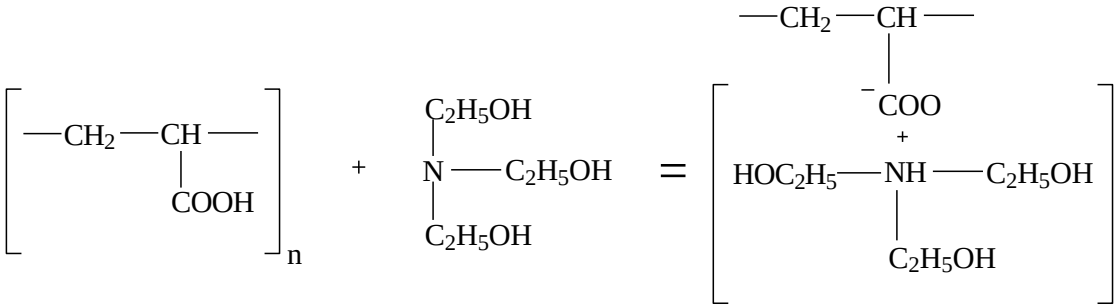
Тадқиқотларимизда навбатдаги гел ҳосил қилувчи бирикма сифатида карбопол ўрганилди. Синтетик полимер бир нечта маркаларининг скринги ўтказилиб, тадқиқотларимизга мос келувчи “Ультрез 21” карбопол маркаси танлаб олинди. Карбопол “Ультрез 21” синтетик полиакрил кислота полимери бўлиб, пентаалилэритрит билан мустаҳкам тикилган. Карбопол эритмаси кислотали муҳитга эга бўлиб, нейтрал гел асосини олиш мақсадида нейтралланади. Тадқиқотларда карбополни нейтраллаш учун бир нечта нейтралловчи агентлар ва уларнинг гел динамик қовушқоқлигига таъсири ўрганилди. Карбополнинг 1,0% ли сувли дисперсиясида pH муҳити 2,8 га тенг.

1-жадвал

Нейтралловчи агентнинг карбопол динамик қовушқоқлигига таъсири

Нейтралловчи агент (карбопол: нейтрал.агент 1:1 моль нисбатларда)	pH муҳит	Динамик қовушқоқлик, Па·с	Изоҳ
NH_4OH	5,8	4,0	Юмшоқ гел
NaOH	7,1	6,4	Барқарор шаклга эга гел
Диизопропаноламин	5,7	3,8	Гел оқувчан
Аминометилпропанол	5,6	2,67	Гел оқувчан
Моноэтаноламин	5,5	2,0	Гел оқувчан
Диэтаноламин	5,7	3,7	Беқарор шаклга эга гел
Триэтаноламин	6,5	6,5	Барқарор шаклга эга, яхши суриладиган, нейтрал гел

1-жадвалдан кўриниб турибдики, карбополни триэтаноламин ва ишқор билан нейтраллаш натижасида, барқарор шаклга эга, шаффоф гел ҳосил бўлди. Карбопол эритмасига триэтаноламин қўшилганда юқори қовушқоқликка эга, pH муҳити нейтрал бўлган гел ҳосил бўлганлиги сабабли, уни нейтралловчи агент сифатида танланди. Ивиқ ҳосил бўлишини қуйидаги схематик тарзда кўрсатиш мумкин:



pH муҳити 6 дан юқори бўлганда полимернинг карбоксил гуруҳлари ионланади, натижада манфий зарядланган заррачаларнинг ўзаро итарилиш жараёни содир бўлиб, полимернинг бўкиши ва занжири тўғриланиши ҳисобига гел ҳосил бўлади.

Гидрофил полимерларни структуралаш натижасида, гелли асослар яратилнган ва уларнинг олиш технологиялари ишлаб чикарилган. Комбинацияланган композиция яратишда мақбул асосни танлаб олиш учун олинган барча асос намуналари қиёсий ўрганилди.

2-жадвалда ГС, пектин, Na-КМЦ ва карбопол асосидаги гелларнинг қиёсий кўрсаткичлари келтирилган:

Жадвалда кўриниб турганидек, Na-КМЦ ва карбопол орқали ҳосил бўлган гел асослари барқарор шаклга эга ва сақлашда шакли турғун эканлиги аниқланган. Бироқ, Na-КМЦдан гел асосини олиш технологияси кўп босқичли ҳисобланади, технологияни соддалаштириш ва арзонлаштириш мақсадида карбопол асосида гелли асос – 7 намуна танлаб олинди ва унинг асосида

комбинацияланган дори воситаси хамда ультратовуш ташхиси учун контакт муҳити ишлаб чиқилди.

2-жадвал

Гел асосларининг қиёсий кўрсаткичлари

№	Гел хосил қилувчи	Тикувчи агент	pH мухит	Динамик қовушқоқ., Па·с	Изох
1	Гуар смоласи	Сорбитоборат	7,2	11,2	Резинасимон гел
2	Гуар смоласи	Пентаэритрит борат	7,2	36,3	Резинасимон гел, ёпишқоқ
3	Пектин	Ca^{+2}:лимон кислотаси	6,0	4,1	Гел шакли барқарор, сақланиши беқарор
4	Пектин	Co^{+2}: лимон кислотаси	5,8	4,0	Гел шакли барқарор, сақланиши беқарор
5	Na-КМЦ	AL^{+3}:лимон кислотаси	6,5	4,5	Гел шакли барқарор, сақланиши беқарор
6	Карбопол (0,5%)	NaOH 2M	7,1	4,4	Гел шакли барқарор, сақланиши барқарор
7	Карбопол (0,5%)	Триэтаноламин	6,5	4,6	Гел шакли барқарор, сақланиши барқарор

Диссертациянинг **«Аллергияга қарши комбинирланган «Флудигель» препарати таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш»** номли **тўртинчи бобда** аллергия, замбуруғ инфекцияси асоратларини даволаш учун мўлжалланган препаратни олиш технологияси ва унинг таркибини тадқиқ этиш натижалари келтирилди.

Кўп компонентли дори воситалари яратишда физик-кимёвий, фармакодинамик ва фармакокинетик муносабатларда ўзаро бир бирига мос келиши зарур бўлган гел композициялар таркибий қисмларининг ўзаро таъсири билан боғлиқ муаммо вужудга келмоқда. Шунинг учун асосий таъсир кўрсатувчи модда– антигистаминни танлашда, унинг гелли асос билан эрувчанлиги ва мослашувчанлилигини ўрганиш зарур бўлди. Гелли асосга антигистамин препаратини бириктириш учун, I, II, III авлодга тегишли бўлган бир нечта антигистамин препаратлар, аниқроғи дифенгидрамин, хлоропирамин, лоратадин, цитеризин, фексофенадин препаратлари ўрганиб чиқилди. Антигистамин препаратларининг карбапол билан эрувчанлиги ва мослашувчанлиги бўйича олиб борилган тадқиқотлар, уларнинг кўпчилиги сув ва этил спиртида эримаслиги, улар карбопол билан мос тушмаслигини кўрсатди. Дифенгидрамин сув, этил спирти, диметилсульфоксидда яхши эрийди, у замбуруғга қарши препаратлар билан реакцияга киришмайди, унинг антигистамин фаоллиги гел композициясида ҳам ўзгармайди. Препаратнинг асосий таъсир кўрсатувчи компоненти сифатида бирмунча самарали, мавжуд ва арзон субстанция бўлган дифенгидрамин танлаб олинди.

Теридаги аллергик тошмалар кўпинча иккинчи инфекция асоратини, масалан замбуруғли инфекция келтириб чиқаради. Замбуруғ инфекциясига қарши воситани танлаш мақсадида имидазол ва триазол ҳосилалари: миконазол ва клотримазол, флуконазол, шунингдек, нистатинлар ўрганилди. Шуни таъкидлаб ўтиш жоизки, ўрганилаётган препаратлар сувда эримайди,

этил спиртида маълум даражада эрийди, бу эса гел композициясини қатламларга ажралишини келтириб чиқаради. Флуконазол ўзининг яхши ўтказувчанлик ва замбуруғ инфекциясига қарши кенг қамровли таъсирига эга, у нафақат юзаки, балки чуқур микозлар ва кандидозни ҳам даволайди. Олинган натижалар ва таҳлил қилинган бирикмаларнинг физик-кимёвий хоссаларидан келиб чиқиб, иккита фаол компонент: дифенгидрамин ва флуконазол танлаб олинди. Ёрдамчи компонентлар сифатида диметилсульфоксид, глицерин ва этил спирти танлаб олинди.

3-жадвалда бир фоизли карбопол концентрациясининг динамик қовушқоқлик таҳлили асосида препаратнинг мақбул таркиби бўйича танлаш натижалари кўрсатиб ўтилган.

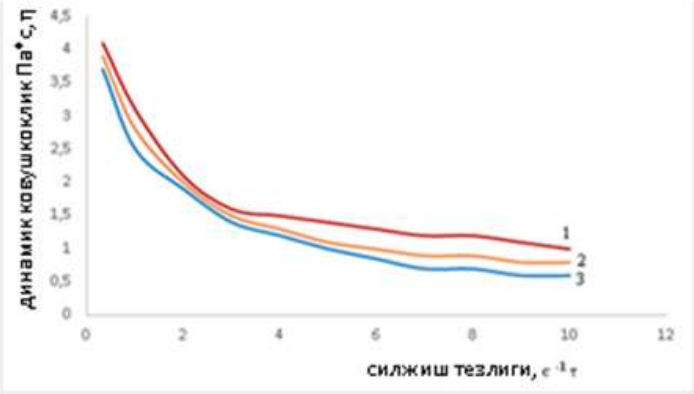
3-жадвалдан кўриниб турибдики, дифенгидрамин концентрациясини 1,0 % дан кўпроқ, флуконазолни 0,5% дан кўпроқ ошириш гелнинг қовушқоқлигини пасайиши ва чўкма тушишига олиб келган. Флуконазол концентрациясини 0,5% дан кам, дифенгидраминни 1 % дан кам қилиб камайтириш эса препаратнинг фаоллигини пасайтиради. Глицерин ва этил спирти концентрациясини ошириш композициянинг реологик хоссасини ўзгаришига олиб келади. Мақбул сифатида 1 % – дифенгидрамин концентрацияси, флуконазолни эса 0,5 % концентрацияси танланди (6 намуна).

3-жадвал

Динамик қовушқоқликка боғлиқ ҳолда препаратнинг мақбул таркибини танлаш

Намуна-лар	Диме-тилсуль фоксид, %	Эта-нол, %	Глице-рин, %	Флуко-назол, %	Дифенгид-рамин, %	Динамик қовуш., Па·с	Кузатилган самара
1	5	5	5	1	1	3,95	Гелсимон, оқ рангили масса (чўкма)
2	10	10	10	1,5	1,5	2,0	ДМСО хидли қуюқ оқ масса
3	5	15	15	1,0	1,5	2,2	Лойқа, оқувчан гел
4	5	15	15	1,5	1,0	2,5	Юмшоқ гел, ранги оқ (чўкма)
5	5	15	15	0,5	0,5	4,3	Гел, шакли барқарор, шаффоф (кучсиз аллергияга қарши)
6	**5**	**15**	**15**	**0,5**	**1**	**4,1**	**Гел, шакли барқарор, шаффоф**
7	5	15	15	1,0	0,5	3,99	Лойқа гел

Гел композицияларининг муҳим параметрларидан бири, бу уларнинг структуравий механик хоссасидир. Шунинг учун кейинги босқичда тадқиқ этилаётган «Флудигель» композицияни, «Фенистил гель» (Швецария) ва «Псило бальзам» (Нижфарм, Россия) аналог импорт препаратлари билан қиёслаш орқали унинг динамик қовушқоқлигини ўрганишга эътибор қаратилди.



1-расм. «Флудигель» (1), «Псило бальзам гел» (2), «Фенистил гель» (3) препаратлари динамик қовушқоқлигининг силжиш тезлигига боғлиқлиги:

1-расмдан кўриниб турибдики, 0,3 $с^{-1}$ силжиш тезлигида, динамик қовушқоқлиги «Флудигель» - 4,1 Па·с, «Псило бальзам» - 3,9 Па·с, «Фенистил» гель - 3,7 Па·с ташкил этди. Ушбу тадқиқотлар синалаётган препарат барқарор шаклга эга бўлганлигини кўрсатмоқда. Ишлаб чиқилган гел композицияси «Флудигель» деб номланди. Препаратнинг физик-кимёвий, қовушқоқлик-эгилувчанлик хусусиятлари тадқиқ этилди, унинг барқарорлиги ўрганилди, микробиологик синов ўтказилди, сифат ва сон жиҳатдан таркиби аниқланди. Препаратнинг 5 та серияси намуналарида стандартлаш ўтказилди. 4-жадвалда «Флудигель» препаратининг асосий кўрсаткичлари берилган.

4-жадвал

«Флудигель» гелининг сифат меъёр кўрсаткичлари

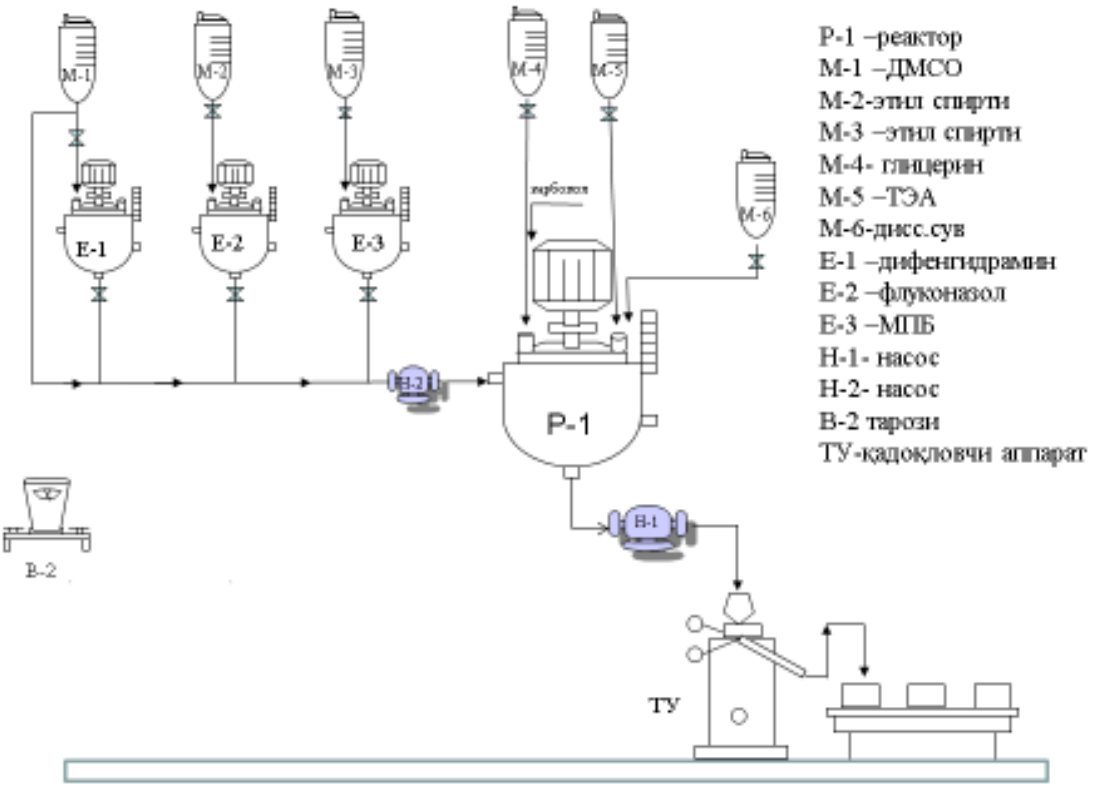
Сифат кўрсаткичи	Талаб ва усуллар	Меъёрий техник хужжат талаблари
Тавсифи	Визуал органолептик ГФ РФ ОФС.1.1.0001.18	Бир жинсли, рангсиз, шаффоф гел,визуал мос келади бир жинсли, рангсиз визуал мос келади рангсиз шаффоф гел,
Чинлиги Миқдорий аниқлаш Дифенгидрамин, % Флуконазол, %	Чинлик таҳлили ЮССХ	Дифенгидрамин ва флуконазол стандарт намунанинг хроматограмма асосий чўққисига текширилаётган гель эритмаси намунасининг чўққиси хроматограммадаги ушланиш вақтига мос келиши керак. Дифенгидрамин ва флуконазолнинг 100г гелдаги миқдори 1,0±0,05, 0,5±0,05 бўлиши керак.
Қадоқдаги оғирлик	Гравиметрик ОФС.1.4.2.0007.16	Талабга мос ҳолатда.
Сувли ажратма pH и	Потенциометрик	5,8 дан 6,85 гача .
Микробиологик тозалиги	ДФ XIII талабига муофиқ 1,0 г (мл) да гр (–) бактерия ва замбуруғлар 100 дан ортиқ эмас. Энтробактериялар 10 ортиқ эмас, St. aureus ва Ps. Aeruginosa мавжуд эмас	Маҳаллий қўллаш учун мўлжалланган препаратлар талабига кўра тозалиги иккинчи тоифага мос келади.
Қадоғи	25, 40 г гел ламинат ва полимер тубаларда қоронғи шишадан тайёрланган банкада. Ҳар бир тубалар йўриқнома билан картондан тайёрланган қутига жойланган.	
Яроқлилик муддати	2 йил	

Юқорида кўрсатиб ўтилган натижалар асосида аллергияга қарши комбинацияланган дори воситасини яратиш учун карбопол асосидаги гел композициясини дифенгидрамин, флуконазол, диметилсульфоксид, глицерин ва этил спирти билан бир бирига мослаштириш имконини берувчи стратегия танлаб олинди.

Композиция таркибини назарий ҳамда тажриба жиҳатдан асослангандан сўнг, препаратнинг технологик ва аппаратура схемаси ишлаб чиқилди.

«Флудигель» препаратини тайёрлаш технологияси бир неча асосий босқичлардан иборат: Р1 реакторида карбопол эритмасини тайёрлаш, Р1 га дифенгидрамин, этил спирти ва метилпарабен эритмаларини қўшиш (Е-1,2,3 реакторлар), сўнгра М4 дан Р1 реакторига глицерин қўшиб, флуконазол барча эритмаларни аралаштириш, нейтраллаш учун М5 дан Р1 реакторига триэтаноламин қўшиш. Эритмаларнинг қўшилиш тартиби, аралаштириш вақти ва аралаштиргичнинг айланиш тезлиги, эритма pH ни қатъий назорат қилиш лозим. Битта параметрни ўзгариши гелни яроқсиз ҳолга келишига олиб келади. Аллергияга қарши «Флудигель» дори воситасини яратилган технология асосида ишлаб чиқариш, хорижий аналогларига нисбатан тайёр махсулот нархини сезиларли даражада камайтиради. «Флудигель» дори воситасини катта афзаллиги унинг таркибида гормон, антибиотик йўқлиги эса уни ножўя таъсир кўрсатмасдан очиқ яраларда қўллаш имкониятини яратади.

«Флудигель» гелини ишлаб чиқариш аппаратура схемаси



Тадқиқотнинг кейинги босқичида композицияни клиник олди синовлари ўтказилди.

Клиник олди тадқиқотлари шуни кўрсатдики, «Флудигель» дори воситаси токсик бўлмаган препаратлар синфига киради, препарат LD_{50} нинг ўртача ўлим даражаси 25000 мг/кг дан ортиқ, у нисбатан зарарсиз моддалар VI синфига киради. Бундан ташқари «Флудигель» дори воситаси кумулятив, терини қайта тикловчи хусусиятларга эга эмас, ҳайвонларнинг репродуктив функцияларига токсик таъсир кўрсатмайди.

Гел намуналарининг специфик фаоллигини ўрганиш бўйича изланишлар натижасида қуйидаги хулосага келинди:

ўрганилган гел экспериментал контакт дерматити, оғир замбуруғли инфекцияга кучли таъсир кўрсатади. «Флудигель» дори воситаси клиник синовларини ўтказишга рухсат олиш учун МТХ тайёрланди ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техникаси экспертизаси ва стандартлаш Давлат маркази» ДУКга топширилди. Препарат амалиётга жорий қилиш босқичида.

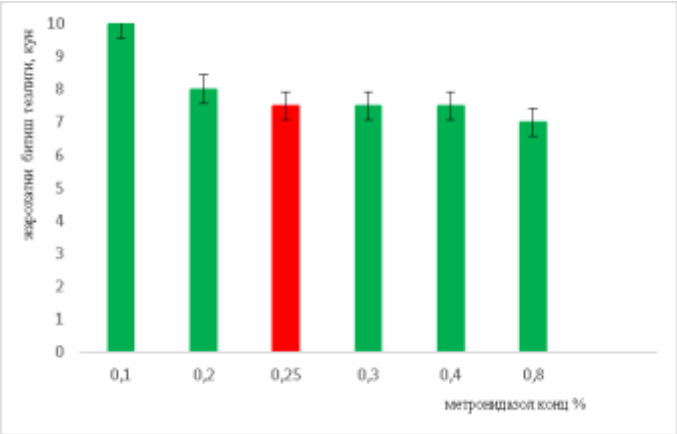
Диссертация ишининг бешинчи **«Яра битказувчи «Тимогель» оригинал препарати таркибини ва технологиясини ишлаб чиқиш»** бобида яра битказувчи комбинацияланган «Тимогель» препаратини олиш технологиясини ишлаб чиқиш натижалари келтирилган.

Яра битказувчи, яллиғланишга қарши хусусиятларга эга ва шу билан бирга теридаги яра битишининг репаратив жараёнларни тезлаштириштирувчи гел композициясини олиш мақсадида тадқиқот олиб борилди ва ишлаб чиқилган асос таркибига: иммуномодулловчи, антибактериал ва антисептик препаратлар киритилди.

Антибактериал препаратни танлаш учун - цефалексин, цефтриаксон, полимиксин, метронидазол, тетрациклин каби бир нечта дори воситалар ўрганилди.

Юқорида келтирилган препаратларнинг эрувчанлиги ва карбополга мувофиқлиги бўйича тадқиқотлар шуни кўрсатдики, метронидазолдан ташқари барча препаратлар карбополга мос келмайди, этил спиртида қийин ёки умуман эримайди, уларни гел асосига қўшилганда, гел қатламларга ажралиб, чўкма ҳосил бўлди. Шунингдек, метронидазол кенг қамровли таъсирга эга самарали антибактериал ва антипротозоал воситадир.

Кейинги тадқиқотлар якуний маҳсулотдаги метронидазол концентрациясини танлашга қаратилди. 2-расмда яранинг битиш тезлигига гел асоси таркибидаги метронидазолнинг турли хил концентрациялардаги таъсир натижалари келтирилган. Метронидазол концентрациясининг 0,25% дан ошиши яра битишини тезлаштирмасдан, аксинча препарат сарфини ошириб, реологик хусусиятларнинг (динамик қовушқоқликнинг пасайиши) ёмонлашувига олиб келиши аниқланди.

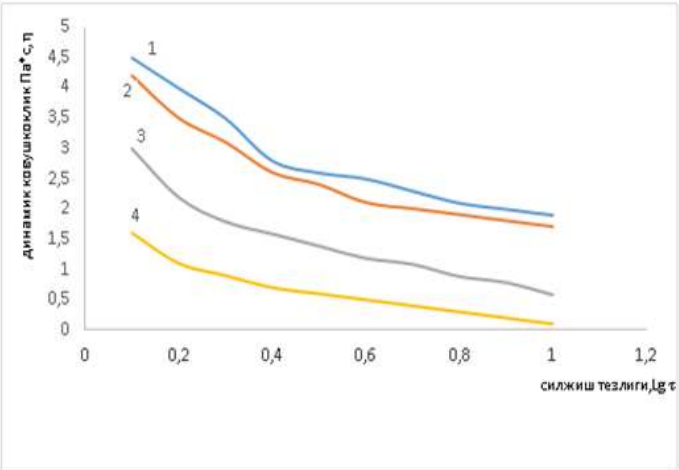


2 - расм. Турли хил концентрацияда метронидазол сақлаган гел асосининг яра битиш тезлигига таъсири (M±m; n=6) *$P \leq 0,05$ назорат гуруҳига нисбатан

Тажриба натижалари шуни кўрсатдики, гел таркибидаги метронидазолнинг минимал миқдори 0,25% бўлганда, фаол компонентнинг терига секин ва доимий сўрилишини ва унинг инфекция марказига тарқалишини таъминлаб, модда яллиғланиш жойида тўғридан-тўғри таъсир эта бошлайди. Шунинг учун ҳам гел асосида 0,25% метронидазол сақлаган концентрация мақбул деб топилди.

Антибактериал ва антисептик препаратлар умумлашма ҳолда даволаш самарадорлигини ошириб, яллиғланиш жараёни хавфини камайтиради. Шунинг учун кейинги компонент сифатида антисептик препарат танланди. Энг кўп қўлланиладиган ва кенг тарқалган самарали антисептик бу хлоргексидин бўлиб, кичик концентрацияларда (0,01-0,05%) қўлланилади, антисептик восита сифатида айнан ушбу антисептик танланди.

Гелнинг динамик қовушқоқлигига хлоргексидин турли концентрацияларининг (0,01, 0,025, 0,03, 0,04%) таъсири бўйича тадқиқотлар олиб борилди. Гел асосига 0,025% дан юқори миқдорда хлоргексидин қўшилганда гел қовушқоқлиги пасая бошлайди, хлоргексидин концентрациясининг ошиб бориши билан гел композициясининг барқарорлиги йўқолишига олиб келади. 4-расмда препаратнинг динамик қовушқоқлигига гел таркибидаги хлоргексидин турли концентрацияларининг таъсири кўрсатилган.



1. Хлоргексидин концентрацияси - 0,01%.
2. Хлоргексидин концентрацияси - 0,025%.
3. Хлоргексидин концентрацияси - 0,03%.
4. Хлоргексидин концентрацияси - 0,04%.

3 -расм. Турли концентрацияда хлоргексидин сақлаган геллар динамик қовушқоқлигининг силжиш тезлигига боғлиқлиги

3-расмдан кўриниб турибдики, хлоргексидин концентрациясининг 0,025% дан ошиши динамик қовушқоқликнинг 1,6 Па·с гача пасайишига олиб келади, гел барқарор шаклини йўқотади. Фаол таркибий қисмлар ва гел асосининг мувофиқлигини текшириш учун гел асосига хлоргексидин, метронидазол қўшилди ва композициянинг динамик қовушқоқлиги ҳамда унинг патоген микрофлорага (бактерия ва замбуруғга қарши фаоллиги) сезгирлиги текширилди. 6-жадвалда гел композицияси фаол таркибий қисмлар концентрацияларининг динамик қовушқоқликка таъсири кўрсатилди.

5 - жадвал

Гел композицияси динамик қовушқоқлигига хлоргексидин ва метронидазол концентрациялари таъсири (100 г гел ҳисобидан**)**

№	Хлоргексидин, %	Метронидазол, %	Динамик қовушқоқлик, Па·с	Кузатилган эффект
1	0,01	0,25	4,46	Гел барқарор, лекин паст бактериоцид таъсирга эга
2	0,02	0,25	4,32	Гел барқарор, бактериоцид таъсир намоён қилади
3	0,025	0,25	4.2	Гел барқарор, шаффоф, яққол бактериоцид таъсир намоён қилади
4	0,03	0,25	3,05	Гел барқарор шаклга эга эмас
5	0,035	0,25	2,58	Гел барқарор шаклга эга эмас
6	0,04	0,25	1,6	Гел барқарор шаклга эга эмас

5-жадвалдан кўриниб турибдики, хлоргексидин концентрациясининг 0,025% дан ошиши билан композициянинг динамик қовушқоқлиги пасаяди. Жадвалдаги 3 та намуна қовушқоқлик ўлчовининг 4 дан 8 Па·с гача мақбул чегарасида тушаётганини ва шу билан бирга юқори бактерицид фаоллик намоён қилганини кўрамиз. Шунинг учун биз яна бир бор фаол таркибий қисмлар концентрациясини (алоҳида ва аралаш ҳолда) тўғри танланганлиги тасдиқладик.

Яранинг битиш муддатини тезлаштириш мақсадида, иммуномодулловчи препарат танланди. ЎзР ФА Биоорганик кимё институтида маҳаллий иммунитет омилларини фаоллашувига ёрдам берадиган ва емирилишли зарарланган тери ҳамда шиллиқ пардаларнинг эпителизациясини тезлаштирувчи, иммуномодулловчи «Тимоптин» препарати ишлаб чиқарилади. Турли концентрацияларда «Тимоптин» сақлаган яра битказувчи гелнинг яллиғланишга қарши фаоллиги таркибида сут эмадиган бузоқлар қони диализати сақлаган «Солкосерил» гель (Швеция) билан таққослаб ўрганилди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, 100 мкг/100 г концентрацияда «Тимоптин» сақлаган яра битказувчи гел яллиғланишга қарши- 80-85% юқори фаоллик намоён қилди, «Солкосерил» гелининг фаоллиги эса 55-60% ни ташкил этди.

Гелнинг фаол компонентларини танлаш бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари гел композициясининг мақбул таркибини аниқлаш имкониятини берди:

Фаол компонентлар, %		Қўшимча компонентлар, %	
Метронидазол	0,25	Карбопол	0,5
Хлоргексидин	0,025	Этанол	5,0
Тимоптин	0,0001	Триэтаноламин	0,6
		Сув	қолгани

Метронидазолни бошқа турли хил таъсир механизмдаги фармакологик гуруҳ (антисептик, иммуномодулятор) препаратлари билан комбинациялаш кучли синергизмни таъминлади ва бу фармакологик самарадорлигини мақбуллаштириши ҳисобига организмга дори юкламаси ва дозасини камайтириш имкониятини берди. Ишлаб чиқилган препарат «Тимогель» деб номланди. 6-жадвалда комбинацияланган яра битказувчи гелнинг фаоллиги композиция таркибига кирувчи ингредиентлар билан солиштириб ўрганилган тадқиқот натижалари келтирилган.

6 -жадвал

Комбинацияланган яра битказувчи гел фаоллигини композиция таркибига кирувчи ингредиентлар билан таққослаш (M±m; n= 10, *P≤0,05)

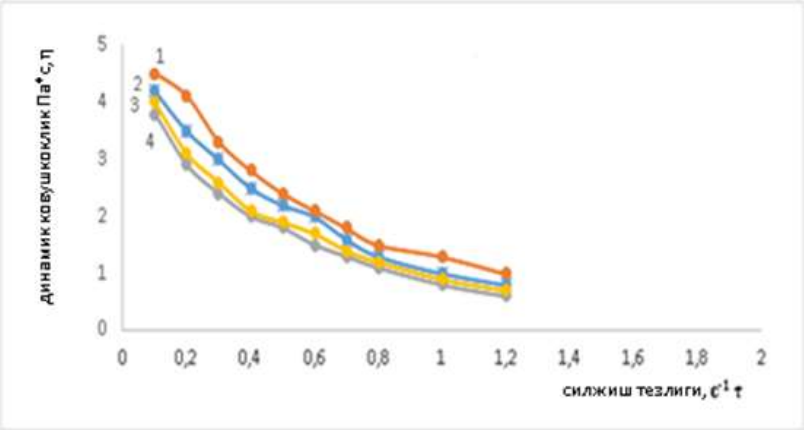
Препаратлар	**Антиэкссудат фаоллик, (карагенин шиш модели) %**	**Яранинг битиш тезлиги (тери жарохати модели),%**	**Яранинг битиш тезлиги (термик куйиш модели), %**	**Анальгетик фаоллик, соат**
Назорат Препаратнинг гел асоси	30	39	36	мавжуд эмас
Метронидазол 0,25%	55	56	58	мавжуд эмас
Хлоргексидин 0,025%	58	57	54	мавжуд эмас
Тимоптин 0,0001%	59	60	58	0,3
Комбинирланган препарат таркиби,% метронидазол-0,25 хлоргексидин-0,025 тимоптин-0,0001	**84**	**92**	**86**	**2**

6-жадвалдан кўриниб турибдики, гел таркибида келтирилган барча таркибий қисмлар умумий ҳолда қўлланилиши алоҳида қўллашдан кўра самарали ҳисобланиб, бу эса гел кўринишидаги дори таркибига кирувчи моддаларда синергизм мавжуд деган хулосага келиш мумкин.

Кейинги тадқиқотлар препаратнинг физик-кимёвий ва реологик хусусиятларини ўрганишга (pH, қуруқ қолдиқ, фаол таркибий қисмларнинг

ажралиб чиқиш кинетикаси, барқарорлик, микробиологик тозалиги ва бошқ.), ингредиентлар таркибини миқдорий аниқлаш усулларини ишлаб чиқишга қаратилган. Гел асосидаги препаратнинг энг муҳим кўрсаткичларидан бири унинг қовушқоқ-оқувчанлик хусусиятидир, шунинг учун ҳам реологик хусусиятлар хорижда ишлаб чиқарилган аналог препаратлар билан таққослаб ўрганилди.

4-расмда яра битказувчи «Тимогель» препарати ва унинг аналогларининг реологик тадқиқотлар синови келтирилган. 4-расмдан кўриниб турибдики, гел асосининг (0,5% карбопол) динамик қовушқоқлиги 4,5 Па·с, яра битказувчи гелда 4,2 Па·с, «Солкосерил» гелида 4,0 Па·с, «Левомеколь» да - 3,8 Па·с, яъни препаратнинг динамик қовушқоқлиги импорт аналог препаратлар даражасида.



4-расм. Яра битказувчи препарат ва таққослаш препаратларнинг (аналог) динамик қовушқоқлигини тебраниш тезлигига боғлиқлиги: гел асоси – эгри чизиқ-1, «Тимогель» - эгри чизиқ-2, «Солкосерил» - эгри чизиқ-3, «Левомеколь» - эгри чизиқ4

Сақлаш ҳароратини аниқлаш учун яра битказувчи гелнинг тажриба намуналари ва «Левомеколь» дори воситасини таққослаш препаратларини қўшимча турли ҳароратдаги реологик тадқиқотлари ўтказилди. 8-жадвалда ҳарорат 20 дан 45^{0}С гача ўзгарганда, препаратнинг динамик қовушқоқлигига ҳароратнинг таъсири натижалари келтирилган.

7-жадвал

«Тимогель» препаратининг динамик қовушқоқлигига ҳароратнинг таъсирини аналогларига нисбатан солиштириш

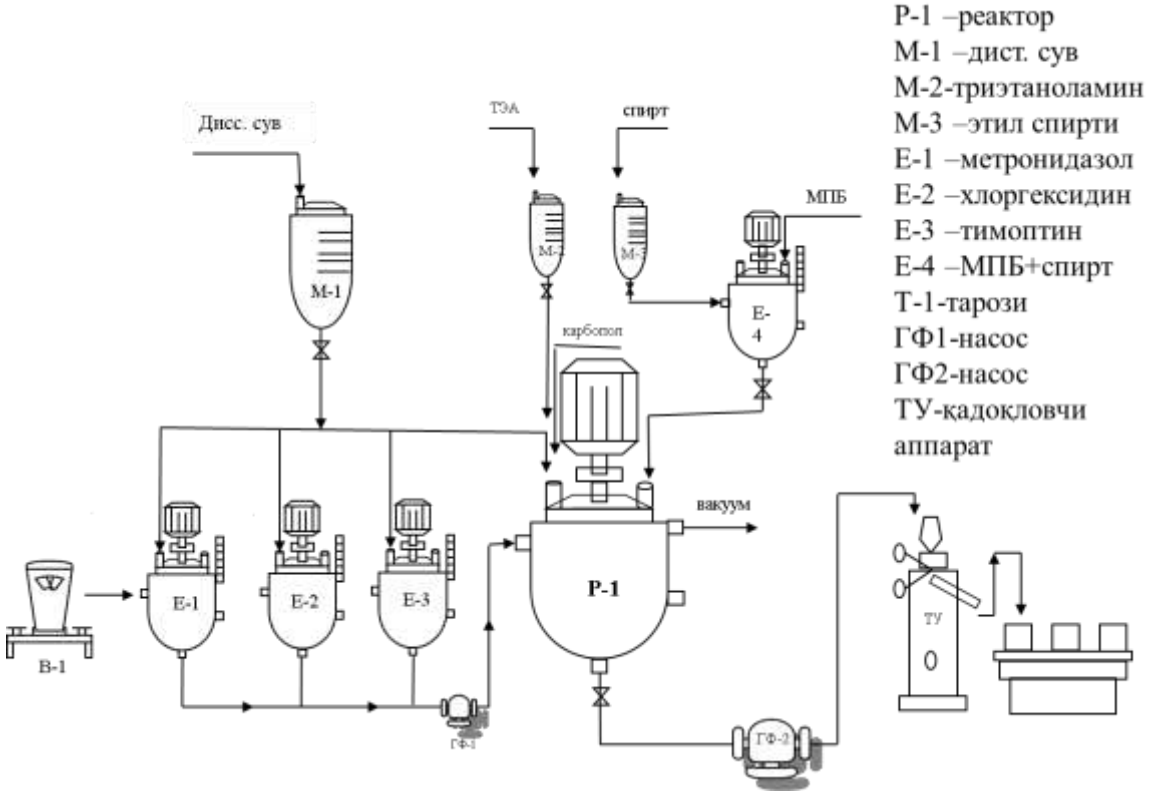
Ҳарорат, ^{0}С	Динамик қовушқоқлик, Па·с Тимогель	Динамик қовушқоқлик, Па·с Левомеколь	Динамик қовушқоқлик, Па·с Солкосерил
20	4,3	3,9	4,0
25	4,3	3,8	3,9
30	4,3	3,5	3,8
35	4,3		3,7
40	4,0		3,5
45	3,91		

7-жадвалдан кўриниб турибдики, ҳарорат препаратларнинг реологик хусусиятларига таъсир қилади. Ҳароратнинг 35 дан 45^{0}С гача кўтарилганда яра битказувчи препаратнинг динамик қовушқоқлиги 3,91 Па·с гача пасаяди,

шунинг учун яра битказувчи гелнинг сақлаш ҳарорати 5 дан 35^{0}С оралиғида эканлиги аниқланди.

Препарат тажриба намуналарининг микробиологик тозалиги 5 дан 35°С гача бўлган ҳароратда 24 ой давомида сирт юзаси ва чуқур экиш усуллари билан сақланганда патоген микрофлораларнинг йўқлиги аниқланди.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида ишлаб чиқаришнинг технологик ва аппаратура схемалари ишлаб чиқилди.



5-расм. Яра битказувчи «Тимогель» препаратининг аппаратура схемаси

Р-1 реакторида карбопол эритмаси тайёрланади, Е1, Е2, Е3, Е4 реакторларда метронидазол, хлоргексидин, тимоптин эритмалари ва МПБ нинг этил спиртдаги эритмаси аралаштиргич ёрдамида тайёрланади. Барча эритмалар Р-1 реакторига қатъий тартибда аралаштириб турган ҳолда қўшилади ва 20 дақиқа давомида аралаштирилади. Сўнгра М2 идишидаги триэтаноламин билан нейтраллаш жараёни олиб борилади. Препаратни олиш жараёни хона ҳароратида ва қатъий назорат остида амалга оширилади (жараёнларнинг тўлиқ тавсифи ва параметрлари регламентда келтирилган). Яра битказувчи «Тимогель» дори воситасини яратилган технология асосида ишлаб чиқариш, хорижий аналогларига нисбатан тайёр махсулот нархини сезиларли даражада камайтиради. «Тимогель» препарати билан даволаш курси «Левомеколь» препаратига нисбатан 2,5-3 марта арзон. «Тимогель» препарати қўлланилганда «Левомеколь» ва импорт қилинган аналогларига нисбатан куйиш ва яраларни битиш даражаси 5-7 кун тезроқ тузалиши аниқланган. «Тимогель» дори воситаси яраларни даволаш жараёнини барча 3 босқичида ишлатилиши мумкин, бу эса яратилган дори воситасининг катта афзаллиги ҳисобланади.

Препаратнинг таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди ва клиник олди синовлари ўтказилди.

«Тимогель» препаратининг яра битказувчи фаоллиги: каррагенин яллиғланиши, каламуш ва қуёнлардаги сунъий яралар, термик куйишлар, ультрабинафша эритемаси каби бир нечта моделларда ўрганилди.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, яра битказувчи «Тимогель» препарати қўлланилган дастлабки муддатларда ярани некротик тўқималардан тозалаб, яра юзасини «Левомеколь» суртмасига нисбатан сезиларли даражада камайтирди. Термик куйиш ва ультрабинафша эритема моделлардаги куйишни яра битказувчи препарат ёрдамида даволаганда битиш тезлиги 76 ва 92% ни ташкил қилди. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, денгиз чўчқасидаги репаратив жараёнлар ультрабинафша куйишда яра битказувчи гел таъсирида назоратга нисбатан 8-10 кун тезроқ содир бўлади.

Клиник олди синовлари ўтказилгандан сўнг, меъёрий техник ҳужжатлар ишлаб чиқилди, яра битказувчи препаратнинг 5 та серияси Фармакологик қўмитага клиник синовларни ўтказиш учун топширилди.

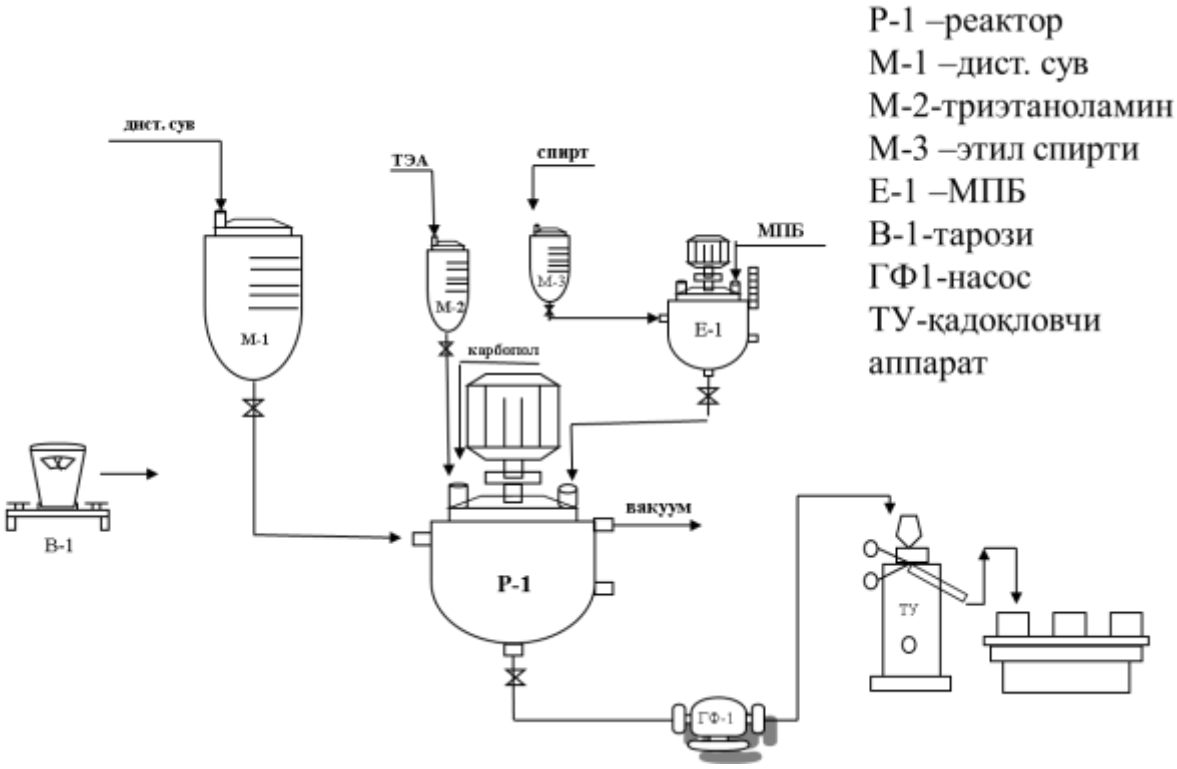
«Тимогель» препаратининг клиник синовлари унинг «Левомеколь» суртмасига нисбатан самарадорлигининг юқорилиги ва яхши ўзлаштирилишини кўрсатди.

Ташқи таъсир кўрсатувчи яра битказувчи препарат Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техникаси экспертизаси ва стандартлаш Давлат маркази»да рўйхатдан ўтказилди ва «Torimed Pharm» МЧЖ хусусий корхонасига лицензион шартнома асосида топширилиб, ишлаб чиқариш йўлга қўйилди.

VI бобда «Ультратовуш ташхиси учун «Полижель Ультра» контакт муҳитини олиш технологиясини ишлаб чиқиш» ультратовуш ташхиси учун контакт муҳитини олиш технологиясини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар келтирилган. Карбопол асосида ультратовуш текширувида мослама сенсори ва бемор танаси орасида зич тасирлашувчи гел ишлаб чиқилди. Ишлаб чиқилган гел ультратовуш ва электрофизиологик (доплер текширув, экокардиография, фото ва лазерли косметология) тадқиқотларида универсал гел ҳисобланади. Гел юқори қовушқоқликка эга 4,5 Па·с бўлиб, маҳаллий ва хориж ускуналарида бирдек самарали контакт муҳити сифатида хизмат қилади. Гель тўғридан-тўғри сенсорга ёки беморнинг танасига суртилади, осон ёйилади, терида оқиб кетмайди, узоқ вақт давомида қуриб қолмагани сабабли мослама сенсори ва бемор танасидаги таъсирлашувни сақлайди. Ташхис тугагандан сўнг гел қоғозда осон артилади ёки сувда ювилади. Гел кийимларни доғ қилмайди, аллергия чақирмайди, мосламани бузмайди, сувда эрийди.

Асосий кўрсаткичлар		Таркиби %	
Қовушқоқлик	4,5-5,0 Па·с	Карбопол	0,5
Электр ўтказувчанлик	0,4-0,5 см/м	Этанол	5,0
Акустик импеданс	$1,57x10^5$; (г/см^2)	Триэтанол	0,6
Сақлаш муддати	3 йил	Сув	

Ультратовуш ташхиси учун «Полижель Ультра» контакт муҳитини ишлаб чиқаришнинг аппаратура схемаси ишлаб чиқилди.



6 - расм. «Полижель Ультра» ишлаб чиқаришнинг аппаратура схемаси

Р1 реакторида карбопол эритмаси тайёрланади, бунинг учун М-1 дан Р1 реакторига дисстилланган сув қуйилади, карбопол солинади ва полимер тўлиқ бўккунига қадар 4-5 соат мобайнида хона хароратида аралаштирилади. Кейинги босқичда Е1 реакторида тайёрланган МПБ ни этил спиртидаги эритмаси Р1 реакторига қуйилади ва 15-20 дақиқа аралаштирилади. Карпоболни нейтраллаш учун Р1 реакторига М2 дан триэтаноламин қўшиб аралаштирилади. Нейтраллангандан сўнг реакторда гел хосил бўлади. Гел тайёрлашниг хар бир босқичида эритманинг рН мухити ва ингредиентлари миқдори назорат қилиб борилади. Ишлаб чиқилган технология асосида ультратовуш ташхиси учун «Полижель Ультра» контакт муҳитини ишлаб чиқариш маълум усул билан таққосланганда технологик жараён босқичларини 3 марта камайтиради,шу билан бирга Ультрагель (Россия) ва Соногель (Германия) аналоглари билан солиштирганда тайёр махсулот таннархини 2 баробар камайтиради.

Ишлаб чиқилган контакт муҳити Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техникаси экспертизаси ва стандартлаш Давлат маркази» ДУКда рўйхатдан ўтказилди ва «Torimed Pharm» МЧЖ хусусий корхонасига лицензион шартнома асосида топширилиб, ишлаб чиқариш йўлга қўйилди.

ХУЛОСАЛАР

1. Гидрофил полимерлар - гуар смоласи, натрий карбоксиметилцеллюлоза, пектин, карбопол асосида уларни кимёвий тикиш орқали дори воситаларни яратиш учун яроқли макромолекуляр гел системалари олинган.

2. Илк бор борат иони ва унинг комплекслари билан ГС эритмаларини структуралаш имконияти аниқланган, $[B(OH)_4]^-$ ионлари полисахарид ҳалқасидаги цис- ҳолатдаги 2 ва 3 углерод атомларнинг ОН гуруҳлари орқали тикилиши билан изохланади.

3. Кўп асосли кислоталар иштирокида Al^{3+}, Co^{2+}, Ca^{2+} поливалент металл тузлари иони билан Na-КМЦ ва пектин эритмаларини кимёвий тикилиш жараёни тадқиқ этилган. Na-КМЦ ва пектин эритмаларидан ивиқ ҳосил бўлиш жараёнининг асоси Na-КМЦ ва пектин макромолекуласи таркибидаги -СООН гуруҳлари билан поливалент металл ионларининг ўзаро таъсирлашуви эканлиги исботланган.

4. «Флудигель» ва «Тимогель» оригинал препаратларининг таркиби ҳамда технологияси тажриба ва назарий жиҳатдан асосланган. Препаратларнинг структура-механик хусусиятлари полимер, фаол ва ёрдамчи моддалар концентрацияларига, pH муҳити ва ҳароратга боғлиқлиги аниқланган. Яратилган препаратларнинг самарадорлиги тасдиқланган ва тиббиёт амалиётида қўллашга тавсия этилган.

5. Мувозанатли диализ усулидаги ярим ўтказгич парда орқали гел таркибидан фаол моддаларнинг узоқ вақт давомида ажралиб чиқиши, жумладан дастлабки 3-4 соатда диализатдаги фаол моддалар юқори концентрациясига эришиши, яъни 75% ташкил этиши ва бир сутка мобайнида юқори концентрацияда сақланиши аниқланган.

6. «Флудигель» ва «Тимогель» препаратларининг сифат ва миқдор таркибини аниқлаш усуллари ишлаб чиқилган. Тадқиқотлар препаратларнинг 2 йил мобайнида барқарор туриши кўрсатилган.

7. Ультратовуш ташхиси учун «Полижель Ультра» контакт гели ишлаб чиқилган, унинг асосий кўрсаткичлари бўйича «Соногель» (Германия), «Аквасоник» (АҚШ), «Ультрагель» (Россия) каби хорижий аналоглардан қолишмаслиги аниқланган ва ишлаб чиқаришга тавсия этилган.

8. Яра битказувчи «Тимогель» препарати ва ультратовуш ташхиси учун «Полижель Ультра» контакт муҳитига МТҲ тўплами ишлаб чиқилган ва тасдиқланган. «Флудигель» препаратининг клиник синовларини ўтказишга рухсат олиш учун МТҲ тўплами Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техникаси экспертизаси ва стандартлаш Давлат маркази» ДУКга топшириш учун тайёрланган. «Torimed Pharm» МЧЖ да «Тимогель» препарати ва «Полижель Ультра» ни ишлаб чиқариш йўлга қўйилганлиги билан изохланади.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 ПО

ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ФИЛАТОВА АЛЬБИНА ВАСИЛЬЕВНА

СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С КОМБИНИРОВАННОЙ АКТИВНОСТЬЮ, ПРОТИВ АЛЛЕРГИИ И ДЛЯ РАНОЗАЖИВЛЕНИЯ, НА ОСНОВЕ СТРУКТУРИРОВАННЫХ ГИДРОФИЛЬНЫХ ПОЛИМЕРОВ

02.00.10 – Биоорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ТЕХНИЧЕСКИХ НАУК (DSc)

Ташкент –2020

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.2.DSc/T334

Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии.

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

Научный консультант: **Тураев Аббасхан Сабирханович**
доктор химических наук, академик

Официальные оппоненты: **Сагдуллаев Баходир Тахирович**
доктор технических наук, профессор

Гафуров Махмуджон Бокиевич
доктор химических наук, с.н.с.

Халилов Равшанжон Муратджанович
доктор технических наук

Ведущая организация: **Ташкентский фармацевтический ингститут**

Защита диссертации состоится «____» _____2020 г. в_____часов на заседании Научного совета DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 при Институте химии растительных веществ (Адрес: 100170, г.Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77, Тел: 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48,

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ (регистрационный номер №____) (Адрес: 100170, ул. Мирзо Улугбека, 77, Тел: 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48, e-mail: @mail.ru)

Автореферат диссертации разослан «____»_____2020 г

(реестр протокола рассылки____ от_____2020 г

Ш.Ш. Сагдуллаев
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, д.т.н., профессор

Н.К. Хидирова
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, к.х.н.

С.Ф. Арипова
Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в мире создание мягких лекарственных форм наружного действия для терапии кожных заболеваний является одним из приоритетных и актуальных направлений биоорганичекой химии и фармацевтики. Особенно становится актуальным получение макромолекулярных систем на основе гидрофильных полимеров. Мягкие лекарственные препараты на гидрофильной основе образуют гомогенные вязкоупругие системы, при соприкосновении с поверхностью кожи легко высвобождают активные вещества и обеспечивают накопление высокой коннцентрации лекарственных веществ на месте поражения. В связи с этим в настоящее время создание мягких лекарственных форм для наружного применения на основе природных и синтетичеких гидрофильных полимеров, внедрение их в практику, создание улучшенных промышленных технологий имеет важное значение.

На сегодняшний день в мире фармацевтическая промышленность не располагает широким ассортиментом гидрофильных основ для изготовления мягких лекарственных форм на их основе. В связи с этим исследование структурирования гидрофильных макромолекулярных систем, разработка технологии их производства, создание на их основе мягких лекарственных препаратов для терапии аллергодерматозов и ранозаживления представляет актуальную проблему в практической медицине. В связи с этим создании мягких лекарственных форм путем молекулярного структурирования требует: получение макромолекулярных систем с регулируемыми молекулярными параметрами и физико-химическими свойствами путем структурирования гидрофильных полимеров; создание мягких лекарственных форм на основе лекарственных средств и макромолекулярных систем, промышленных технологий их производства.

В нашей стране были приняты широкие меры по обеспечению населения страны отечественными, высококачественными лекарствами и внедрению в производство импортозамещающих препаратов, в результате чего была создана научная основа, с новыми подходами, для производства высокоэффективных лекарственных препаратов. Конкретные задачи в реализации этой работы предусмотрены в 4-м направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан «Развитие фармацевтической промышленности, улучшение обеспечения населения и медицинских учреждений дешевыми, качественными лекарственными препаратами и медицинскими изделиями»[3]. Здесь играет важную роль создание новых лекарственных средств из местного сырья, которые могут конкурировать на мировом рынке.

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

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

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

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».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации[4].

Научные исследования, направленные на исследование процессов студнеобразования гидрофильных полимеров и создания на их основе лекарственных препаратов комбинированного действия, проводятся в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе: в Стенфордском Университете и Университете Пердью Западного Лафайета (США), в Университете Пьемонт (Италия), в лаборатории инноваций и анализа биологических процессов (Канада), на кафедре «Синтетической химии» Высшей школы инженерии Университета Киото (Япония), Московском государственном университете имени М. В. Ломоносова (Россия), Институте биоорганической химии (Узбекистан).

В результате проведенных в мире исследований по изучению процессов структурирования гидрофильных полимеров и созданию на их основе препаратов наружного действия, был получен ряд научных результатов: изучены процессы студнеобразования природных и синтетических полимеров и получен оригинальный ранозаживляющий препарат «Gel Biocodex» (Университет Пердью, США); получен гель, в состав которого входит набор из РНК молекул, ускоряющий заживление ран (Стенфордский университет США); на основе натрия гиалуроната и сульфодиазина серебра создан препарат для применения в регенеративной медицине (Университет Пьемонт, Италия); получены мягкие лекарственные формы для лечения аллергических высыпаний на коже (Университет в Новаре, Италия); в результате включения в гидрогелевые матрицы лекарственных препаратов разработан крем-гель для лечения угрей и аллергических высыпаний - «Ugresol gel» (Университет Монреаля, Канада); в результате включения противоопухолевых препаратов в гидрогелевые композиции получены гидрогели, имеющие противоопухолевую активность (Университет Киото, Япония); получены ранозаживляющие гели и мази на основе серебра «Сульфаргин», «Дермазил» (Московский Государственный университет, Россия); разработаны эффективные препараты против аллергии «Флудигель», для ранозаживления «Тимогель», контактная среда «Полижель Ультра» для ультразвуковой диагностики (Институт биоорганической химии, Узбекистан).

---

[4] Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации разработан по приведенным данным в источниках http://omicsonline.org/scholarly-journals-articles-ppts-list.php, https://pharmj. org.ua/index.php/journal /article/view/329 и на основании других источнсков.

В мире, по созданию макромолекулярных систем на гелевой основе, проводятся исследования по следующим приоритетным направлениям: созданию химически сшитых гелевых композиций, используемых в медицине и косметической хирургии; заменой монопрепаратов наружного действия на многокомпонентные препараты комбинированного действия; снижению токсических и побочных действий применяемых комплексных препаратов; усилению их терапевтического действия, а также установлению механизма их действия и созданию новых лекарственных препаратов на их основе.

Степень изученности проблемы. В научно-технической и патентной литературе приводятся и обсуждаются большое количество научных материалов по разработке технологии получения комбинированных препаратов наружного действия на основе структурированных полимеров для лечения ряда заболеваний. В этом направлении проведены исследования зарубежными учеными: H. Pepas, G.M. Harrington (USA), B. Mayer, A. Veis (German), J. Donnelu (Italy), исследованы процессы химического сшивания природных и синтетических полимеров и установлены физико-химические и структурно-механические свойства полученных макромолекулярных систем на гелевой основе.

Несмотря на то, что в научной литературе имеется много научных статей и сообщений по созданию многокомпонентных лекарственных препаратов, практически отсутствуют данные по технологии разработки получения композиций, содержащих иммуномодулирующие, антимикробные, антисептические препараты. Также необходимо отметить, что лекарственные препараты на гелевой основе, против аллергии, осложненной грибковой инфекцией, не содержащие гормональных препаратов, не изучались. Из вышесказанного следует, что данная проблема недостаточно изучена.

В Узбекистане исследования структурирования природных и синтетических полимеров проводились под руководством академика А.С. Тураева и проф. А.А. Сарымсакова. Исследования по получению комбинированных лекарственных препаратов на гидрофильной основе (пектин, карбоксиметилцеллюлоза, полиакриловая кислота и др) проводятся в Институте биоорганической химии, Институте химии и физике полимеров. В Институте Биоорганической химии. В течение ряда лет, проводятся систематические исследования по структурированию природных и синтетических полимеров и получены комбинированные макромолекулярные системы на гелевой основе, обладающие высокой эффективностью против аллергии и для ранозаживления.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ научно-исследовательких учреждений, где выполнена работа. Диссертационное исследование выполнено в рамках фундаментального прикладного проекта № А-10-085 «Ранозаживляющая гелевая повязка – Биометрохлоротим» (2006-2008) и инновационного проекта ФА-И11-Т-012 «Разработка технологии производства ранозаживляющего препарата и

контактной среды для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра» (2014-2016).

Целью исследования является структурирование гидрофильных макромолекулярных систем – карбоксиметилцеллюлозы, гуаровой камеди, пектина, полиакриловой кислоты, создание на их основе мягких лекарственных форм препаратов комбинированного действия для лечения аллергии, ранозаживления, гелей для ультразвуковой диагностики, разработка технологии их производства.

Задачи исследования заключаются в следующем:

исследовать процессы структурирования гидрофильных полимеров, изучить реологические свойства и стабильность полученных гелевых основ и произвести выбор оптимального варианта основы;

теоретически и экспериментально обосновать оптимальные составы и технологии препаратов для лечения аллергии и ранозаживления;

провести комплексные исследования по изучению технологических, физико-химических, реологических и биофармацевтических свойств комбинированных препаратов;

разработать методики подлинности и количественного определения биологически активных веществ в разработанных лекарственных формах, с целью их стандартизации и установления сроков годности;

провести доклинические исследования по безопасности препаратов, а также сравнительную оценку эффективности комбинированных лекарственных препаратов с аналогичными препаратами;

разработать технологию и изучить звукопроводимость контактной среды для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра»;

разработать проекты ВФС и регламенты на созданные препараты «Флудигель», «Тимогель», контактную среду для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра» и представить в Фармакологический Комитет ГУП «ГЦЭСЛСИМНМТ» при МЗ РУз для получения разрешения на проведение клинических испытаний;

организовать выпуск препаратов «Тимогель» и «Полижель Ультра» в условиях промышленного производства.

Объектами исследования являются гидрофильные полимеры - гуаровая камедь, пектин, натрий карбоксиметилцеллюлоза, карбопол, а также тимоптин, метронидазол, хлоргексидин, дифенгидрамин, флуконазол и диметилсульфоксид.

Предметом исследования является изучение процесса студнеобразования гидрофильных полимеров, с целью создания на их основе комбинированных композиций для наружного применения, исследование физико-химических, вязкоупругих и фармакотоксикологических свойств новых лекарственных препаратов.

Методы исследования. В научной работе использовали физико-химические (УФ-, ИК-, ЯМР- спектроскопия, элементный анализ), реологические и фармакотоксикологические методы исследований в *in vitro* и

in vivo условиях. Стандартизация разработанных препаратов осуществлена с использованием современных методов анализа (ВЭЖХ).

Научная новизна диссерационного исследования состоит в следующем:

впервые установлена возможность структурирования растворов гуаровой камеди борат ионами и их комплексами; установлено, что ионы $[B(OH)_4]^-$ сшивают полисахариды через ОН группы, находящиеся в цис-расположении при 2 и 3 углеродных атомах ангидроглюкопиранозного звена;

впервые разработаны технологии получения структурированных гелевых основ Na-КМЦ, пектина, карбопола;

созданы технологии получения геля «Флудигель» для лечения аллергии, осложненной грибковой инфекцией, оригинального ранозаживляющего геля «Тимогель» и контактной среды для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра»;

с целью стандартизации комбинированных препаратов определены их технологические, физико-химические и биофармацевтические свойства;

разработаны методы количественного определения активных компонентов в препаратах, установлено влияние концентраций, pH, температуры на реологические свойства лекарственных препаратов;

доказана эффективность комбинированных препаратов, возможность применения их в терапии аллергических заболеваний кожи и ранозаживления.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

получен препарат для лечения аллергии «Флудигель» и создана технология его производства;

получена контактная среда для ультразвуковой диагностики “Полижель Ультра” и создана промышленная технология её производства;

получен ранозаживляющий препарат наружного применения “Тимогель” и создана промышленная технология его производства;

разработана и утверждена необходимая нормативно-техническая документация на ранозаживляющий препарат “Тимогель” и контактную среду для ультразвуковой диагностики “Полижель Ультра”;

на производстве ООО «Torimed Pharm» налажен серийный выпуск контактной среды для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра» и ранозаживляющего геля «Тимогель».

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что они получены с применением физико-химических методов исследований. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи критерия Стьюдента с вычислением граничных значений доверительного интервала средних значений. Подтверждением полученных результатов служат экспертные оценки специалистов, практическая реализация результатов исследований, обсуждение результатов исследований на республиканских и международных научных конференциях, публикации исследований в рецензируемых научных изданиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что научно обоснованы процессы студнеобразования гидрофильных полимеров, позволяющие создавать макромолекулярные гелевые системы, пригодные для получения комбинированных препаратов для наружного применения на гидрофильной основе.

Практическая значимость работы заключается в том, что на основе разработанных макромолекулярных гелевых систем, созданы комбинированные препараты против аллергии «Флудигель», ранозаживляющий препарат «Тимогель», контактная среда для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра» и послужит их производству на предприятиях Агентства развития фармацевтической отрасли.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по структурированию гидрофильных полимеров и разработке технологий эффективных комбинированных препаратов на их основе:

получен патент Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на оригинальное комбинированное лекарственное средство, содержащее метронидазол, хлоргексидин и тимоптин (патент № IAP 04608, 30.11.2012). В результате появилась возможность создания препарата, ускоряющего сроки заживления ран и ожогов;

получен патент Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на препарат, в состав которого входят дифенгидрамин, флуконазол (патент № IAP 05327, 18.01.2017). В результате, это дало возможность разработки нового препарата против аллергии;

на препарат «Тимогель» утверждены Временная фармакопейная статья (№42 Уз-1844-2011) и фармакопейная статья предприятия (№42 Ўз – 24474240-3110-2017), МЗ РУз получено разрешение на применение в медицинской практике (справка Министерства здравоохранения № 8н-3/280 от 15 октября 2018 года, регистрационное удостоверение 01574/06/17). В результате появилась возможность производства импортозамещающего, направленного на экспорт препарата;

зарегистрированы промышленный регламент (ПР 42 Уз-03873-939386-2010) и технические условия (O’zDSt 2793:2013), получено разрешение от Министерства здравоохранения на приминение в медицинском практике и производства контактного геля «Полижель Ультра» для ультразвуковой диагностики (письмо Министерства здравоохранения № 8н-3/280 от 15 октября 2018 г.; сертификат DV/M0086/09/16). В результате появилась возможность производства контактного геля «Полижель Ультра» в промышленном масштабе.

Апробация результатов работы. Результаты исследования изложены в виде докладов и прошли апробацию на 5 международных и 15 республиканских научно-практических конференциях, а также в отчетах прикладных и инновационных проектов.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 39 научных работ. Из них 19 научных статей, в том числе 3 в

зарубежных и 16 в республиканских научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, получено 2 патента, поданы 2 заявки на патент. Утверждены временная фармакопейная статья, промышленный регламент, стандарт организации, инструкция по применению препарата.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, шести глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 188 страниц.

ОСНОВНОЕ 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, предложено их внедрение, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

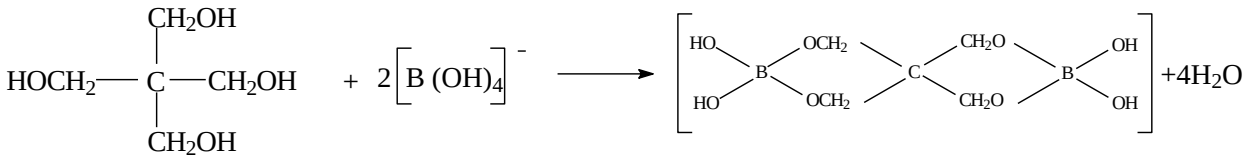
В первой главе диссертации **«Современное состояние исследований в области фармакотерапии наружных форм аллергии, ран, ожогов»** приведен детальный обзор научных исследований по теме диссертации и степени изученности проблемы. Анализ литературы посвящен изучению процессов гелеобразования, рассмотрены современные комбинированные средства на гелевой основе для лечения аллергии, ран, ожогов. Рассмотрены подходы к решению проблемы комбинированных, наружных средств, что позволило определить цель, задачи работы и выбрать объекты исследования.

Во второй главе диссертации **«Разработка технологии мягких лекарственных форм и методы их исследования»** приведены характеристика материалов, реактивов, оборудования использованных в исследовании, этапы проведения исследований, использованные материалы, дано описание методов исследований лекарственных препаратов: реологические методы исследования, определение стабильности, микробиологическая чистота, метод высокоэффективной жидкостной хромотографии, методы фармакологических испытаний опытных образцов препаратов. Статиститечскую обработку полученных данных проводили с применением компьютерной программы “Microsoft Excel”, с использованием общепринятых статистических критериев.

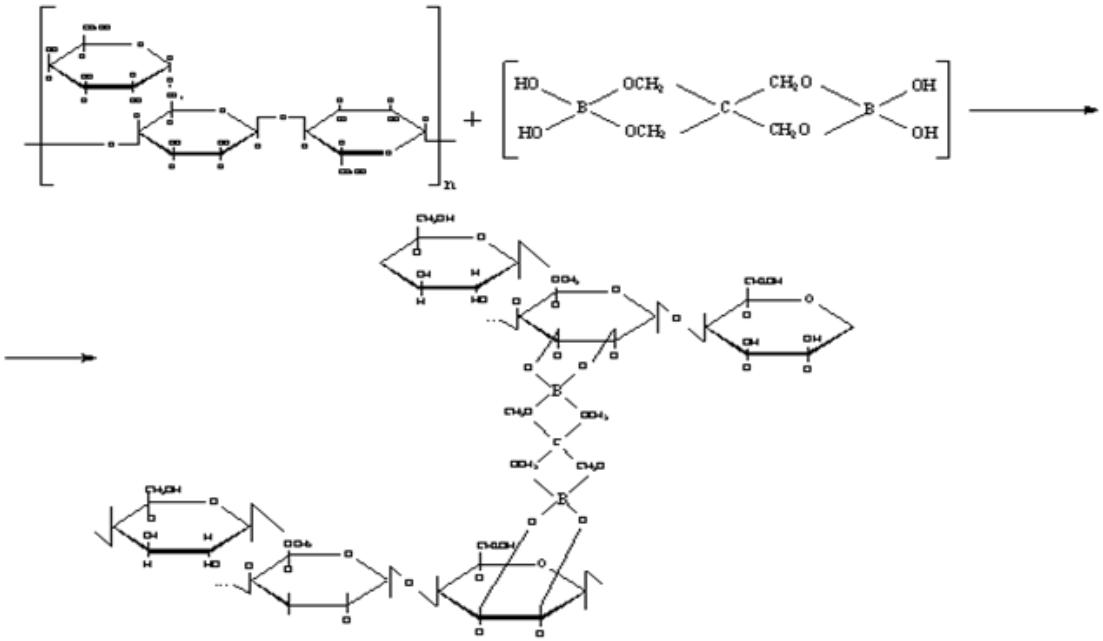
В третьей главе диссертации **«Исследование процесса студнеобразования полисахаридов и создание гелеобразных систем на их основе»** приведены исследования по структурированию и исследованию реологических свойств гуаровой камеди, пектина, натрий карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), карбопола, с целью создания оптимальной гелевой основы.

Исследовали процесс структурирования гуаровой камеди (ГК) с тетраборатом натрия, пентаэритритборатом и сорбитборатом. Наличие в цис-положении ОН групп в ГК при 2 и 3 углеродных атомов, позволяет получать на их основе сшитые системы, путем образования комплексов с борат ионами. Синтез сшивающих агентов пентаэритритбората и сорбитбората проводили в слабощелочной (pH=8-9) среде при температуре T=80^{0}C при различных мольных соотношениях пентаэритрит:тетраборат натрия 1:1, 1:2, при перемешивании. При взаимодействии пентаэритрита с тетраборатом натрия в водной среде в эквивалентных количествах получен комплекс полимерного характера. Состав полимерного комплекса изменяется в зависимости от соотношения компонентов и условий реакций. При соотношении пентаэритрит:тетраборат 1:2, т.е. на одну молекулу пентаэритрита приходится две молекулы борат иона, реакция комплексообразования идет по следующей схеме, а комплекс имеет следующее строение:

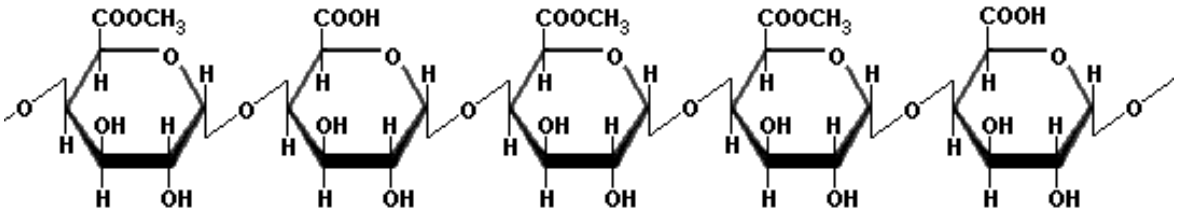
$$B_4O_7^{2+} + 7H_2O \rightarrow 2H_3BO_3 + 2[B(OH)_4]^-$$



Полученные комплексные соли различаются по природе сшивающего агента и межмолекулярными мостиками. Для получения гелевой основы, в раствор ГК при комнатной температуре и медленном перемешивании, вводили сшивающий агент при разных мольных соотношениях ГК и сшивающего агента. При этом, происходит моментальное структурирование системы, т.е. вязкость системы увеличивается в сотни раз и образуется студень (гель). Реакция студнеобразования протекает по схеме:



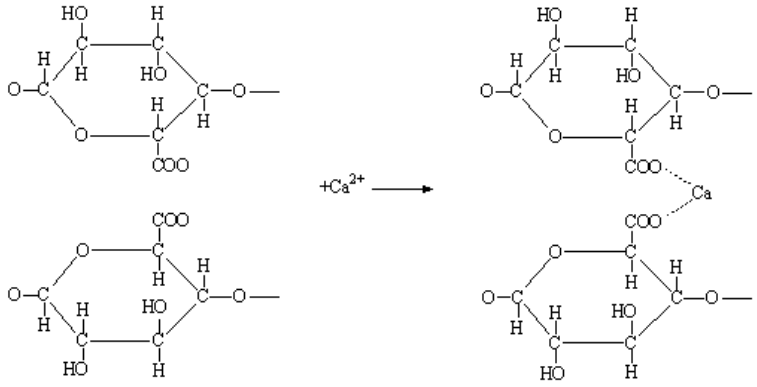
В результате химического сшивания получен прочный студень, динамическая вязкость которого равна 35,3 Па·с. Изучены физико-химические и реологические свойства студня. Механизм студнеобразования ГК обусловлен образованием межмолекулярных связей между ГК и комплексообразующими агентами (тетрабората, пентаэритритбората, сорбитбората) путем замены четырех водородных ионов в гидроксильных группах пиранозных циклов макромолекул галактоманнана на борат ионы (для тетрабората натрия) и на спиртовые группы для пентаэритрита и сорбита. Следующим гелеобразователем, который мы исследовали, был пектин:



Реакцию гелеобразования пектина исследовали в присутствии ионов поливалентных металлов Ca^{+2}, Co^{+2}, Mg^{+2}, Zn^{+2} и многоосновных кислот: лимонной, глутаровой, винной.

Установлено, что механизм гелеобразования пектина обусловлен взаимодействием ионов водорода в карбоксильной группе макромолекулярной цепи пектина с ионами кальция (или с другими поливалентными катионами). Роль многоосновных кислот сводится к образованию поперечного моста между макромолекулами гелеобразователя.

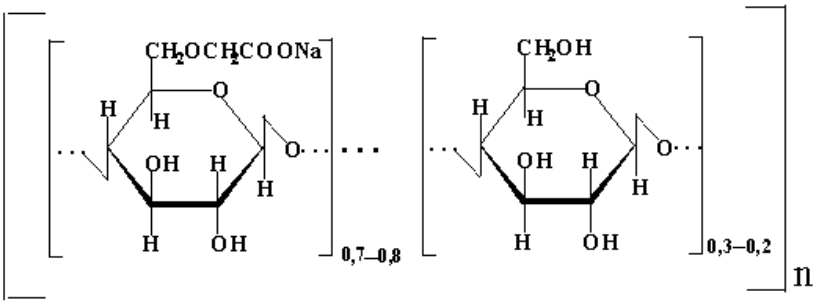
Схематично сформированные трехмерные структуры-гели, которые удерживают жидкость (водный раствор лимонной кислоты), можно представить следующим образом:



Подбирая различные концентрации растворов пектина и сшивающего раствора, а также значения pH, можно добиться полного исчезновения текучести растворов. Исследования процесса гелеобразования пектина показали, что прочные, эластичные студни пектин образует с ионами Co^{+2} и

Ca^{+2}, а с ионами других металлов образуются нестойкие, ломкие или зернистые студни с низкой динамической вязкостью, менее 3,0 Па·с.

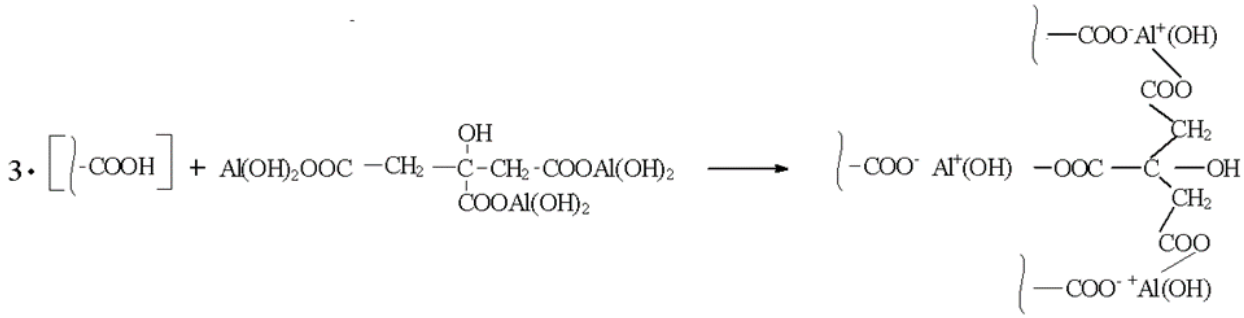
Следующим объектом нашего исследования явилась натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ).



0,7- степень замещения n=450- степень полимеризации

Na-КМЦ является известным и широко применяемым гелеобразователем, имеющим вдоль цепи макромолекулы – COONa группы:

Структурирование в растворе Na-КМЦ, исследовали путем добавления в него ионов поливалентных металлов при различных соотношениях Me^{+n}, pH среды, в присутствии многоосновных кислот (лимонной, винной, глутаровой). Доказано, что основной реакцией при студнеобразовании раствора Na-КМЦ является взаимодействие -COOH групп макромолекулы Na-КМЦ с ионами поливалентного металла (комплексная соль Al^{+3} и лимонной кислоты).



Реакция студнеобразования Na-КМЦ

В результате химического сшивания Na-КМЦ получен прочный студень, динамическая вязкость которого равна 22,8 Па·с. Студень подвергли пластификации глицерином и пропиленгликолем и получили гелевую основу с динамической вязкостью 4,6 Па·с.

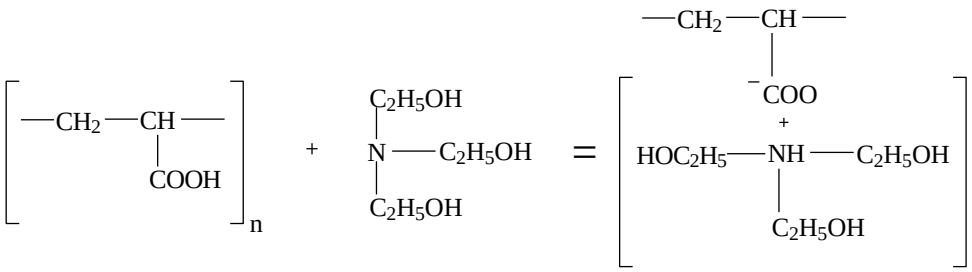
Следующим гелеобразующим соединением, который мы исследовали, был карбопол. Проводя скрининг нескольких марок синтетических полимеров, нами выбран карбопол марки “Ультрез 21”, как наиболее подходящий для наших исследований. Карбопол «Ультрез 21» представляет собой синтетический полимер полиакриловой кислоты, поперечно сшитый пентаалилэритритом. Раствор карбопола имеет кислый pH, для получения нейтральной гелевой основы, его необходимо нейтрализовать. Для нейтрализации карбопола нами исследованы несколько нейтрализующих агентов и изучено влияние их на динамическую вязкость полученных гелей. При концентрации карбопола в водной дисперсии 1,0 %, pH составила 2,8.

Таблица 1

Влияние нейтрализующего агента на динамическую вязкость карбопола

Нейтрализующий агент (мол.соотношение карбо-пол: нейтрал.агент 1:1)	pH геля	Динамич. вязкость, Па·с	Примечание
NH_4OH	5,8	4,0	Мягкий гель
NaOH	7,1	6,4	Формоустойчивый гель
Диизопропаноламин	5,7	3,8	Гель течет
Аминометилпропанол	5,6	2,67	Гель течет
Моноэтаноламин	5,5	2,0	Гель течет
Диэтаноламин	5,7	3,7	Неформоустойчивый гель
Триэтаноламин	6,5	6,5	Формоустойчивый, хорошо скользящий, нейтральный гель

Как видно из таблицы 1, при нейтрализации карбопола триэтаноламином и в зависимости от используемой щелочи, образуется прозрачный, формоустойчивый гель. При добавлении к раствору карбопола триэтаноламина образуется гель с нейтральным pH и высокой вязкостью, что обусловливает его выбор в качестве нейтрализующего агента. Схематично образование студня можно представить следующим образом:



При значениях pH>6, карбоксильные группы полимера ионизируются, в результате чего между отрицательно заряженными частицами происходит отталкивание, приводящее к набуханию полимера и распрямлению цепи, при этом образуется гель.

В результате структурирования гидрофильных полимеров созданы гелевые основы и разработаны их технологии получения. Для выбора оптимальной основы, необходимо было сравнить все полученные основы и выбрать наиболее подходящую, для создания комбинированных композиций.

В таблице 2 представлена сравнительная характеристика гелей на основе ГК, пектина, Na-КМЦ и карбопола. Как видно из таблицы 2, формоустойчивые и стабильные при хранении получились основы Na-КМЦ и карбопола. Однако технология получения гелевой основы Na-КМЦ является многостадийной, с целью упрощения и удешевления технологии получения препаратов, выбрана гелевая основа карбопола -образец 7, и на ее основе разработаны

комбинированные лекарственные препараты и контактный гель для ультразвуковой диагностики.

Таблица 2

Сравнительная характеристика гелевых основ

№	Гелеобразователи	Сшивающие реагенты	pH геля	Динамическая вязкость, Па·с	Примечание
1	Гуарова камедь	Сорбитоборат	7,2	11,2	Резинопододбный гель
2	Гуаровая камедь	Пентаэритрит борат	7,2	36,3	Резиноподобный гель, липкий
3	Пектин	Ca^{+2}:лимонная кислота	6,0	4,1	Гель формоустойчивый, не стабилен при хранении
4	Пектин	Co^{+2}:лимонная кислота	5,8	4,0	Формоустойчивый гель, не стабилен при хранении
5	Na-КМЦ	AL^{+3}:лимонная кислота	6,5	4,5	Формоустойчивый гель, стабилен при хранении
6	Карбопол (0,5%)	NaOH 2M	7,1	4,4	Формоустойчивый гель, стабилен при хранении
7	Карбопол (0,5%)	Триэтаноламин	6,5	4,6	Формоустойчивый гель, стабилен при хранении

В четвертой главе «Разработка состава и технологии комбинированного препарата против аллергии «Флудигель» представлены результаты разработки состава и технологии получения препарата для лечения аллергии, осложненной грибковой инфекцией, и его биологические свойства.

При создании многокомпонентных лекарственных средств создается проблема о взаимном влиянии отдельных составных частей гелевой композиции, которые должны быть совместимы между собой в физико-химическом, фармакодинамическом и фармакокинетическом отношениях. Поэтому при выборе основного действующего вещества - антигистаминного препарата, необходимо было исследовать его растворимость и совместимость с гелевой основой. Для включения в гелевую основу антигистаминного препарата, были исследованы несколько антигистаминных препаратов I, II и III поколения, а именно дифенгидрамин, хлоропирамин, лоратадин, цетиризин, фексофенадин. Исследования по растворимости и совместимости с карбополом испытуемых антигистаминных препаратов показали, что многие из них нерастворимы в воде и спирте, они несовместимы с карбополом. Дифенгидрамин хорошо растворим в воде, спирте, диметилсульфоксиде, он не вступает в реакцию с противогрибковым препаратом, и антигистаминная активность его в гелевой композиции не изменяется. В качестве основного действующего компонента препарата был выбран дифенгидрамин, как наиболее эффективная, доступная и недорогая субстанция.

Аллергические высыпания на коже часто осложняются вторичной инфекцией, например, грибковой. С целью подбора противогрибкового средства исследованы производные имидазола и триазола: миконазол и клотримазол, флуконазол, а также нистатин. Следует отметить, что изучаемые

препараты нерастворимы в воде и ограниченно растворяются в спирте, что вызывает расслоение гелевой композиции. Флуконазол обладает хорошей переносимостью и широким спектром действия против грибковых инфекций, лечит не только поверхностные, но глубокие микозы, включая кандидозы. Исходя из полученных результатов и физико-химических свойств анализируемых соединений, выбрано два активных компонента: дифенгидрамин и флуконазол. В качестве вспомогательных компонентов выбраны диметилсульфооксид, глицерин и этиловый спирт.

В таблице 3 приведены результаты по подбору оптимального состава препарата на основе анализа динамической вязкости при однопроцентной концентрации карбопола.

Таблица 3

Выбор оптимального состава препарата в зависимости от динамической вязкости

Об-раз-цы	Диметилсульфоксид %	Этанол, %	Глицерин, %	Флуконазол, %	Дифенгидра-мин, %	Динамическ. вязк., Па*с	Наблюдаемый эффект
1	5	5	5	1	1	3,95	Гелеобразная масса белого цвета(осадок)
2	10	10	10	1,5	1,5	2,0	Жидкая белая масса с запахом ДМСО
3	5	15	15	1,0	1,5	2,2	Мутный текучий гель
4	5	15	15	1,5	1,0	2,5	Мягкий гель белого цвета
5	5	15	15	0,5	0,5	4,3	Гель формоустойчивый, прозрачный (низкая противоаллергическая активность)
6	**5**	**15**	**15**	**0,5**	**1**	**4,1**	**Гель формоустойчивый прозрачный**
7	5	15	15	1,0	0,5	3,99	Мутноватый гель

Из таблицы 3 видно, что увеличение концентрации дифенгидрамина более 1,0 % и флуконазола более 0,5% приводит к снижению вязкости геля и выпадению осадка. Уменьшение концентраций флуконазола менее 0,5% и дифенгидрамина менее 1%, приводит к ухудшению активности препарата. Увеличение концентрации глицерина и спирта более 15% приводит к ухудшению реологических свойств композиции. В качестве рабочих выбрана концентрация дифенгидрамина - 1%, а флуконазола - 0,5%. (образец 6).

Одним из важных параметров гелевых композиций являются их структурно-механические свойства. Поэтому следующим этапом было изучение динамической вязкости исследуемой композиции «Флудигель» в сравнении с аналогичными импортными препаратами «Фенистил гель» (Швейцария) и «Псило бальзам» (Нижфарм, Россия).

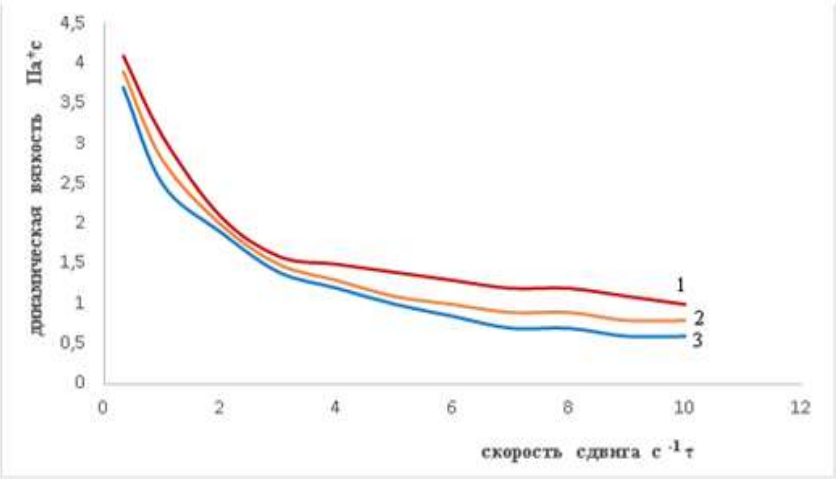


Рис. 1. Зависимость динамической вязкости от скорости сдвига препаратов: «Флудигель» (1), «Псило бальзам гель» (2), «Фенистил гель» (3)

Как видно из рисунка 1, при скорости сдвига 0,3 $с^{-1}$, «Флудигель» имеет динамическую вязкость - 4,1 Па·с, «Фенистил гель» имеет вязкость 3,9 Па·с, а «Псило бальзам» - 3,7 Па·с. Эти исследования показывают, что испытуемый препарат обладает формоустойчивостью. Разработанная гелевая композиция была названа «Флудигель».

Проведена стандартизация 5 серий образцов препарата. В таблице 4 представлены основные показатели препарата «Флудигель».

Таблица 4

Показатели и нормы качества геля «Флудигель»

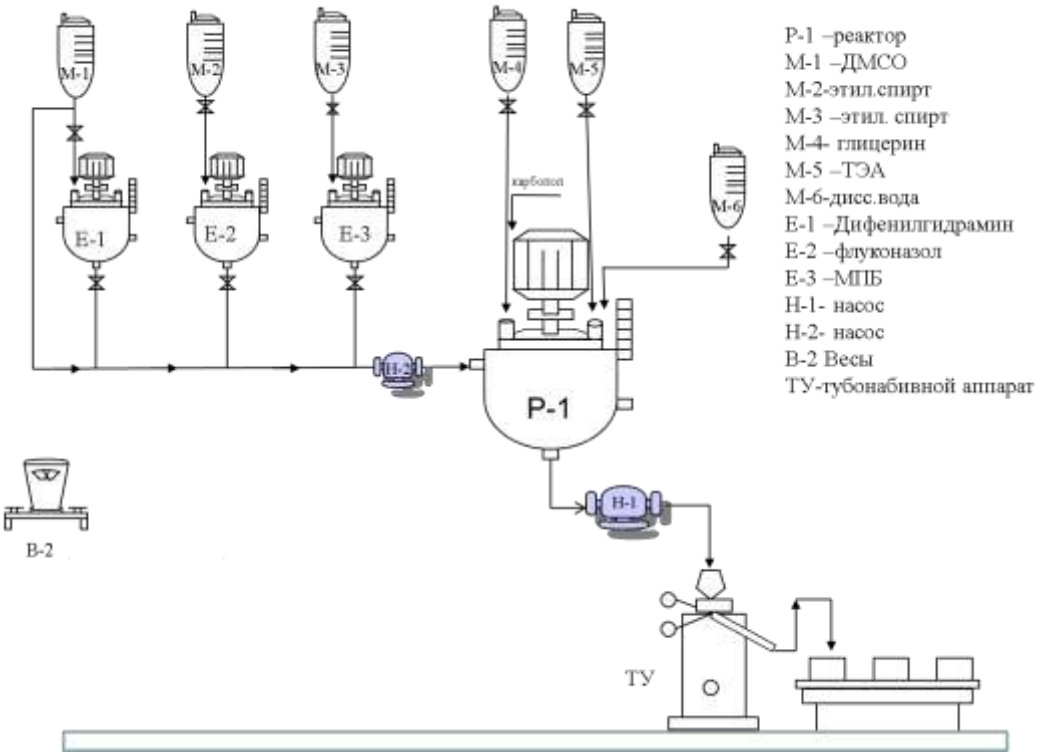
Показатель качества	Требования и методы	Требования по НТД
Описание	Визуальный Органолептический ГФ РФ ОФС.1.1.0001.18	Однородный бесцветный прозрачный гель, визуально соответствует
Подлинность Количественное определение Дифенгидрамин, % Флуконазол, %	Реакция подлинности ВЭЖХ	Время удерживания пика на хромотограмме испытуемого раствора геля должно соответствовать времени удерживания основного пика на хромотограмме стандартного образца дифенгидрамина и флуконазола Количество дифенгидрамина и флуконазола должно быть в100г геля, соответственно, 1,0±0,05, 0,5±0,05
Масса содержимого в упаковке	Гравиметрический ОФС.1.4.2.0007.16	В соответствии с требованиями.
pH водного извлечения	Потенциометрический	От 5,8 до 6,85.
Микробиологическая чистота	ГФ XIII.не более 100 бактерий и грибов, не более 10 энтеробактерий и др. гр(–) в 1,0 г (мл), отсутствие St. aureus и Ps. aeruginosa	Вторая категория чистоты, соответствующая препаратам местного применения.
Упаковка	По 25, 40 г геля в тубы ламинатные, полимерные, в банки из темного стекла. Каждую тубу вместе с инструкцией по применению помешают в коробочку из картона.	
Срок годности	2 года	

Были исследованы физико-химические, вязкоупругие свойства препарата. Изучена стабильность, проведены микробиологические испытания, определен качественный и количественный состав.

В связи с вышеизложенными результатами для создания комбинированного лекарственного средства против аллергии, выбрана стратегия, позволяющая сочетать дифенгидрамин, флуконазол, диметилсульфоксид, глицерин и спирт в гелевой композиции на основе карбопола.

После теоретического и экспериментального обоснования состава композиции была разработана технологическая и аппаратурная схема производства препарата.

Аппаратурная схема производства препарата «Флудигель»



Технология приготовления препарата «Флудигель» состоит из нескольких основных стадий: приготовление раствора карбопола в Р1, добавление в Р1 растворов дифенгидрамина, спирта и метилпарабена, глицерина из М4 в Р1, флуконазола, (реакторы Е1,2,3), перемешивание всех растворов и нейтрализация триэтаноламином ТЭА из М5 в Р1. Необходим строгий контроль за порядком добавления растворов, времени перемешивания и скорости оборотов мешалки, pH растворов. Изменение хоть одного параметра в большую или меньшую сторону приводит к получению брака. Производство противоаллергенного геля «Флудигель» по разработанной технологии значительно удешевляет стоимость конечного продукта в сравнении с импортными аналогами. Большим преимуществом препарата «Флудигель»

является отсутствие в его составе гормонов, антибиотика и возможность применения его на открытых ранах без побочных проявлений.

Следующим этапом исследования было проведение доклинических испытаний композиции.

Доклинические исследования показали, что препарат «Флудигель» относится к нетоксичным препаратам, средняя летальная доза $ЛД_{50}$ препарата составляет более 25000 мг/кг, он относится к VI классу относительно безвредных веществ. Кроме того, препарат «Флудигель» не обладает кумулятивными, кожно-резорбтивными свойствами, не оказывает токсического действия на репродуктивную функцию животных.

Проведенные исследования специфической активности экспериментального геля позволили сделать следующий вывод: изучаемый гель обладает выраженным действием на экспериментальный контактный дерматит, осложненный грибковой инфекцией. Подготовлен проект НТД для сдачи в Фармакологический комитет ГУП «ГЦЭСЛСИМНМТ» при МЗ РУз для получения разрешения на проведение клинических испытаний препарата «Флудигель». Препарат находится на стадии внедрения.

В пятой главе диссертационной работы «**Разработка состава и технологии оригинального ранозаживляющего препарата «Тимогель»** представлены результаты разработки технологии получения комбинированного ранозаживляющего препарата «Тимогель».

С целью получения гелевой композиции, обладающей ранозаживляющими, противовоспалительными свойствами и одновременно ускоряющими репаративные процессы заживления кожи, были исследованы и включены в разработанную основу: иммуномодулирующий, антибактериальный и антисептический препараты.

Для выбора антибактериального препарата были исследованы несколько лекарственных препаратов - цефалексин, цефтриаксон, полимиксин, метронидазол, тетрациклин.

Исследования по растворимости и совместимости с карбополом показали, все вышеперечисленные препараты, кроме метронидазола, несовместимы с карбополом, трудно или нерастворимы в спирте, при добавлении их в гелевую основу, происходило расслоение, выпадение осадка. Кроме того, Метронидазол является эффективным антибактериальным и антипротозойным средством широкого спектра действия.

Дальнейшие исследования были направлены на подбор рабочей концентрации метронидазола в конечном продукте. На рисунке 2 представлены результаты влияния различной концентрации метронидазола в гелевой основе, на скорость заживления ран. Оказалось, что увеличение концентрации метронидазола более 0,25% не приводит к ускорению заживлению ран, а приводит к перерасходу препарата и к ухудшению реологических свойств (падению динамической вязкости).

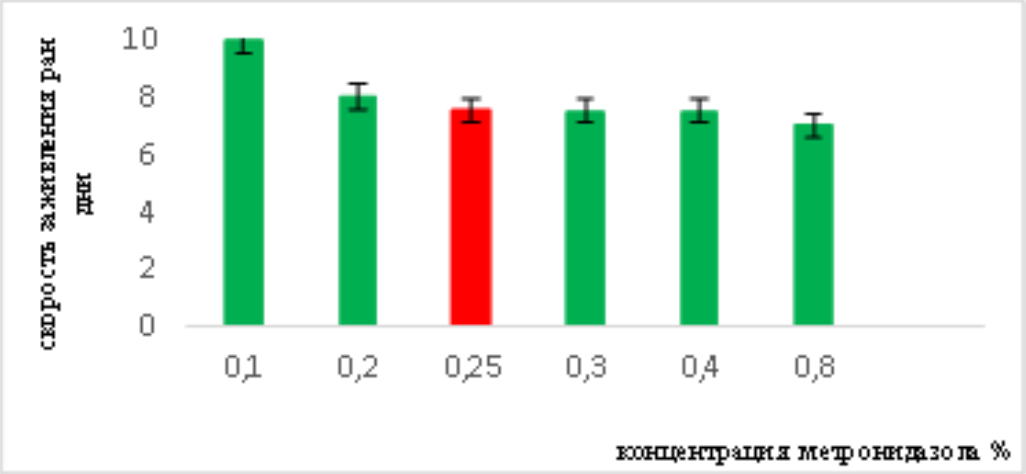


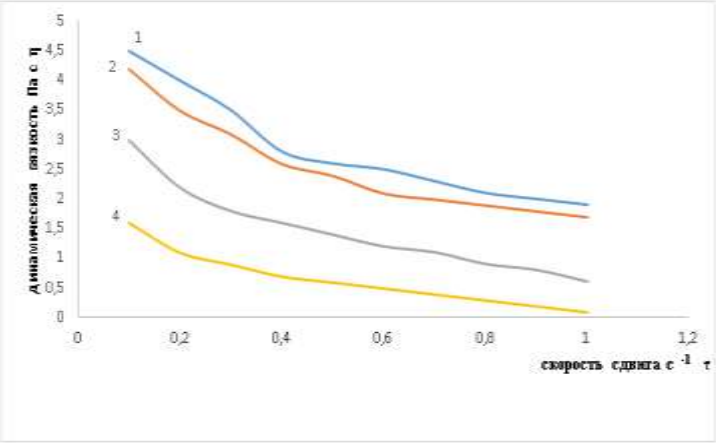
Рис. 2. Влияние различных концентраций метронидазола в гелевой основе на скорость заживления ран (M±m; n=6), *$P \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе

Результаты эксперимента показали, что минимальное содержание метронидазола 0,25% в геле обеспечивает медленное и постепенное всасывание активного компонента в кожу и распределение его в очаге инфекции таким образом, что вещество начинает действовать непосредственно в месте воспаления. Исходя из этого, оптимальной была выбрана концентрация метронидазола в геле 0,25%.

Совокупность антибактериального и антисептического препаратов снижает риск воспалительного процесса, увеличивая лечебный эффект. Поэтому следующим компонентом выбора был антисептический препарат. Наиболее часто используемым и распространенным эффективным антисептиком является хлоргексидин, который применяют в малых концентрациях (0,01-0,05%), поэтому в качестве антисептического средства был выбран именно этот антисептик.

Провели исследования влияния различных концентраций хлоргексидина (0,01, 0,025, 0,03, 0,04%) в геле на динамическую вязкость. При добавлении в гелевую основу хлоргексидина выше 0,025%, вязкость геля начинает падать, дальнейшее увеличение концентрации хлоргексидина приводит к потере формоустойчивости гелевой композиции. На рисунке 3 представлено влияние гелей с различной концентрацией хлоргексидина на динамическую вязкость препарата.

Как видно из рисунка 3, увеличение концентрации хлоргексидина более 0,025% снижает динамическую вязкость до 1,6 Па·с, т.е. гель теряет формоустойчивость. Для проверки совместимости активных компонентов и гелевой основы, хлоргексидин, метронидазол были добавлены в гелевую основу и проверена динамическая вязкость композиции и чувствительность образцов к патогенной микрофлоре (антибактериальная и противогрибковая активности).



1. Концентрация хлоргексидина - 0,01%.
2. Концентрация хлоргексидина - 0,025%.
3. Концентрация хлоргексидина - 0,03%.
4.Концентрация хлоргексида - 0,04%.

Рис.3. Зависимость динамической вязкости гелей с разной концентрацией хлоргексидина от скорости сдвига

В таблице 5 представлено влияние концентраций активных компонентов на динамическую вязкость гелевой композиции.

Таблица 5

Влияние концентрации хлоргексидина и метронидазола на динамическую вязкость гелевой композиции (в расчете на 100 г геля)

№	Хлоргексидин, %	Метронидазол, %	Динамическая вязкость, Па·с	Наблюдаемый эффект
1	0,01	0,25	4,46	Гель формоустойчив, но имеет слабое бактерицидное действие
2	0,02	0,25	4,32	Гель формоустойчив, проявляет бактерицидное действие
3	0,025	0,25	4.2	Ярко выраженное, бактерицидное действие, формоуст., прозрачный
4	0,03	0,25	3,05	Гель неформоустойчив
5	0,035	0,25	2,58	Гель неформоустойчив
6	0,04	0,25	1,6	Гель неформоустойчив

Как видно из таблицы 5, с увеличением концентрации хлоргексидина более 0,025% динамическая вязкость композиции снижается. Мы видим, что образец 3 из таблицы попадает в оптимальный предел измерения вязкости от 4 до 8 Па·с и при этом проявляет высокую антибактериальную активность. Поэтому мы еще раз подтвердили правильный выбор концентраций активных компонентов (по отдельности и в смеси).

С целью ускорения сроков заживления ран, был произведен выбор иммуномодулирующего препарата. В Институте биоорганической химии АНРУз выпускается иммуномодулирующий препарат «Тимоптин», способствующий активации факторов местного иммунитета и ускорению эпителизации эрозивных поражений кожи и слизистых оболочек. Была изучена противовоспалительная активность ранозаживляющего геля с разными концентрациями “Тимоптина” в сравнении с «Солкосерил» гелем (Швеция), в состав которого входит диализат из крови молочных телят. Результаты исследования показали, что ранозаживляющий гель проявляет

высокую противовоспалительную активность с «Тимоптином» в концентрации 100 мкг/100 г - 80-85%, тогда как у геля «Солкосерил» противовоспалительная активность была на уровне 55-60%.

Результаты исследований по выбору активных компонентов геля позволили определить оптимальный состав гелевой комопзиции:

Активные компоненты, %		Вспомогательные компоненты, %	
Метронидазол	0,25	Карбопол	0,5
Хлоргексидин	0,025	Этанол	5,0
Тимоптин	0,0001	Триэтаноламин	0,6
		Вода	остальное

Комбинирование метронидазола с препаратами других фармакологических групп, с разным механизмом действия (антисептик, иммуномодулятор), обеспечило потенцированный синергизм, что позволило снизить дозу и лекарственную нагрузку на организм при оптимизации фармакологического эффекта. Разработанный препарат был назван «Тимогелем». В таблице 6 представлен сравнительный анализ активности комбинированного ранозаживляющего геля с ингредиентами, входящими в состав композиции.

Таблица 6

Сравнительный анализ активности комбинированного ранозаживляющего геля с ингредиентами, входящими в состав композиции (M±m; n= 10, *P≤0,05)

Препараты	**Антиэкссуд. активность, (модель карагеннин отека),%**	**Скорость заживления ран (модель кожных ран), %**	**Скорость заживления ран (модель термич.ожога), %**	**Анальгетическая активность, час**
Контроль Гелевая основа препарата	30	39	36	отсутствует
Метронидазол 0,25%	55	56	58	отсутствует
Хлоргексидин 0,025%	58	57	54	отсутствует
Тимоптин 0,0001%	57	60	55	0,3
Комбинированный препарат состав, % метронидазол-0,25 хлоргексиди-0,025 тимоптин-0,0001	**84**	**92**	**86**	**2**

Как видно из таблицы 6, совместное применение всех указанных компонентов в составе геля значительно более эффективно, чем использование каждого из них по отдельности, что позволяет придти к заключению о наличии синергизма комбинации веществ в составе лекарственной формы гель.

Дальнейшие исследования были направлены на изучение физико-химических и реологических свойств препарата (pH, сухой остаток, кинетика высвобождения активных компонентов, стабильность, микробиологическая чистота и др.), разработку методов количественного определения ингредиентов. Одним из самых важных параметров препарата на гелевой основе являются его вязкотекучие свойства, поэтому были исследованы реологические свойства в сравнении с аналогичными препаратами импортного производства.

На рисунке 4 представлены реологические исследования испытуемого ранозаживляющего препарата «Тимогель» и его аналогов. Как видно из рисунка 4, динамическая вязкость гелевой основы (0,5% карбопол) составляет 4,5 Па·с, ранозаживляющего препарата равна 4,2 Па·с, «Солкосерил» гель - 4,0 Па·с, «Левомеколь» - 3,8 Па·с, т.е. динамическая вязкость препарата находится на уровне импортных аналогичных препаратов.

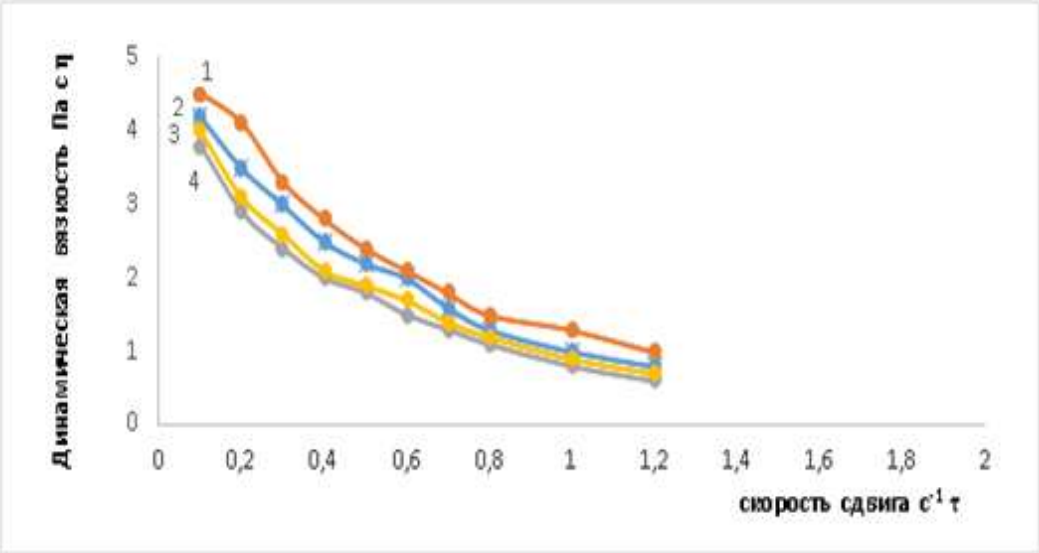


Рис. 4. Зависимость динамической вязкости от скорости сдвига ранозаживляющего препарата и препаратов сравнения (аналогов): гелевая основа – кривая 1, «Тимогель» - кривая 2, «Солкосерил» - кривая -3, «Левомеколь» - кривая 4

Для определения температуры хранения провели дополнительные реологические исследования экспериментальных образцов ранозаживляющего геля и препарата сравнения «Левомеколь» при различных температурах. В таблице 7 приведены результаты влияния температуры на динамическую вязкость препарата при изменении температуры от 20 до 45^{0}С

Как видно из таблицы 7, температура влияет на реологические свойства препаратов. Динамическая вязкость ранозаживляющего препарата с увеличением температуры от 35 до 45^{0}С незначительно снижается до 3,91

Па·с, поэтому уставлен температурный режим хранения ранозаживляющего геля в пределах от 5 до 35^{0}С.

Таблица 7

Влияние температуры на динамическую вязкость препарата «Тимогель» в сравнении с аналогами

Температура, С^0	Динамическая вязкость, Па·с «Тимогель»	Динамическая вязкость, Па·с «Левомеколь»	Динамическая вязкость, Па·с «Солкосерил»
20	4,3	3,9	4,0
25	4,3	3,8	3,9
30	4,3	3,5	3,8
35	4,3		3,7
40	4,0		3,5
45	3,91		

Определение микробиологической чистоты методами поверхностного и глубинного посева показало отсутствие патогенной микрофлоры в опытных образцах препарата при хранении в течение 24 месяцев при температуре от 5 до 35°С.

Дальнейшим этапом исследования была разработка технологической и аппаратурной схемы производства.

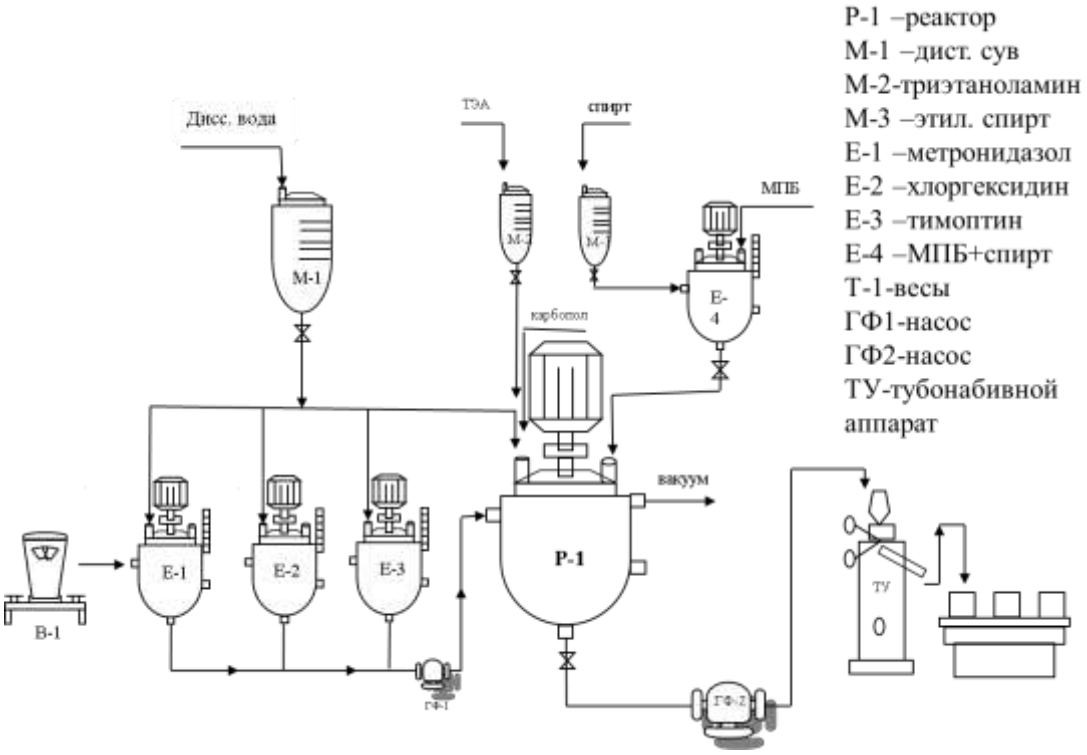


Рис. 5. Аппаратурная схема производства ранозаживляющего препарата «Тимогель»

В реакторе Р-1 готовится раствор карбопола, в реакторах Е1, Е2, Е3, Е4 с мешалками, готовят растворы метронидазола, хлоргексидина, тимоптина, спирта с МПБ. Все растворы в строгом порядке при перемешивании добавляют в Р1 и перемешивают в течение 20 мин, далее идет процесс

нейтрализации триэтаноламином, поступающего из М2. Процесс получения препарата ведется при комнатной температуре и при строгом контроле технологического процесса (параметры и полное описание процесса указаны в регламенте). Производство ранозаживляющего геля «Тимогель» по разработанной технологии значительно удешевляет стоимость конечного продукта в сравнении с импортными аналогами. Курс лечения препаратом «Тимогель» в 2,5-3 раза дешевле, чем препаратом «Левомеколь». Скорость заживления ран и ожогов при применении препарата «Тимогель» на 5-7 дней быстрее, чем препаратом «Левомеколь», в отличие от импортных аналогов, препарат «Тимогель» возможно применять во всех 3 фазах течения раневого процесса, что является большим преимуществом разработанного препарата.

Разработав состав и технологию препарата, провели доклинические испытания.

Ранозаживляющая активность препарата «Тимогель» исследована на нескольких моделях: карагенинновое воспаление, искусственные раны у крыс и кроликов, термический ожог, ультрафиолетовая эритема.

Испытания показали, что применение ранозаживляющего препарата «Тимогель» позволило в ранние сроки очистить рану от некротических тканей, со значимым уменьшением площади ран, в сравнении с мазью «Левомеколь». Скорость заживления ожогов на моделях термического ожога и ультрафиолетовой эритемы при лечении ранозаживляющим препаратом составляет 76 и 92%, соответственно. Исследования показали, что под влиянием ранозаживляющего геля, репаративные процессы при ультрафиолетовом ожоге у морских свинок протекают на 8-10 дней быстрее, чем в контроле.

После завершения доклинических испытаний и разработки нормативно-технической документации, 5 серий ранозаживляющего препарата были переданы в Фармакологический комитет для получения разрешения на проведение клинических испытаний.

Клинические испытания препарата «Тимогель» показали его высокую эффективность и переносимость по сравнению с мазью «Левомеколь».

Разработанный оригинальный ранозаживляющий препарат наружного действия был зарегистрирован в Фармакологическом Комитете ГУП «ГЦЭСЛСИМНМТ» РУз и по лицензионному договору передан в частное предприятие ООО «Torimed Pharm», где налажен выпуск его производства.

В главе VI «Разработка технологии получения контактной среды для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра» представлены исследования по разработке технологии получения контактной среды для ультразвуковой диагностики. На основе карбопола разработан гель, создающий плотный контакт между датчиком ультразвукового сканнера и телом пациента. Разработанный гель является универсальным, так как подходит для ультразвуковых, электрофизиологических исследований (допплерографии, эхокардиографии, фото- и лазерной косметологии). Гель обладает высокой вязкостью 4.5 Па·с, служит эффективной контактной средой

при использовании отечественной или импортной аппаратуры. Гель наносится непосредственно на датчик, либо тело пациента, легко распределяется и не растекается по коже, долго не сохнет, обеспечивая длительное скольжение и полный контакт датчика с телом пациента. После проведения исследования, гель легко удаляется салфеткой или смывается водой. Гель не пачкает одежду, не вызывает аллергии, не портит датчики, водорастворимый.

Основные характеристики		Состав, %	
Вязкость	4,5-5,0 Па·с	Карбопол	0,5
Электрическая проводимость см/м	0,4-0,5	Этанол	5,0
Акустический импеданс (г/см^2)	1,57x10^5;	Триэтанол	0,6
Срок хранения	3 года	Вода	

Разработана аппаратурная схема производства контактной среды для УЗД «Полижель Ультра».

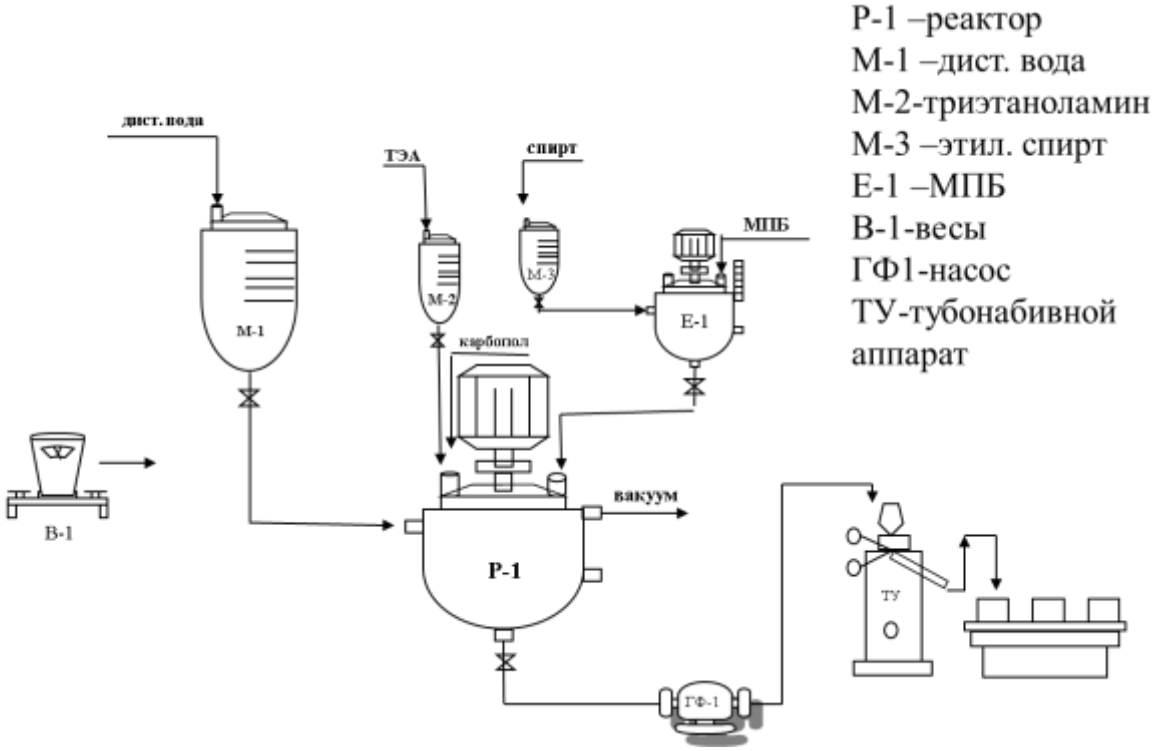


Рис.6. Аппаратурная схема производства «Полижель Ультра»

В реакторе Р1 готовится раствор карбопола, для этого из мерника М-1 в реактор заливают дистиллированную воду, загружают карбопол и перемешивают при комнатной температуре в течение 4-5 часов до полного набухания полимера. Далее из реактора Е1 в реактор Р1 поступает раствор спирта с МПБ и перемешивают 15-20 мин. Для нейтрализации карбопола, триэтаноламин из мерника М2 поступает в Р1, где перемешивается с раствором карбопола. После нейтрализации в реакторе образуется гель. pH

геля и количества ингредиентов контролируются на каждом этапе приготовления геля. Производство контактной среды для УЗД «Полижель Ультра» по разработанной технологии в сравнении с известной технологией в 3 раза уменьшает стадии технологического процесса, при этом значительно удешевляет стоимость конечного продукта в 2 раза в сравнении с импортными аналогами Ультрагель (Россия) и Соногель (Германия).

Разработанное медицинское изделие зарегистрировано в Фармакологическом Комитете ГУП «ГЦЭСЛСИМНМТ» РУз и по лицензионному договору передано в частное предприятие ООО «Torimed Pharm», где налажен выпуск его производства.

ВЫВОДЫ

1. На основе гидрофильных полимеров – гуаровой камеди, натрий карбоксиметилцеллюлозы, пектина, карбопола, путем химического сшивания, получены макромолекулярные гелевые системы, пригодные для создания лекарственных препаратов.
2. Впервые установлена возможность структурирования растворов ГК борат ионами и их комплексами, доказано, что ионы $[B(OH)_4]^-$ сшивают полисахариды через ОН группы, находящиеся в цис-расположении при 2 и 3 углеродных атомах.
3. Исследован процесс химического сшивания растворов Na-КМЦ и пектина в растворе ионами солей поливалентных металлов Al^{3+}, Co^{2+}, Ca^{2+} в присутствии многоосновных кислот. Доказано, что основной реакцией при студнеобразовании раствора Na-КМЦ и пектина является взаимодействие -СООН групп макромолекул Na-КМЦ и пектина с ионами поливалентного металла.
4. Экспериментально и теоретически обоснованы составы и технология оригинальных препаратов «Флудигель», «Тимогель». Установлена зависимость структурно-механических свойств препаратов от концентрации полимера, активных и вспомогательных ингредиентов, pH, температуры. Доказана эффективность созданных препаратов, и они рекомендованы для применения в медицинской практике.
5. Методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану выявлен пролонгированный характер высвобождения активных ингредиентов из гелевой основы, достигающий за первые 3-4 часа максимальной концентрации в диализате, превышающей 75 % и удерживающейся в течение суток.
6. Разработаны методы качественного и количественного состава препаратов «Флудигель», «Тимогель». Исследования показали, что препараты стабильны в течение 2 лет.
7. Разработана контактная среда для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра» и установлена, что по своим эксплуатационным характеристикам она находится на уровне мировых аналогов «Соногель»

(Германия), «Аквасоник» (США), «Ультрагель» (Россия), которая рекомендована к производству.

8. Разработан и утвержден пакет НТД на ранозаживляющий препарат «Тимогель» и на контактную среду для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра», а также подготовлен пакет НТД для сдачи в Фармкомитет для получения разрешения на клинические испытания препарата «Флудигель». Доказано организацией производства препаратов «Тимогель» и «Полижель Ультра» на производстве ООО «Torimed Farm».

SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES DSc.02/30.12.2019.K/B.37.01 AT THE INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

INSTITUTE OF BIOORGANIK CHEMISTRY

FILATOVA ALBINA VASILEVNA

CREATION OF MEDICINES WITH COMBINED ACTIVITY, AGAINST AN ALLERGY AND FOR HEALING, BASED ON STRUCTURED HYDROPHILIC POLYMERS

02.00.10 – Bioorganic chemistry

DISSERTATION ABSTRACT
FOR THE DOCTOR OF TECHNICS SCIENCES (DSc)

Tashkent - 2020

The title of the dissertation of doctor of philosophy (DSc) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2020.2.DSc/T334

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** Academician, doctor of chemical sciences
Official opponents:	**Sagdullaev Bahodir Tahirovich** doctor of technical sciences, professor
	Gafurov Mahmudjon Bokievich doctor of chemical sciences
	Halilov Ravshanjon Muratjanovich Doctor of technical sciences
Leading organization:	**Tashkent Pharmaceutical Institute**

Defense will take place on _____ 2020 year ____ at the meeting of the scientific council DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 of the Institute of chemistry of plant substances at the following address: 100170, Tashkent, 77, M.Ulugbek street. Phone: (99871) 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of chemistry of plant substances (Address: 100170, Tashkent, 77, M.Ulugbek street. Phone: (99871) 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48, e–mail: @mail.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on «___» _____2020.
(protocol at the register No _____ dated____ 2020).

Sh.Sh. Sagdullaev
Chairman of scientific council on award of
scientific degrees, D.T.Sc., professor

N.K. Hidirova
Acting Scientific secretary of scientific council on award of
scientific degrees, PhD

S.F. Aripova
Chairman of scientific seminar under scientific council
on award of scientific degrees, D.Ch.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is structuring of hydrophilic macromolecular systems - carboxymethyl cellulose, guar gum, pectin, polyacrylic acid, creation on their basis of soft dosage forms of drugs with combined effects for the treatment of allergies, wound healing, gels for ultrasound diagnostics, and developing a technology for their production.

The object of the research work are hydrophilic polymers guar gum, pectin, sodium carboxymethyl cellulose, carbopol, as well as timoptin, metronidazole, chlorhexidine, diphenylhydramine, fluconazole and DMSO.

Scientific novelty of the research work:

for the first time, the possibility of structuring guar gum solutions in the presence of borate ions and their complexes was established, it was found that $[B(OH)_4]^-$ ions crosslink polysaccharides through OH groups in a cis arrangement at 2 and 3 carbon atoms;

a technology was for te first time developed for obtaining structured gel base of Na-CMC, pectin and carbopol;

obtaining technologies were developed for “Fludigel” gel have been developed for the treatment of allergies complicated by fungal infection, the original wound healing gel “Timogel” and contact medium “Poligel Ultra”;

with the aim of standardizing the the combined preparations, technological, physicochemical, and biopharmaceutical properties were determined;

methods for the quantitative determination of active components in the preparations have been developed, the influence of concentrations, pH, temperature on the rheological properties of preparations has been determined;

the effectiveness, of the combined preparations was proven along with the applicability in the treatment of allergic skin diseases and wound healing.

Implementation of the research results.

Based on scientific research on the structuring of hydrophilic polymers and the development of technologies for producing combined effective drugs based on them:

a patent of the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan for the original combined drug containing metronidazole, chlorhexidine and thymoptin was obtained (patent No.IAP 04608, 30.11. 2012). The results made it possible to create a drug that accelerates the healing of wounds and burns;

a patent was received from the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan for a drug that includes diphenhydramine, fluconazole (patent No. IAP 05327, 18.01.2017). The results made it possible to develop a new drug against allergies;

Timogel approved the Temporary Pharmacopoeia Article (No. 42 Uz-1844-2011) and the Pharmacopoeia Article of the Company (No. 42 Uz - 24474240-3110-2017), the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan obtained permission for use in medical practice (certificate of the Ministry of Health No. 8н-3/280 of October 15, 2018, registration certificate 01574/06/17). The results made it possible to produce an import-substituting drug aimed at exporting;

The industrial regulations (PR 42 Uz-03873-939386-2010) and technical specifications (O'zDSt 2793: 2013) were registered, permission was received from the Ministry of Health for application in medical practice and the production of Polyelle Ultra contact gel for ultrasound diagnostics (letter from the Ministry of Health No. 8n-3/280 of October 15, 2018; certificate DV / M0086 / 09/16). As a result, it became possible to manufacture Polyhel Ultra contact gel on an industrial scale.

The structure and volume of the thesis. The dissertation **c**ontains 188 pages with the introduction, six chapters, conclusions, list of references and appendixes.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Филатова А.В., Тураев А.С., Джурабаев Д.Т. Исследование антикоагулянтной активности лекарственного средства на гелевой основе “Сульфогель”// Фармвестник Узбекистана. – Ташкент, 2012.- №1.- С.40-43 (02.00.00.№5).
2. Филатова А.В., Тураев А.С., Джурабаев Д.Т. Разработка ранозаживляющего геля «Тимогель» // Узбекский химический журнал. – Ташкент, 2013. - №1.- С.46-49 (02.00.00. №6).
3. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т., Тураев А.С. Исследование реологических свойств ранозаживляющего геля // Узбекский химический журнал. - Ташкент, 2014. - №5. - С.34-38 (02.00.00. №6).
4. Филатова А.В., Выпова Н.Л., Тураев А.С. Разработка и исследование противоаллергенных свойств препарата «Флудигель» // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - 2014. - №3. - С.63-68 (14.00.00. №14).
5. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т., Тураев А.С. Технологические аспекты получения комбинированного препарата «Флудигель» // Узбекский химический журнал. - Ташкент, 2015. - №4. - С.60-63 (02.00.00. №6).
6. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т., Тураев А.С., Зиявитдинов Ж.Ф. Исследование фармакотоксикологических свойств противоаллергенного препарата наружного действия «Флудигель» // Фармацевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2016. - №2. - С.40-44 (02.00.00. №5).
7. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т., Тураев А.С. Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства для лечения воспаления десен // Узбекский химический журнал. – Ташкент, 2017. - №3. - С.85-91 (02.00.00. №6).
8. Амонова Д.М., Филатова А.В., Джурабаев Д.Т., Тураев А.С. Разработка состава и технологии антикоагулянтного средства наружного действия // Узбекский химический журнал. - Ташкент, 2017. - №4. - С.62-67 (02.00.00. №6).
9. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т., Выпова Н.Л., Тураев А.С., Азимова Л.Б. Фармакотоксикологические исследования препарата наружного действия для лечения аллергии // Журнал Инфекция, иммунитет, Фармакология. – Ташкент, 2018. - №1. – С. 64-68 (03.00.07).
10. Филатова А.В., Тураев А.С., Выпова Н.Л. Исследование противоал-лергенного препарата наружного действия Флудигель // Доклады Академии Наук. – Ташкент, 2019. - № 4. - С.52-56 (02.00.00. №8).
11. Филатова А.В., Тураев А.С., Джурабаев Д.Т. Разработка технологии гелевой композиции «Флудигель» для лечения аллергии,

осложненной грибковой инфекцией // Химия и химическая технология. – Ташкент, 2019. - №3 С.52-55 (02.00.00. №3).

12. Филатова А.В., Тураев А.С., Изотова Л.Ю., Гайибова С. Исследование стабильности гелевой композиции для лечения аллергии, осложненной грибковой инфекцией // Фармвестник Узбекистана. – Ташкент, 2019. - №3. - С.33-36 (02.00.00. №5).

13. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т. Исследование физико-химических свойств препарата «Полижель Ультра» // Узбекский химический журнал. – Ташкент, 2019. - № 5. - С. 80-84 (02.00.00.№6).

14. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т. Разработка технологии получения геля для ультразвуковой диагностики «Полижель Ультра» // Узбекский химический журнал. - Ташкент, 2020. - №6 76-82 (02.00.00. №6).

15. Филатова А.С., Тураев А.С., Азимова Л.Б. Исследование процесса студнеобразования галактоманнана, выделенного из софоры японской // Журнал «Химия растительного сырья». - Барнаул, 2020. - № 1. - С.33-39 (02.00.00. №30).

16. Филатова А.В., Тураев А.С., Выпова Н.Л., Азимова Л.Б., Джурабаев Д.Т., Худойназаров И.А Исследование ранозаживляющих свойств гидрофильного геля// Universum: химия и биология, 2020. - №3. - С.34-36 (02.00.00. №2)

17. Филатова А.В., Тураев А.С., Выпова Н.Л., Азимова Л.Б, Джурабаев Д.Т., Худойназаров И.А Исследование ранозаживляющих и фотозащитных свойств гелевой композиции на модели ультрафиолетовой эритемы // Universum: химия и биология, 2020. - №3. - С. 29-32 (02.00.00. №2)

18. Патент № IAP 04608 от 30112012 г. Тураев А.С., Филатова А.В., Джурабаев Д.Т., Выпова Н.Л., Гафурова Н.Д. Ранозаживляющее средство Тимогель. 09.06.2010.

19. Патент № IAP 05327 от 18.01.2017 г. Филатова А.В., Тураев А.С., Выпова Н.Л. Гель, обладающий противоаллергическим, противогрибковым, иммуномодулирующим и анестезирующим действиями.

II бўлим (II часть; Part II)

1. Тураев А.С., Филатова А.В., Джурабаев Д.Т. Гелевая. композиция на основе карбоксиметилцеллюлозы и гуаровой камеди // Международная научно-методическая конференция, Казахстан, Шимкент, 2006. - с.198-199.

2. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т. Структурирование гидрофильных полимеров в растворе и методы их исследования // Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова. «Материалы Международной конференции молодых учёных по фундаментальным наукам». Москва, 2006. том-2. - с.57

3. Тураев А.С., Филатова А.В., Мухамеджанова М.Ю., Джурабаев Д.Т. Исследование химического сшивания гуаровой камеди с ионами бора и их

комплексами с многоатомными спиртами // Журнал “Пласстические массы». – Москва, 2007. - №6. - С. 46-53

4. Филатова А.В., Выпова Н.Л., Джурабаев Д.Т. Исследование противовоспалительных и ранозаживляющих свойств гидрогеля Биометрохлоротим // Конф., посвящ. 70-летию Ташкентского Фармац. Института, 2007. - с.254.

5. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т., Чуркина К.М., Выпова Н.Л. Противовоспалительный гель на основе природного и синтетического полимеров // Конф. «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқишда фармациянинг долзарб масалалари», Тошкент фармацевтика институти, 2008. - с.118-119.

6. Филатова А.В., Выпова Н.Л., Касымов У.К., Джурабаев Д.Т. Эффективность применения ранозаживляющего геля «Тимогель» // Актуальные проблемы развития биоорганической химии. Международная научная конференция 2010 г с.109.

7 Филатова А.В., Джурабаев Д.Т, Чуркина К.М. Исследование антикоагулянтной активности лекарственного средства на гелевой основе //Конф. молодых ученых памяти С.Ю Юнусова 2012 с.51 ИХРВ

8. Мухамеджанова М.Ю., Филатова А.В., Джурабаев Д. Т., Тураев А.С. Процессы гелеобразования и реологические свойства умеренно-концентрированных водных растворов цитрусового пектина в присутствии ионов поливалентных металлов // Журнал «Химия растительного сырья». – Барнаул, 2012. - №1. - С. 51-60.

9. Джурабаев Д.Т., Филатова А.В., Хайтметова С.Б. Исследование процесса структурирования полисахарида, выделенного из Софоры японской // Материалы конференции Актуальные проблемы химии природных соединений» памяти С.Ю Юнусова. Ташкент, 2012. - с.146.

10. Джурабаев Д.Т., Филатова А.В., Выпова Н.Л. Выделение и исследование полисахаридного комплекса из камеди черешни, обладающего антимикробной активностью // Международная научная конференция ИБОХ, 2013. - с.117.

11. Филатова А.В., Выпова Н.Л., Тураев А.С. Исследование ранозаживляющих и иммуномодулирующих свойств препарата наружного действия «Тимогель» // Международная научно-практич. интернет-конференция «Современные актуальные проблемы естесственных наук», Казахстан, 2014. - т.1 - с.72-77.

12. Филатова А.В., Выпова Н.Л., Джурабаев Д.Т. Исследование противоспалительных свойств противоаллергенного геля // Международная научная конференция, Институт химии растительных веществ. Ташкент, 2015. - с.66.

13. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т. Технологические аспекты получения комбинированного противоаллергенного препарата наружного действия // Международная научно-практическая конференция. Бухара, 10-12 ноября 2015. - с.102-103.

14. Джурабаев Д.Т, Филатова А.В., Зиявитдинов Ж.Ф. Разработка методов стандартизации противоаллергенного геля Флудигель // Республиканская конференция молодых учених, Бухара, 2016. - с. 35.

15. Филатова А.В., Ахмедов О.Р. Исследование структурирования ксантановой камеди // Республиканская конференция молодых ученых Международная конференция Институт биоорганической химии. Ташкент, 2016. - с.3.

17. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т. Получение комбинированного препарата путем экономически выгодной и простой технологии // Наманганский университет. Междунар конференция «Актуальн. проблемы композицион. и конструкт. материалов». Наманган, 2017. - с.171-172.

18. Филатова А.В., Ахмедов О.Р. Исследование полисахаридного комплекса, выделенного из каштана конского // Международная конференция, Ташкент, Институт биоорганической химии, 2018. - с.60.

19. Филатова А.В., Джурабаев Д.Т., Азимова Л.Б. Исследование специфической активности препарата “Сульфогель” // Ташкент, Институт биоорганической химии, 2018. - с.60.

20. Филатова А.В., Азимова Л.Б., Гайибова С, Гайибов У. Aesculus hippocacastanum phitoscreening, antiradical activity and anti-inflammatory effect // jp juniper biotechnology microbioligy. - 2019. - № 14. - p.001-002.