

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

Тошкент Фармацевтика Институтининг
2012 й

Кўл ёзма ҳуқуқида

Пирназаров Бунёджон Ярмаматович

Б.Б.

**ГЛИЛАГЕН ТАБЛЕТКАСИНИНГ ТАРКИБИНИ ТАНЛАШ ВА
ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

Ихтисослик: 5A720701-саноат миқёсида дори воситалари ишлаб чиқариш

Магистрлик даражасини олиш учун

ДИССЕРТАЦИЯ

Илмий раҳбар: фарм. ф.д., проф. М.У. Усуббаев

Усуббаев

Оппонент: ф.ф.н., доц. Ш.Н. Шодмонова

Шодмонова



ТОШКЕНТ-2012

“ТАСДИКЛАЙМАН”

Кафедра мудир

“ 06 ” 06 2012 й

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИНИ ЁЗИШ
БЎЙИЧА ТОПШИРИҚЛАР

Тошкент Фармацевтика институти ректорининг 2011 й “ 19 ” февраль 22 -
сон буйруғи билан тасдиқланган Дору воситалари
санъат технологияси кафедраси бўйича
Шилоен таблеткасининг таркибини танлаш ва
магистрлик диссертациясининг номи

мавзудаги магистрлик диссертацияси

Илмий раҳбар Ф.ф.д. проф. М.У. Усуббаев бошчилигида

(илмий раҳбарнинг исми-фамилияси, лавозими, илмий даражаси ва илмий унвони)

Жирназаров Бунёдхон Ярияматович томонидан
(тингловчининг исми-фамилияси)

туғалланган ҳолда 201__ й “__” __ да
кафедрасига дастлабки ҳимоя учун тақдим этилади.

Тадқиқот ишида

фойдаланилади

Фармацевтика соҳаси, тиббиёт соҳаси бўйича чоп этилган адабиётлардан, замонавий усул
ва услублардан ва х.к.)

Ишда

берилиши кўзда тутилади

Ишда қуйидаги масалалар баён этилади:

1-боб Арабистлар ҳақида илмий статистика преарыларни
(номи)

таърихи ва таърифи, таблетка технологиясида қўшилган усуллар
2-боб Шилоен таблеткасининг таркиби ва технологиясини
(номи)

3-боб Шилоен таблеткасининг стандартлари ва туркуми
ини ўрганиш.
(номи)

(сана, ой, йил)

Илмий раҳбар Ф.ф.д. проф. М.У. Усуббаев
(исми, фамилияси, илмий даражаси ва унвони)

Магистрант 2011 й “__” февралда топширикни қабул қилди.

МУНДАРИЖА

КИРИШ ҚИСМИ	4
I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ	7
1.1. Қон тўхтатувчи таъсирга эга гемостатик препаратларнинг таснифи ва тавсифи	7
1.2. Таблетка дори турининг ҳозирги аҳволи ва ривожланиш истикболлари.....	11
1.3. Таблетка ишлаб чиқариш технологиясида ёрдамчи моддаларнинг аҳамияти.....	12
1.4. Прессланадиган массанинг технологик хоссалари билан таблетка технологияси ва сифат кўрсаткичлари орасидаги боғлиқлик.....	20
1.5. Таблеткалар физик – механик кўрсаткичларини ўрганиш...	24
1.6. Таблеткаларни турғунлигини ўрганиш.....	26
1.6.1. Табиий усул.....	26
1.6.2. Тезлаштирилган усул.....	27
II БОБ. ТАЖРИБА ҚИСМИ	28
2.1. Глилаген субстанциясининг тавсифи.....	28
2.2. Фойдаланилган дори ва ёрдамчи моддалар тавсифи.....	28
2.3. Текшириш усуллари ва ишлатилган асбоблар.....	29
2.4. Глилаген субстанциясининг физик–кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш	31

КИРИШ ҚИСМИ

2.5	Глилаген таблеткасининг мўтадил таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш.....	35
2.6.	Глилаген таблеткасининг физик–механик кўрсаткичларини аниқлаш	41
	Хулоса.....	43
	Ш БОБ. ГЛИЛАГЕН ТАБЛЕТКАСИНИ СТАНДАРТЛАШ ВА ТУРГУНЛИГИНИ ЎРГАНИШ.....	44
3.1.	Глилаген таблеткасини стандартлаш	44
3.2.	Глилаген таблеткасининг миқдорий таҳлил усулини ишлаб чиқиш	45
3.3.	Глилаген субстанцияси ва таблетка шаклинингўткир захарлилигини ўрганиш.....	48
3.4.	Глилаген препаратини қон ивиш вақти ва миқдорига таъсирини дицинон ва лагоденга нисбатан қиёсий ўрганиш.....	50
3.5	Глилаген таблеткасининг турғунлигига ташқий муҳит таъсирини ўрганиш.....	52
3.6	Глилаген таблеткасининг сақланиш муддатини белгилаш.....	57
	Хулоса.....	61
	УМУМИЙ ХУЛОСАЛАР.....	62
	АДАБИЁТЛАР РЎЙҲАТИ.....	63-73

КИРИШ ҚИСМИ

Мавзунинг долзарблиги. Аҳолининг дори воситаларига бўлган эҳтиёжини тўлароқ кондиршиш кўп жиҳатдан фармацевтика саноатининг ривожланишига боғлиқ.

Хукуматимиз раҳбарияти томонидан аҳолини юқори сифатли, безарар ва етарли даражадаги самарали дори воситалари билан таъминлаш ишларига алоҳида эътибор бериб келинмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2006 йил 14-июндаги № ПҚ-416-сонли “Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқарувчи корхоналарни қўллаб қувватлаш чоралари тўғрисида” ги ва 2007 йил 19 ноябрдаги ПҚ-731-сонли “2011 йилгача бўлган даврда фармацевтика соҳаси корхоналарини модернизация қилиш, техникавий ва технологик жиҳатдан қайта жиҳозлаш дастури тўғрисида” ги қарорлари ҳам, маҳаллий фармацевтика саноати корхоналарини келгусида янада ривожланишини кўзда тутовчи муҳим омиллардан бўлиб ҳисобланади.

Ушбу қарорлар маҳаллий фармацевтика саноатини ривожлантириш учун, ишлаб чиқариш субъектларини қўллаб-қувватловчи қатор имтиёзлар яратиш билан бир қаторда уларнинг олдига, маҳаллий ҳом ашё захираларидан дори воситалари ва тиббиёт буюмларини ишлаб чиқаришда қўлланиладиган янги ҳом ашё турларини яратиш, уларни амалиётга жорий қилинишини жадаллаштириш ва захираларини таъминлаш каъби муҳим вазифаларни кўяди.

Юқоридагилардан янги, маҳаллий ҳом ашёлар асосида тайёрладиган, юқори самарадорликка эга бўлган, безарар, импорт ўрнини босувчи дори воситалари технологияларини ишлаб чиқиш, яратилган ишлаб чиқариш усулларини фармацевтика ва тиббиёт амалиётига жорий этиш, фармацевтика фанининг долзарб масаласи эканлиги кўзга ташланади.

Шуларни инобатга олиб, Республикамиз бой табиий захираларидан оқилона фойдаланиб гемостатик таъсирга эга, қон тўхтатувчи дори

воситасини яратишни лозим деб топдик. Шунини алоҳида таъкидлаш лозимки, хирургия ва акушерлик амалиётида ташқи ва ички қон кетишини тўхтатувчи гемостатик таъсирга эга, юқори самарадор маҳаллий дори воситалари етарли миқдорда ишлаб чиқарилмайди.

Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг О.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти олимлари томонидан логохолинни глициризин кислотасининг моноаммонийли тузи билан ҳосил қилган бирикмаси «Глилаген» олинган. Олиб борилган дастлабки фармакологик тадқиқотлар глилаген 0,005 г дозада юқори самарали қон тўхтатувчи таъсирга эга дори воситаси эканлигини кўрсатди. Буларни инобатга олиб, гемостатик таъсирга эга қон тўхтатувчи глилаген таблеткасининг илмий жиҳатдан асосланган таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишни лозим деб топдик.

Тадқиқотнинг мақсади ва вазифаси. Глилаген субстанциясидан таблетка дори турини мўътадил таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш, тайёр маҳсулотнинг сифатини баҳолаш, таклиф этилган технология асосида тайёрланган таблеткаларни стандартлаш, шунингдек турғунлигини ўрганиш тадқиқотнинг асосий мақсади қилиб белгиланди. Мақсадни амалга ошириш жараёнида қуйидаги вазифаларни ҳал қилишга тўғри келди:

- субстанциянинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш;
- илмий асосланган ёрдамчи моддаларнинг тури ва миқдорини танлаш;
- таблетканинг мўътадил таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш;
- таблеткаларнинг физик – механик кўрсаткичларини ўрганиш;
- «Глилаген» таблеткасининг сифат ва миқдорий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш;
- «Глилаген» таблеткасининг ўткир захарлиллиги ва ўзига хос таъсирини ўрганиш;
- таблетканинг сақлаш муддатини табиий ва «тезлаштирилган» усуллар ёрдамида белгилаш;

-олиб борилган тадқиқотлар натижаларига асосланиб, тегишли меъёрий-техник ҳужжатлар тайёрлаш ва тиббиёт амалиётида қўллашга руҳсат олиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг дори воситалар ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тақдим этиш.

Ишнинг илмий аҳамияти. Биринчи мартаба глилаген субстанциясининг ҳамда прессланадиган массанинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиб, таблетканинг илмий жиҳатдан асосланган таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди. Ёрдамчи моддаларнинг турлари ва миқдори, дондорлаш усули ва мўътадил технологик жараён тавсия этилди. Глилаген таблеткасининг турғунлигини “тезлаштирилган” ва табиий усулларда ўрганиш йўли билан яроқлилик муддати белгиланди.

Ишнинг амалий аҳамияти. Глилаген таблеткасининг мўътадил таркиби ва технологияси ишлаб чиқилади. Таклиф этилган таркиб ва технология асосида олинган тайёр маҳсулотнинг физик-механик сифат кўрсаткичлар баҳоланади. Таблеткаларнинг сақланиш муддати турғунлигини ўрганиш орқали белгиланади. Тажриба натижаларига асосан тегишли меъёрий-техник ҳужжатлар тайёрланади ва тиббиёт амалиётида қўллашга руҳсат олиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига топширилади.

I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ

1.1. Қон тўхтатувчи таъсирга эга гемостатик препаратларнинг таснифи ва тавсифи

Инсон организми турли хил сабабларга кўра инфекцион касалликларда, оторингология, хирургия ва акушерлик гениколога амалиётида кўп миқдорда қон йўқотиши мумкин, бу эса айрим ҳолатларда беморнинг ўлимига олиб келиши мумкин.

Ҳозирги замон фармацевтик технологиясининг асосий вазифаларидан бири юқори биосамарадор, кам захарли қон тўхтатувчи дори воситаларини яратиш ва амалиётга тадбиқ этишдан иборат. Умумий қон тўхтатувчи таъсирга эга доривор препаратларни кўп миқдорда қон йўқотган касалларда қўллаш мақсадга мувофиқдир, лекин ҳозирча улар учун ўзига хос таъсирга эга препаратла яратилгани йўқ. Тиббиёт амалиётида қўлланилаётган аксарият қон тўхтатувчи, гемостатик таъсирга эга препаратлар ҳар доим ҳам яхши самара бермасли амалда исботланган [48, 50].

Шуни алоҳида такидлаш лозимки патогенетик қон кетувчи ва унга мойиллиги бўлган касалларда ҳозирга қадар қўлланилиб келинаётган умумий ва маҳаллий қон тўхтатувчи препаратлар етарли самара бермайди. Масалан ҳар хил этиологияли қон кетишини тўхтатишда ишлатиладиган виқасол препарати, ўзининг гемостатик таъсирини гемостаз системасидаги витамин К га боғлиқ бўлган омиллар етишмасилигида намоён қилади. Шунингдек эритроцитлар гемолизи, қонда метагемоглобин ҳосил бўлиши, гемоглобинурия каъби бир қатор қўшимча таъсирлар келтириб чиқаради. Шу сабабли тиббиёт амалиётида виқасол фактгина зарурият туғилганда ёки чекланган миқдорда ишлатилади. Умумий ва маҳаллий таъсирга эга гемостатик препаратлар айрим ҳолатларда инсон организмида иккиламчи қон оқишини келтириб чиқаради, баъзан эса сақлаш ва стериллаш жараёнида ўз

фаоллигин йўкотади. Гипергепаринемия сабабли қон кетишда ишлатиладиган протамин сульфат шундай ҳолатни келтириб чиқариши мумкин. Шунингдек у ўткир гипотония, аллергия реакциялар, ўпка шиши, юрак қоринчаларининг фибрилляцияси ва артериал қоннинг кескин оксигенациясининг пасайишига олиб келиши мумкин. Диценон ўзининг қон тўхтатувчи таъсирини, геморстаз ситемасидаги тромбоцитларнинг нормал функцияси бузилганда кўрсатади, чунки у капилляр қон томирлари деворини мустаҳкамлайди ва гиалуронидаза ферментининг активлигини пасайтиради (15,80,118). Е-аминокапрон кислота (АКК) фибринолознинг синтетик ингибитори бўлиб, фақатгина стоматологик амалиётда тишни олиб ташлаганда, меннорагик ва тонзилоэктомик қон кетишида самарадор восита ҳисобланади. Шунингдек, у кумулятив хусусиятга эга бўлиб, ножўя таъсир 4-6 ҳафтадан кейин намоён бўлиши кузатилади. Витамин К протромбин ва қон ивишининг VII, IX, X омилларга таъсир қилиб, уларнинг пострибосомал модификациясида иштирок этади. У ёгда эрувчан модда бўлиб. Кўп миқдорда сабзаёт меваларининг баргида бўлади. У икки хил табиий шакл K_1 ва K_2 ҳолида учрайди. Витамин K_1 озик-овқат таркибида бўлиб, фитонадион деб аталади. Витамин K_2 эса одам организмида ичак бактериялари томонидан синтез қилинади ва менахинон деб юритилади. Витамин K_1 таблека дори шаклида 0,005 г ва инъекцион эритма ҳолида 0,05 г дозада ишлаб чиқарилади. Лекин ушбу препаратлар 6 соатдан кейингина ўз таъсирини кўрсатади. Венага секин ва жуда эҳтиёткорлик билан юбориш керак, акс ҳолда нафас қисиши, кўкрак ва орқада оғриқ пайдо бўлиши, ҳаттоки ўлимга ҳам олиб келиши мумкин (20,175). Коагуляция омилларининг етишмаслиги ҳам қон оқишига сабабчи бўлиши мумкин. Масалан, VIII омилнинг етишмаслиги гемофилия А, IX омилнинг етишмаслиги Кристмас касаллигини келтириб чиқаради. Уларни даволаш учун асосан концентранган плазма фракцияларидан фойдаланилади. Лекин плазма орқали вирусли гепатит ва ОИТС касаллигининг юқиш эҳтимоли юқори

бўлганлиги сабабли, бу даволаш усули ка қўлланилади. Яқинда янги рекомбинатли VIII омил синтез қилинган бўлиб, фармакологик тажрибалардан ижобий ўтган [47,48]. Москвада 1999 йилда ўтказилган “Стоматология ютуқлари ва истиқболлари” халқаро илмий анжуманда “Каталюгем” номли янги гемостатик препарат таклиф этилди. У капиля қон кетишини тўхтатиш учун стоматология амалиётига тадбиқ этилди. Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра тиббиёт амаллиётида ҳозирча умумий ва маҳаллий таъсир қилувчи гемостатик таъсирга эга препаратлар номенклатураси етарлича эмас.

Қадим замонлардан буён одамлар ўсимликлардан ҳар хил касалликларни даволашда, шу жумладан қон тўхтатувчи восита сифатида фойдаланишган. Буни биз эрамиздан олдинги VI асрда ёзилган қидимги ёзма ёдгорликларда учратишимиз мумкин. Халқ таботатининг асрлар давомида йиғган билимлари ҳозирги тиббиётнинг асоси бўлиб, И. П. Павлов ва бошқа олимлар уладан ўз амалиётларида фойдаланишган. Уларга асосланган ҳолда юрак-қон томир системаси касалликларида ишлатиладиган баҳорги адонис, марваридгул, қон тўхтатиш учун аччиқ тарон ва бошқа кўплаб ўсимликлар ўрганилган ва замонавий тиббиётга тадбиқ этилган. Шунини алоҳида таъкидлаш лозимки, ўсимликлар асосида олинган дори препаратлари синтетик дориларга нисбатан бир қатор афзлликларга эга. Чунки уларнинг таркиби мураккаб бўлиб, организмга ҳар томонлама таъсир этади [3, 48]. Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра қон тўхтатувчи ўсимликлар сифатида 502 та ўсимлик ўрганилган бўлиб, улар 268 авлод ва 97 оилани ташкил этади. Улардан мураккабгулдошлилар 59 та (11,7%), лабгулдошлилар 55 та (10,9%), атиргулдошлилар 34 та (6,7%), айиқтавондошлар 29 та (5,7%), дуккакдошлилар 20 та (4%) ва бошқалар ташкил этади (4).

Тиббиёт амаллиётида кенг миқёсда қўлланиладиган қон тўхтатувчи ўсимликлар ва уларнинг доривор препаратларига қуйидагилар киради:

ўсимликлар ҳам ишлатиладиган [30, 61].

- 1) Газанда – бавосил касаллигида ва акушерлик-геникалогияда, варикоз сурункали яраларни даволашда, гипо- ва авитаминоз касалликларида қўлланилади. Доривор препаратларига дамлама, суюқ ва қуюқ экстрактлари, брикет, уртифилин 4% ли суртмалари киради.
- 2) Оддий бодрезакнинг пўстлоғи ва меваси, тиббиётда бачадондан қон кетганда, меъда яраси касалликларида, кучсиз пешоб хайдовчи ва дезинфекцияловчи восита сифатида қўлланилади. Доривор препаратларига дамлама, суюқ экстракти киради.
- 3) Жағ – жағнинг ер устки қисми тиббиётда, акушерлик-геникалогия амаллиётида тукқандан кейин ва бачадон касалликларида қон оқишини тўхтатиш учун, ҳамда бачадон заифлашганда унинг тонусини ошириш учун ишлатилади.
- 4) Аччиқ тарон ер устки қисми тиббиётда, акушер-геникалогияда қон тўхтатувчи, ва бавосил касаллигин даволашда ишлатилади. Тиббиёт амаллиётида суюқ экстракти ва дамламаси ишлатилади, ҳамда гемморойга қарши қўлланиладиган “анестизол” шамчаси таркибига киради.
- 5) Гангитувчи бозилбанг гули ва барги тиббиётда бачадондан, ўпкадан қон оқишини, бурун қонашини ва гемморойдал қон оқишини тўхтатиш, гемофилия ҳамда Верельгорф касаллигин даволаш учун ишлатилади. Доривор препаратларига дамлама, настойка, қайнатма, ҳамда курук экстракт киради.
- 6) Шафтолибаргли тарон ер устки қисми тиббиётда қабзиятда, сурги хори дори сифатида, ҳамда бачадондан ва гемморойдал қон кетишини тўхтатувчи восита сифатида ишлатилади. Доривор препаратларига дамлама киради. Бундан ташқари қон тўхтатувчи восита сифатида Шмаккажўхори сўтаси ва попуклари, бўймадорон, дўлана ва бошқа ўсимликлар ҳам ишлатилади [50, 65].

1.2. Таблетка дори турининг ҳозирги аҳволи ва ривожланиш истиқболлари

Таблеткалар бошқа тайёр дори турларига нисбатан кенг тарқалганлигига сабаб, ўзининг иқтисодий самарадорлиги, ишлаб чиқаришнинг кенг камровлилиги, дозаларга бўлинганлиги, турғунлиги, гигиениклиги, ички омилларга кам таъсирчанлигидадир.

Маҳаллий корхоналар томонидан ишлаб чиқарилаётган дори воситалари дори турлари бўйича таҳлил қилинадиган бўлса, улар 36,6% таблеткалар ва капсулалар, 19,21% инъекцион эритмалар, 10,3% ташқи мақсадда ишлатиладиган эритмалар, 10,34% суртма дори ва линиментлар, 11,92% доривор ўсимлик йиғмалари ва 11,63% бошқа дори турларидан иборатдир.

Агар маҳаллий корхоналар томонидан ишлаб чиқариладиган дори воситалар фармакотерапевтик гуруҳлар бўйича таҳлил қилинадиган бўлса, улар антибактериал (16%), иммунобиологик (2%), яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари (13%), юрак қон томири тизими касалликларини даволаш учун қўлланиладиган дори воситалар (12%), кимёвий жараёнларни мувофиқловчи дори воситалар 11%) ва бошқалардан иборатдир.

Ҳозирги вақтга келиб, таблеткалар ёки бошқа дори турларини таркиби бир хил моддадан иборат бўлган, мавжуд стандарт талабларига жавоб берадиган, аммо ишлаб чиқариш турлича бўлган дориларни самарадорлиги ҳам турлича бўлиши исботланган.

Таблеткаларда бу ҳолатни асосий сабаблари тайёрлаш технологиясини ҳар хиллиги, физик – кимёвий хоссаси ва ёрдамчи моддалар миқдори, қаттиқлиги ва парчаланишидадир. Дориларни ажралиб чиқиш тезлиги терапевтик самарадорликни таъминлашда муҳим роль ўйнайди.

Шуларни инобатга олган ҳолда таблеткаларни учта асосий гуруҳга бўлиш мумкин:

-бутунлигича қўлланиладиган таблеткалар. Буларга қобикли таблеткалар ва нохуш ҳид ва таъмга эга бўлган таблеткалар ҳамда оғиз бўшлигида сўриладиган таблеткалар киради.

-Сувда эритиш йўли билан қўлланиладиган таблеткалар;

-Майдаланиб қўлланиладиган таблеткалар [66].

Тайёр дори воситалари орасида ўзининг кенг тарқалганлиги жихатидан таблетка дори турлари биринчи ўринни эгаллаб келмоқда. Таблетка дори турлари технологияси мураккаб жараён ҳисобланади. Таблетка технологияси жараёнлари илмий жихатдан асослашга бағишланган назарий ишлар ҳозиргача тегишли адабиётларда етарлича эмас. Бу эса кенг кўламда физик-кимёвий, механика ва фаннинг бошқа соҳаси ютуқларидан оқилона фойдаланишни тақозо этади. Буни антифрикцион ва боғловчи моддаларни ишлатиш мисолида кўриш мумкин. Юқоридаги мулоҳазаларга асосланиб, бу соҳани физик-механик таълимоти билан жиддий асослаш ва бойитиш лозим бўлади[3, 48].

1.3. Таблетка ишлаб чиқариш технологиясида ёрдамчи моддаларнинг аҳамияти

Ёрдамчи моддалар дори шаклининг таркибий ва зарурий қисмидир. Замонавий дори препаратларини яратишда фақатгина дори модданинг хоссаларигина муҳим бўлмасдан, балки илмий асосда танланган ёрдамчи моддаларнинг хоссалари ҳам катта аҳамиятга эга. Ёрдамчи моддалар дори препаратига маълум бир терапевтик самарадорлик, барқарорлик, шакл беришга хизмат қилади. Биофармацевтик нуқтаи назардан ёрдамчи моддалар дори препаратларнинг фармакологик таъсирини, фармакокинетик хоссаларини таъминлаши зарур. Шунингдек, улар дори препаратларининг мазасини, рангини, ҳидини яхшилаш учун ҳам ишлатилади. Бу айниқса болалар ва қариялар фармакотерапиясида муҳимдир [8, 12, 18].

Турли мақсадларда қўлланиладиган дори шаклларини яратишда ишлатиладиган одатдаги ва янги ёрдамчи моддаларнинг хилма-хиллигига қарамадан уларга қўйиладиган талаб бир хилдир. Улар захарсиз, организмда аллергия чақирмаслиги ҳамда минимал дозадаги дори модданинг таъсирини таъминлаши, дори модда, бошқа ёрдамчи моддалар ва кадокловчи материаллар билан реакцияга киришмаслиги, дори препаратнинг органолептик хоссаларини бузмаслиги зарур. Ёрдамчи моддалар берилган дори турига маълум бир шакл, қаттиқлик ва деградацион хоссалар бериб, уларнинг сифати барқарор ва тегишли меъёрий техник хужжатларга жавоб бериши керак. Бундан ташқари ностерил дори препаратларига қўйилган янги микробиологик тозалик талабларига биноан уларни ишлаб чиқаришда қўлланилаётган ёрдамчи моддалар ҳам шу талабларга жавоб бериши ва осон стерилланадиган бўлиши зарур. Ёрдамчи моддаларнинг таблетка ишлаб чиқаришда аҳамияти каттадир. Таблетка ишлаб чиқаришда турли хил хоссага эга бўлган ёрдамчи моддалар ишлатилади. Таблетка технологиясида 90% дан кўпроқ ҳолатларда у ёки бу ёрдамчи моддалар ишлатилади. Фақат айрим ҳолатлардагина тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олиш имконияти бўлган моддаларга ёрдамчи моддалар ишлатилмаслиги мумкин.

Улар прессланадиган массанинг технологик хоссаларини яхшилаш билан бирга, таблетканинг аниқ дозаланиши, қаттиқлиги ва парчаланишини таъминлайди. Таблетка тайёрлашда ишлатиладиган ёрдамчи моддалар турларига тўлдирувчилар, говакловчилар, боғловчилар ва антифрикцион моддалар киради [17,22,26,27].

Адабиётларда келтирилган маълумотларга қараганда умумий сони 200 турдан ошмаган, шулардан 70 хил ёрдамчи моддалар давлат рўйхатига киритилган. Бу кўрсаткич жаҳон фармацевтика амалиётда ишлатиладиган ёрдамчи моддаларни 40% ни ҳам ташкил қилмайди. Шу сабабли таблетка технологиясида мақсадга мувофиқ ёрдамчи моддаларни танлаш ва амалиётга татбиқ этиш кийин муаммолардан бўлиб қолмоқда. Чунки ёрдамчи моддалар

тури қанчалик кўп ва етарли миқдорда бўлса, уларнинг ёрдамида ижобий технологик хоссаларга эга бўлган массадан сифатли таблетка олиш имконияти кўпроқ бўлади. Бу нуқтаи-назардан қараганда хорижий мамлакатларнинг фирмалари бу соҳада анча олдинда туради. Ғарбий Европа ва шимолий Америкадаги 450 фирмада 2500 хилда ёрдамчи моддалар ишлаб чиқарилмоқда.

Республикамизда ёрдамчи моддалар ишлаб чиқарадиган корхоналар деярли йўқ. Шу сабабли таблетка ишлаб чиқаришда асосан озиқ – овқат маҳсулотларидан қанд, сут қанди, желатин, крахмал ва глюкозадан фойдаланилади. Фармацевтика корхоналарида ишлатиладиган бу маҳсулотларнинг миқдори 0,03 – 0,06% ни ташкил қилади. Шу сабабли тиббиёт эҳтиёжини қондирадиган, фармацевтика саноати учун бозор иқтисодиёти даврида махсус ёрдамчи моддаларни ишлаб чиқарадиган корхоналар ташкил қилиш иқтисодий томондан ўзини оқламайди. Кейинги йилларда республикамизда ёрдамчи модда сифатида дока чиқиндисидан олинган МКЦ “Интроцел” ва пахта целлюлозасидан олинган МКЦ ларга таблетка амалиётида ёрдамчи модда сифатида ишлатишга рухсат этилган. Республика олимларини кальций карбонат, модификацияланган МЦ, МКЦ, ВРАЦ (сувда эрийдиган ацетилцеллюлоза), маҳаллий хом ашёлардан олинган стеарин кислотаси, унинг кальцийли ва магнийли тузларини таблетка технологиясида қўллаб ижобий, натижаларни қўлга киритганлар. Бу ёрдамчи моддаларнинг ижобий технологик хоссаларини инобатга олиб, тезроқ таблетка амалиётига татбиқ этилса мақсадга мувофиқ бўлар эди. Кальций карбонатнинг тўлдирувчи сифатида ишлатилиши кўп жихатдан тайёрланган прессланадиган массанинг технологик хоссаларига ижобий таъсир кўрсатади. Улардан сочилувчан зичлиги кичик бўлган моддалардан таблетка олишда, таблетка машинасини бир меъёрда ишлашини таъминлашда, пресслаш жараёнида ишқаланишни камайтириш, таблеткани суюкликда парчаланишини таъминлаш учун фойдаланиш мумкин.

Адабиётларда магний оксиди ва магний карбонатлар ёрдамчи модда сифатида таблетка технологиясида ишлатилганлиги хақидаги маълумотлар жуда кам учрайди. Бунинг асосий сабани, уларнинг бетараф эмаслиги деб тушунтирилади. Хақиқатан ҳам димедрол таблеткаси таркибига магний карбонат қўшиб тайёрланганда, унинг турғунлигига салбий таъсир кўрсатган, магний ва кальций гидрофосфат ишлатилганда эса таблетканинг сифат кўрсаткичлари яхшиланган.

Хозирги вақтда турли хил хом ашёлардан олинган микрокристаллик целлюлоза (МКЦ) тиббиётда кенг кўламда ишлатилмоқда, шу жумладан фармацияда. МКЦ рангсиз, кимёвий бетараф, организмга мутлақо сўрилмаслиги учун кўпчилик олимлар таблетка технологиясида ишлатишга тавсия этганлар. Бунда ишлатилаётган МКЦ нинг ўзига хос технологик хоссалари борлигини инобатга олиш лозимдир. Ишлатилаётган МКЦ нинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари кўп жихатдан хом ашё турига, сифатига, технологик жараёнга, гидролиз учун ишлатилган кислота турига ва тайёр махсулотнинг дисперс даражасига боғлиқ бўлади [7, 15, 16, 18, 42, 73].

“Техноцелл” фирмаси мутахассислари дока чиқиндисидан МКЦ “Интроцел” ни ишлаб чиқиш технологиясини таклиф этдилар ва у таблетка амалиётида ёрдамчи модда сифатида ишлатишга татбиқ қилинди. Ўзбекистон республикаси полимерлар физика-кимёси илмий текшириш институти олимлари пахта целлюлозасидан МКЦ олишни таклиф этдилар ва тиббиётга татбиқ қилдилар [43, 56, 57].

Ёрдамчи моддалар дори шаклининг таркибий ва зарурий қисмидир. Замонавий дори препаратларини яратишда фақатгина фаол субстанциянинг хоссаларигина муҳим бўлмасдан, балки илмий асосда танланган ёрдамчи моддаларнинг хоссалари ҳам катта аҳамиятга эга. Ёрдамчи моддалар дори препаратига маълум бир терапевтик самарадорлик, барқарорлик, шакл беришга хизмат қилади. Биофармацевтик нуқтаи назардан ёрдамчи моддалар дори препаратларнинг фармакологик таъсирини, фармакокинетик

хоссаларини таъминлаши зарур. Шунингдек, улар дори препаратларининг мазасини, рангини, ҳидини яхшилаш учун ҳам ишлатилади. Бу айниқса болалар ва қариялар фармакотерапиясида муҳимдир [63,64 70, 79].

Турли мақсадларда қўлланиладиган дори шаклларини яратишда ишлатиладиган одатдаги ва янги ёрдамчи моддаларнинг хилма-хиллигига қарамасдан уларга қўйиладиган талаб бир хилдир. Улар захарсиз, организмда аллергия чақирмаслиги ҳамда минимал дозадаги фаол субстанциясининг таъсирини таъминлаши, фаол субстанция, бошқа ёрдамчи моддалар ва қадокловчи материаллар билан реакцияга киришмаслиги, дори препаратининг органолептик хоссаларини бузмаслиги зарур. Ёрдамчи моддалар берилган дори шаклига маълум бир шакл, қаттиклик ва деградацион хоссалар бериб, уларнинг сифати барқарор ва тегишли меъёрий техник ҳужжатларига жавоб бериши керак. Бундан ташқари ностерил дори препаратларига қўйилган янги микробиологик тозалик талабларига биноан уларни ишлаб чиқаришда қўлланилаётган ёрдамчи моддалар ҳам шу талабларга жавоб бериши ва осон стерилланадиган бўлиши зарур. Ёрдамчи моддаларнинг таблетка ишлаб чиқаришдаги аҳамияти каттадир. Улар прессланадиган массанинг технологик хоссаларини яхшилаш билан бир қаторда, таблетканинг аниқ дозаланиши, қаттиклиги ва парчаланишини таъминлайди. Таблетка тайёрлашда ишлатиладиган ёрдамчи моддалар қўлланилишига кўра асосан тўлдирувчилар, ғовакловчилар, боғловчилар ва антифрикцион моддаларга турлансада, бу қаторни стабилизаторлар, консервантлар, бўёвчи моддалар, қобикловчи моддалар, корригентлар каби гуруҳлар билан ҳам тўлдириш мумкин [79, 83, 46].

Тўлдирувчилар. Таблетка технологиясида таблеткага маълум бир оғирлик, шакл бериш учун тўлдирувчи моддалар қўлланилади. Танланган тўлдирувчи модда одам организми учун бетараф ва таъсир этувчи фаол субстанция билан кимёвий реакцияга киришмаслиги, индиферент бўлиши керак. Тўлдирувчи сифатида канд, крахмал, глюкоза, сахароза, каолин,

декстрин, амилопектин, глицин, сут қанди, кальций карбонат, микрокристаллик целлюлоза (МКЦ), маннит, ксилит, магний оксиди, иккиламчи кальций фосфат, магний карбонат ишлатилади. Ҳозирги фармацевтика саноатида кенг миқёсда қўлланиладиган табиий полисахаридлардан бири микрокристаллик целлюлоза бўлиб, у ижобий физик-кимёвий ва биологик хоссаларга эга, шунингдек унинг хом ашёси табиатдан олинади. Шу сабабли уни дока чиқиндисидан ишлаб чиқариш технологияси республикамиздаги "Техноцелл" фирмаси томонидан йўлга қўйилди [56, 57,63,64].

Демак, тўлдирувчилар таблеткаларга маълум оғирлик бериш билан бирга прессланадиган массанинг технологик хоссаларини яхшилайти, бу эса сифатли таблетка олишни кафолатлайди.

Боғловчи моддалар. Боғловчи моддалар прессланувчи массанинг сочилувчанлиги ва прессланувчанлигини яхшилаш, шунингдек таблеткаларга маълум бир қаттиклик бериш учун қўлланилади. Боғловчи моддалар боғлаш хоссасига эга бўлиши, таблетка парчаланишига салбий таъсир кўрсатмаслиги, организм учун мутлақо безарар ва арзон бўлиши лозим. Боғловчи моддалар курук ва суюқ бўлади. Курук боғловчи моддаларга полиэтиленоксид, поливинилпирролидон, амилаза, полиэтиленгликоль, микрокристаллик целлюлоза, "таблетол", β-циклодекстрин ва ҳакозолар киради. Курук боғловчи моддалар таблетка технологиясида катта амалий аҳамиятга эгадир, аммо уларни мураккаб таркибларга ишлатиш мақсадга мувофиқ эмас. Таблетка ишлаб чиқаришда асосан суюқ боғловчи моддалар ишлатилади. Суюқ боғловчи моддалар хусусиятларига қараб намловчи ва боғловчи деб юритилади. Намловчиларга тозаланган сув, хар хил концентрацияли этил спирти, боғловчиларга эса желатин, натрий карбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ), альгин кислотаси, оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ), крахмал, канд эритмалари, сувда эрийдиган целлюлоза хосилалари, табиий елим, поливинил спирти,

поливинилпирролидон ва ҳоказолар киради. Гигроскопик моддалар учун асосан ҳар хил концентрацияли этил спирти ишлатилади. Препаратнинг гигроскопиклик хоссаси канча юқори бўлса, спиртнинг қуввати ҳам шунча юқори бўлиши керак [11,21].

Боғловчи моддаларнинг самарадорлиги унинг қовушқоқлигига эмас, балки молекуляр массасининг катталигига ва молекула тузилишига боғлиқ. Шунинг учун крахмал шилимшиғининг юқори концентрацияси етарли қовушқоқликка эга бўлишига қарамасдан кичик молекуляр массали бўлганлиги учун боғлаш қобилияти юқори эмас. Катта молекуляр массага ва чизиксимон тузилишга эга бўлган моддалар нисбатан юқори боғлаш қобилиятига эга. Бундай хусусиятга эга бўлган моддаларга молекуляр массаси 500 ва ундан ортиқ бўлган моддалар киради. Сунъий ва табиий полимерлар, шу нуктаи назардан боғлаш фаоллиги бўйича қуйидагича жойлашади: МЦ, ОПМЦ, Na КМЦ, ПВП, желатин, крахмал шилимшиғи, УАП, n-КМЦ. Умуман, юқори таранглик хусусиятига эга бўлган моддалар учун боғлаш кучи катта бўлган МЦ, ОПМЦ, КМЦ, ПВС, ВРАЦ ишлатиш мақсадга мувофиқ, ўрта тарангликка эга бўлган ёки қайишқоқлик хусусиятига эга бўлган моддалар учун боғлаш қобилияти ўртача фаол бўлганлари ишлатилади – крахмал шилимшиғи, желатин эритмаси, УАП. Осон прессланадиган ёки қайишқоқ моддалар учун кам ёпишқоқликка эга бўлган n-КМЦ, декстринни ишлатиш мумкин [59,61,79].

Ғовакловчи моддалар. Таблетка ишлаб чиқаришда прессланадиган массанинг пресслаш жараёнида ғоваклиги кескин камаяди. Бу эса таблеткаларнинг парчаланишига ва эришига салбий таъсир кўрсатади. Таблеткаларнинг суюқликда парчаланиши ёки таъсир қилувчи моддаларнинг эришини таъминлаш учун ғовакловчи моддалар ишлатилади. Таъсир қилиш механизми бўйича улар 4 гуруҳга бўлинади: шимиб-бўқувчи, газ ҳосил қилувчи, осон эрувчи ва гидрофилловчи.

1. Капилляр тармоқ ҳосил қилувчи – сувни шимиб, бўкиб шишувчиларга: пектин, агар-агар, калий ва натрий альгинат, амилопектин, ультраамилопектин, трагакант, крахмал, желатина ва бошқалар киради.

2. Газ ҳосил қилувчиларга: натрий гидрокарбонати билан узум ёки лимон кислотасининг аралашмаси киради. Ишлатишдаги камчиликларига индиферент эмаслиги, пресслаш жараёнида қатламланиб қолиши, таблетка массасининг ортиб кетишини келтиришимиз мумкин. Вишилловчи таблетка тайёрлашда улардан фойдаланиш мақсадга мувофиқдир.

3. Таблетка эришини яхшиловчи моддалар, яъни сувда осон эрийдиган қанд, глюкоза, натрий хлорид тўлдирувчи сифатида ишлатилганда бир вақтда таблеткани эришига ёрдам беради.

4. Суюқлик билан мулоқотни яхшиловчи (гидрофилловчи) моддаларга маккажўхори, бугдой, картошка крахмаллари, сирт фаол моддалардан твин-80 (1% гача) ва бошқалар киради [7, 9, 56].

Таблетка ишлаб чиқариш жараёнида говакловчи модда сифатида асосан крахмал кўп ишлатилади. Таблеткага қўшилаётган крахмалнинг умумий миқдорини ортиши билан, таблетканинг говаклиги ортиб, қаттиклиги камаёди, юқори гидрофиллиги туфайли таблеткага сув ўтиши яхшиланиб, парчаланиши тезлашади. Крахмални сувда эримайдиган моддаларга қўшиб пресслаш мақсадга мувофиқдир. Турли навдаги крахмал самарадорлиги бўйича қуйидаги тартибда жойлашган: картошка-гуруч-маккажўхори-бугдой. Картошка крахмали энг яхши парчалантирувчи ҳисобланади, чунки дончаларининг сферик тузилиши кўп микроговаклар ҳосил бўлишига ёрдам беради. Бугдой ва макка жўхори крахмаллари икки босқичда чегараланган ҳолда бўқади, картошканики эса 55°C ҳароратда тез ва чегараланмаган миқдорда бўқади. Сувда яхши эрийдиган ва ишқорий, ишқорий ер металл тузларидан таблетка тайёрлашда крахмал парчалантирувчи сифатида самара бермайди [63,73].

Антифрикцион моддалар ўз навбатида сирпантирувчи ва мойловчи ёрдамчи моддалар гуруҳига бўлинади. Сирпантирувчи ва мойловчи моддалар прессланадиган массанинг сочилувчанлигини яхшилаш, бир меъёрда қолипларга тушишини таъминлаш, таблетка қолип деворларига ёпишиб қолиши олдини олиш, яъни ички ва ташқи ишқаланишни камайтириш учун ишлатилади. Ички ишқаланишни камайтириш учун крахмал, ёғсизлантирилган сут кукуни, каолин, бентонит ва азросиллар сирпантирувчи сифатида ишлатилади. Ташқи ишқаланишни камайтириш, прессланган таблеткани қолипдан осон итариб чиқиш учун стеарин кислотаси, унинг кальцийли ва магнийли тузлари, тальк, азросил қўшилади. Картошка крахмали яхши сирпантирувчилар қаторига киради, чунки унинг заррачалари сферик шаклда. Тальк, каолин, бентонитларни таблеткалар таркибига 3% гача қўшиш мумкин, аммо уларни ошқозон-ичак тармоғи аъзоларининг деворини китиклаши ва фаол субстанцияни ўз юзасига адсорбция қилиш хоссаси туфайли кам қўлланилади. Шунинг учун уларни ёғсизлантирилган сут кукуни, куритилган крахмал упаси, азросил, полиэтиленоксид ва ҳакозолар билан алмаштириш мақсадга мувофиқ [36, 37].

1.4. Прессланадиган массанинг технологик хоссалари билан таблетка технологияси ва сифат кўрсаткичлари орасидаги боғлиқлик.

Прессланадиган массанинг технологик хоссаларига қараб мақсадга мувофиқ ёрдамчи моддалар ва технологияни танлаш лозим бўлади. Прессланадиган массанинг технологик хоссалари ва таблеткаларнинг сифат кўрсаткичи, субстанциянинг физик-кимёвий хоссаларига (заррачаларнинг кристаллик тузулиши, намланиши, кристаллизацион сув сақлаши ва ҳк.) боғлиқдир. Заррачаларнинг тузулиши прессланадиган массанинг технологик

хоссаларини белгилайдиган асосий кўрсаткичлардан бири ҳисобланади [10,37,43].

Кристаллик тузилиши бўйича кукунлар 3 гуруҳга бўлинади:

-анизодиаметрик шаклдаги моддалар, уларнинг узунлиги энига нисбатдан ҳам ортиқроқ бўлиб, игнасимон, таёқчасимон ва призма шаклида бўлади. Улар майда ва ғоваксимон, осон зичланади.

-пластинка, палахса, кипиқсимон бўлиб, сочилувчан, қийин зичланадиган кам ғовакли моддалар;

-изодиаметрик шаклдаги моддалар думалок, кўпқиррали ва куб шаклида бўлиб, улар йирик, сочилувчан, зичланиши ва ғоваклиги кам бўлади. Бундай моддаларни тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олиш имконияти кўпроқ бўлади.

Моддаларнинг сирти қанчалик мураккаб бўлса уларнинг сочилувчанлиги ёмон бўлади, лекин заррачаларни бир-бири билан бирлашиб таблетка ҳосил қилиш имконияти юқори бўлади [12,31,59].

Прессланган массанинг технологик хоссаларини ҳисобга олиш танланган технологияни назарий ва амалий жиҳатдан асослашга ёрдам беради. Дори моддаларнинг технологик хоссаларига фракцион таркиб, сочилувчан зичлик, сочилувчанлик, прессланувчанлик, зичланиш коэффициенти ва бошқалар кирди.

Кукун заррачаларининг катта кичиклиги бир хил бўлмайди, бир хил катталиққа эга бўлган заррачалар йиғидиси кукун фракциясини ташкил этади. Фракцион таркиб ХI ДФ да келтирилган усул бўйича аниқланади [9,61].

Фракцион таркиб таблетканинг ташқи кўринишига, массанинг доимийлигига, парчаланишига таъсир кўрсатади [8,13].

Прессланадиган массанинг фракцияси бир-бирига яқин бўлса, таблетканинг ўртача оғирлиги бир хил бўлади ва иш давомида қилин ҳажмини ўзгартиришга ҳожат қолмайди. Майда ва катта фракциялар

орасидаги фарк катта бўлса таблетканинг массаси ҳар хил бўлади, бу эса вақти-вақти билан қолип ҳажмини ўзгартиришга олиб келади ва таблетка ташқи кўриниши бўйича XI ДФ га жавоб бермайди. Рангли моддалардан таблетка тайёрлашда фракцион таркибнинг аҳамияти янада кўзга ташланади. Уларда фракциялар орасидаги фарк катта бўлса, таблетка сирти бир жинсли бўлмайди ва холдор бўлиб қолади [62].

Сочилувчан зичлик – модда массасининг ҳажм бирлигига нисбати бўлиб, таблетка тайёрлайдиган қолип тешигининг диаметрини ва таблетка массасининг доимийлигини олдиндан аниқлашга хизмат қилади. Сочилувчан зичлиги катта бўлган моддаларни сочилувчанлиги яхши бўлади, бу эса ўртача массаси доимий бўлган таблетка олишга имконият беради. Сочилувчан зичлик заррачалар тузилишига ва массанинг ғоваклилигига боғлиқ. Массанинг ғоваклилиги юқори бўлса ва катта ҳажми эгалласа, унинг сочилувчан зичлиги кичик бўлади, уни яхшилаш учун субстанцияга сочилувчан зичлиги катта бўлган ёрдамчи моддалар қўшиш ва нам дондорлаш усулини қўллаш лозим бўлади. Массанинг сочилувчан зичлиги 500-800 кг/м³ атрофида бўлса мақсадга мувофиқ ҳисобланади [54,61].

Сочилувчанлик – массанинг вақт бирлигида ҳампадан «окиб» тушиш тезлигига айтилади. Сочилувчанлик модда заррачаларининг тузилишига, қолдиқ намлик миқдорига, электрланиш хоссасига боғлиқ бўлади [32,44]. Прессланадиган массанинг сирти мураккаб бўлса, намлик меъеридан кўп ва заррачаларнинг электрланиш хоссаси юқори бўлса, унинг сочилувчанлиги шунча ёмон бўлади. қолдиқ намликнинг камайиши билан сочилувчанлик яхшиланиб боради, лекин меъеридан камайса бирданига бу кўрсаткич пасайиб кетади. Ҳар бир масса учун ўзини мўътадил қолдиқ намлиги бўлади. Сочилувчанлик таблетка машиналарини бир меъерда ишлаши ва массаси бир хил бўлган таблетка олишнинг гаровидир. Сочилувчанлиги яхши бўлган моддалардан тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олиш имконияти юқори бўлади. Қониқарсиз сочилувчанлик намоён этган массанинг қолдиқ

намлигини меъёрига келтириш, кўшиладиган антифрикцион моддаларнинг тури ва миқдорини қайтадан кўриб чиқиш орқали бу кўрсаткични яхшилаш мумкин [25].

Прессланувчанлик – маълум куч таъсирида заррачаларнинг бир-бири билан бирлашиб бир бутун структура ҳосил қилиш хоссасидир. Модданинг прессланувчанлиги заррачаларнинг тузилишига, молекулалараро кучга, қолдиқ намликка боғлиқ бўлади. Одатда заррачаларнинг сирти мураккаб бўлиб, қолдиқ намлик меъёрида ва молекулалараро куч етарли бўлса, улардан кам куч сарфлаб мустаҳкам таблетка олиш мумкин, акс ҳолда юқори босим керак бўлади. Одатда босим кучини ортиб бориши билан таблетканинг қаттиқлиги ва парчаланиш вақти ҳам ортиб боради [13,19,34].

Қолдиқ намлик. Прессланадиган массадаги қолдиқ намлик таблетка ишлаб чиқариш технологиясида катта аҳамиятга эга. Қолдиқ намлик меъёридан кўп бўлса, масса пуансон ва қолипларга ёпишади, қолипни бир текис тўлдирмайди ва кўп миқдорда сирпантирувчи модда кўшишни тақозо этади. Бу эса таблеткаларнинг сифатига салбий таъсир кўрсатади. Бундай таблеткаларнинг ташқи кўриниши қоникарсиз бўлиб, парчаланиши кийинлашади, қолипдан итариб чиқаришга кўп куч сарфланади. Қолдиқ намлиги меъёридан кам бўлса, масса кийин прессланади, пресслаш учун юқори босим талаб қилади, бу эса таблетка машиналарини муддатидан олдин емирилишига олиб келади. Шунингдек, таблеткаларнинг синишга ва ишқаланишга бўлган қаттиқлиги камайиб, четлари уваланиб кетади. Шунинг учун прессланадиган массани меъёригача қуритиш ва мўътадил қолдиқ намликни танлаб олиш керак бўлади. Ҳар хил моддалар учун қолдиқ намлик ҳар хил кўрсаткичга эга бўлиб, у модданинг табиатига боғлиқ бўлади. Ҳар бир прессланадиган масса учун мўътадил қолдиқ намлик тажриба орқали топилади [24,54,62,84,].

1.5. Таблеткалар физик – механик кўрсаткичларини ўрганиш.

Таблеткаларнинг сифат кўрсаткичлари бир қанча кўрсаткичларга бўлиб ўрганилади:

- 1) Органолептик (ташки кўриниши).
- 2) Физик (геометрик шакли, оғирликдаги фарқлари, қаттиқлиги, холдорлиги, бутунлиги ва).
- 3) Кимёвий (эрувчанлиги, суюқликда парчаланиши, дори моданинг фаоллиги, турғунлиги, таблетканинг сақланиш муддати).
- 4) Микробиологик.

Таблеткаларнинг сифатига таъсир кўрсатадиган асосий физик - механик кўрсаткичларидан синишга бўлган қаттиқлиги, парчаланиши ва таблетканинг ўртача массаси ҳисобланади.

Таблетканинг ташқи кўриниши куролланмаган кўз билан кузатиб бажарилади. Таблеткалар бир хил кўринишда бўлиб, четлари синмаган, юзаси силлик, бир хил геометрик шаклга эга булиши лозим. Баъзи таблеткаларнинг юзасида ёзув ёки белгилар бўлиши мумкин. Таблетканинг диаметри 9 мм ва ундан катта бўлса ўртасида чизиқча бўлиши керак.

Таблетканинг баландлиги ва диаметри маълум мутаносибликда бўлиши керак, бу ТСТ 64-7-170-75 жадвали бўйича белгиланади. Бу мутаносиблик автоматик равишда кадоклашда муҳим аҳамиятга эга. Таблеткани баландлиги микрометр ёки штангциркул ёрдамида аниқланади.

Таблеткаларнинг массасидаги фарқларини аниқлашдан мақсад ҳар бир таблеткадаги дори моддасини дозасини бир хил бўлишини таъминлашдир. Таблетканинг ўртача оғирлигига таъсир кўрсатадиган омиллар қуйидагилар:

- хом ашёнинг сочилувчанлиги;
- сараланиш таркиби;
- пресслаш ҳамда колип столининг айланиш тезлигига;

ХI ДФ бўйича массаси 0.1г гача бўлган таблеткалар учун ўртача огирликдан четланиш $\pm 10\%$, 0.1 - 0.3 г гача бўлса $\pm 7.5\%$, 0.3 г ва ундан катта бўлса $\pm 5\%$ ни ташкил этиши керак.

Таблеткаларни қаттиқлигини аниқлаш. Таблеткалар маълум бир қаттиқликка эга бўлиши керак, акс ҳолда ташиш вақтида синаиб, бутунлиги йўқолиши мумкин. Таблеткаларни қаттиқлиги 2 хил кўрсаткич билан белгиланади: ишқаланишга бўлган ва синашга бўлган қаттиқлиги.

Таблеткани синашга бўлган қаттиқлигини бир қанча омилларга боғлиқ. Тўғридан - тўғри пресслаб таблетка олишда таблетканинг қаттиқлиги таркибидаги дори модданинг физик-кимёвий хоссасига боғлиқдир.

Нам дондорлаш усулида олинган таблетканинг қаттиқлиги ёрдамчи модда табиати ва миқдорига, пресслаш босимига ва прессланадиган массанинг намлигига боғлиқ. Қолдиқ намлик меъёридан кўп бўлса, прессланадиган масса пресс-инструментга ёпишиб қолади. Аксинча, намлик меъёридан кам бўлса, пресслаш жараёнида таблетканинг қаватланиши кузатилиб, синашга бўлган қаттиқлиги камайиб кетади.

Таблеткаларни ишқаланишга бўлган қаттиқлиги ҳар хил кўринишли асбоблар ёрдамида, асосан, дўмбирали ишқалагичда аниқланади.

Таблеткаларни ишқаланишга бўлган қаттиқлиги 97% дан кам бўлмаслиги керак.

Таблеткани синашга бўлган қаттиқлигини аниқлаш учун ҳар хил асбоблар таклиф этилган. Эзилиб майдалаш қаттиқлиги таблетка сифатини ҳар доим ҳам аниқ белгилай олмайди. Масалан: амидопирин, метионин, папазол таблеткаларида бу кўрсаткич 20 – 40 Н бўлса ҳам четлари тез уқаланади.

Таблеткаларни парчаланишини аниқлаш. ХI ДФ кўрсатмасига биноан, бу кўрсаткич махсус асбоб – идентификатор ёрдамида аниқланади. Парчаланиш вақти ХI ДФ нинг хусусий моддаларида кўрсатилган бўлиши керак. Агар бундай кўрсатма бўлмаса, у ҳолда таблеткалар 15 дақиқагача,

қобикланганлари 30 дақиқагача парчаланиши керак. Ичакда эрийдиган таблеткалар 1 соатда 0,1 моль/л HCl да эримаслиги, рН=7,5-8,0 бўлган натрий гидрокарбонат эритмасига солинганда 1 соат ичида эриб кетиши керак.

Таблеткаларнинг эришини аниқлаш. Муайян шароитда маълум вақт ичида қаттиқ дори туридан таъсир қилувчи модданинг эритмага ўтган миқдори таблеткаларнинг эриши дейилади. Эришни аниқлаш учун «айланадиган кажава» асбоби кўп ишлатилади. Дори турининг ҳар бир туркуми учун 5 та таблеткадан эритмага ўтган модда миқдори аниқланади, 45 дақиқа давомида сувда айланиш тезлиги дақиқасига 100 марта бўлганда таъсир қилувчи модданинг эриган миқдори дори туридаги дозага нисбатан 75% дан кам бўлмаса, туркум қониқарли ҳисобланади.

Таблетка таркибидаги таъсир қилувчи моддани аниқлаш. Таблеткалардаги таъсир қилувчи модданинг бир хил тарқалишини текшириш учун 0.05 г ва ундан кам таъсир қилувчи моддаси бўлган таблеткалар, қобиклилари учун эса 0.01 г дан ва ундан кам бўлган таблеткалар олинади. 30 та таблетка олиниб таъсир қилувчи модда аниқланади. Бунда таблетка таркибидаги аниқланган модда фарқи $\pm 15\%$ дан ошмаси керак. Агар 10 та таблетканинг 2 тасидаги фарқ ± 15 дан ортиқ бўлса, қолган 20 та таблеткада ҳам текшириш ўтказилади [16,18].

1.6. Таблеткаларни турғунлигини ўрганиш.

Одатда, таблеткаларни сақланиш муддати унинг сақланиш жараёнида турғунлигини ўрганиш орқали белгиланади. Турғунликни ўрганишни 2 хил усули мавжуд: табиий шароитда (хона ҳароратида) сақлаш ва юқори ҳароратдаги «тезлаштирилган» усули [29].

1.6.1. Табиий усул.

Дори моддаларни турғунлигини табиий шароитда аниқлаш моҳияти шундан иборатки, бунда дори воситаси хона ҳароратида (18-25°C) маълум давр оралиғида (одатда 2 дан 5 йилгача) сақланади. Маълум вақт оралиғида

сақланаётган дори воситаси ФМ ёки ВФМ бўйича сифати баҳоланади. Таҳлил натижаларига асосланган ҳолда мўътадил сақланиш муддати белгиланади. Бу кузатувни асосий камчилиги, турғунлигини аниқлаш кўп вақт талаб қилади. Бу орада худди шундай таъсирли янги юқори самарадор восита яратилиши ўрганилаётган препаратни долзарблигини йўқолишига олиб келади. Ҳозирги вақтда дори воситаларини турғунлигини аниқлашни тажриба усуллари уларнинг сифатини тезлаштирилган шароитда аниқлашга асосланган бўлиб, бу усул ВНИИХФ олимлари К.С.Шоназарова, М.С.Гайзман, Р.М.Шакулова томонидан ишлаб чиқилган [30,34].

1.6.2. «Тезлаштирилган» усул.

«Тезлаштирилган» усулда $40-70^{\circ}\text{C}$ ҳароратда сақланиш муддатини ўрганишга асосланиб, хона ҳароратида 2-5 йил давомида сақланган натижаларга мос келади. Кузатув асосан махсус термостатда олиб борилиб, автоматик бошқариб туриладиган қурилма ёрдамида керакли сақланиш шароитини (ҳарорат, намлик, ёруғлик) меъёрда ушлаб туради. Турғунликни баҳолаш моддани физикавий ва кимёвий ўзгаришини текширишга асосланади.

«Тезлаштирилган» усулда турғунликни аниқлашни бир қанча босқичлари мавжуд бўлиб, таблеткаларни кузатув натижасида биофаол модда миқдори, парчаланиш вақти, синишга ва ишқаланишга бўлган қаттиқлиги каби кўрсаткичлари аниқланади. Тажриба давомида термостатни ҳарорат режимига қатъий риоя қилинади. Ҳарорат ошиши билан дори воситасидаги физик-кимёвий жараёнлар тезлашади.

Ҳароратни реакция тезлигига боғлиқлиги асосида «тезлаштирилган» усул ётади ва Вант-Гофф назарияси билан тушунтирилади [16,25,27,48,77,84].

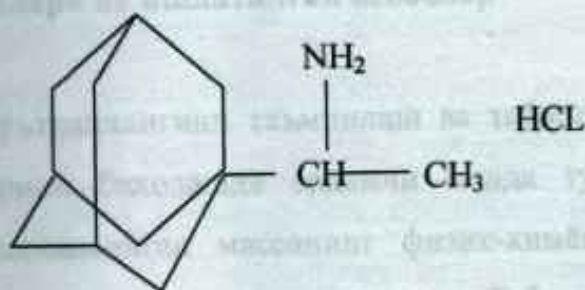
ТАЖРИБА ҚИСМИ

II БОБ. МАТЕРИАЛЛАР ВА ТЕКШИРИШ УСУЛЛАРИ

2.1. Глилаген субстанциясининг тавсифи

Глилаген – Glilagenum

3-O-(2'-β-D-глюкуронопириназил)-α-D-глюкуронопиранозида 3-β-гидрокси-11-оксо-12-ен-18β-H, 20β-олеан-30-кислотанинг 3,15,16,18-терагидрокси-9-13-эпоксилабданом) моноаммоний тузининг супромолекуляр комплекси.



Глилагин ўзига хос хидга эга, нордон мазали, оч кулрангдан, сарик ранггача, аморф кукун бўлиб, сувда қовушқоқ масса ҳосил қилиб эрийди. Қайноқ сувда осон эрийди (сувли зиртмси 0,1% концентрациядан бошлаб гел ҳосил қилади). 50% спиртда эрийди, ишқорда осон эрийди. 95% этил спиртида, хлороформ ва ацетонда эримайди.

2.2. Фойдаланилган ёрдамчи моддалар тавсифи.

Тиббиёт амалиётида ишлатишга рухсат этилган қуйидаги ёрдамчи моддалардан глилаген таблеткасининг мўътадил таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишда фойдаланилди.

Микрокристаллик целлюлоза

МКЦ «Интроцел»

МКЦ «Пахта целлюлозаси»

- ВФМ 42-2185-93

- ТШ Уз 42-0002-96

- ТШ 88.2-6:2000

Глюкоза	- ДСТ 6038-73
Сут қанди	- ДСТ 49-63-95
Натрий карбоксиметилцеллюлоза	- ТСТ 6-05-386-73
Қанд упаси	- ФМ 42-77-72
Кальций карбонати	- ФМ 42-77-72
Картошка крахмали	- ДСТ 7699-78
Метилцеллюлоза	- ТШ 6-01-717-72
Стеарин кислотаси	- ДСТ 9419-78
Кальций стеарати	- ТШ 6-09-42-33-76
Магний стеарати	- ТШ 6-09-129-75
Тозаланган сув	- ФМ 42Уз-0511-2002

2.3. Текшириш усуллари ва ишлатилган асбоблар

Пресслаш жараёнининг мўтадиллигини таъминлаш ва таблетканинг физик - механик кўрсаткичларини баҳолашда ёрдамчи модда тури ва микдорини тўғри танлаш, прессланадиган массанинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш муҳим амалий аҳамиятга эга. Таблетканинг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишда субстанцияларнинг кимёвий ва технологик кўрсаткичларидан ташқи кўриниши, эрувчанлиги, заррачаларнинг шакли, ўлчамлари, зичлиги, сочилувчан зичлиги, сочилувчанлиги, табиий оғиш бурчаги, прессланувчанлиги, фракцион таркиби, зичланиш коэффициенти ва қолдиқ намлик каби хоссаларини аниқлашда адабиётларда келтирилган усуллар ва асбоблардан фойдаланилди.

Субстанциялар заррачаларининг шакли ва ўлчамлари биологик микроскоп МБИ-6 ёрдамида бир вақтнинг ўзида кўриш ва суръатга олиш билан аниқланди.

Фракцион таркиб XI ДФ да келтирилган усул бўйича, тешигининг диаметри 2500, 1000, 500, 315, 50 мкм ли элаклар мажмуасидан фойдаланиб аниқланди.

Моддаларнинг сочилувчанлиги ва табиий оғиш бурчаги Мариуполь технологик ускуналар заводида ишлаб чиқарилган ВП-12А асбобида, сочилувчан зичлик эса 545-АК-3 асбобида ёки тешигининг диаметри 25 мм, баландлиги 22,3 мм бўлган қолипда аниқланди [14,70].

Субстанциянинг қолдиқ намлиги Япониянинг "Kett" фирмаси таклиф этган намлик ўлчагич асбобида аниқланди [82].

Субстанциянинг зичланиш коэффициентини, прессланувчанлиги тегишли адабиётларда келтирилган усуллар ёрдамида аниқланди [93].

Таблетканинг ташки кўриниши, ўртача массаси ва ундан четланиши, баландлигининг диаметрга нисбати ва парчаланиши XI-ДФда келтирилган усуллар ёрдамида аниқланди.

Таблетканинг синишга бўлган қаттиқлиги Тошкент фармацевтика институтининг тайёр дори турлари технологияси кафедрасининг ходимлари томонидан таклиф этилган асбобда, ишқаланишга бўлган қаттиқлиги эса XI-ДФ да келтирилган усул бўйича 545 Р-АК-8 дўмбирали асбобда аниқланди.

Таблеткаларнинг сақланиш муддати табиий ва «тезлаштирилган» усулларда И 42-2-82 йўриқномаси бўйича белгиланди. Таблеткаларни қадоклаш учун тиббиётда ишлатишга рухсат этилган қуйидаги идишлардан фойдаланилди:

1. Бурама қопқоқли (ТСТ 64-271-80) кўнғир рангли шиша идиш.
2. Пластмасса қопқоқли (ТСТ 64-278-81) кўнғир рангли шиша идиш.
3. Контур-уячали қадоклаш идиши (ДСТ 64-74-46-81).
4. ДСТ 16-338-85Е полиэтилен қадокловчи материаллар.

2.4. Глилаген субстанциясининг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш

Глилаген таблетка дори турининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш мақсадида субстанциянинг физик - кимёвий ва технологик хоссалари адабиётларда келтирилган усуллар ёрдамида ўрганилди [32,70,82].

Заррачаларнинг шаклини аниқлаш. Дори моддаларнинг биофармацевтик, физик-кимёвий ва технологик хоссалари кўп жиҳатдан заррачаларнинг шакли ва ўлчамларига боғлиқ бўлади. Бу эса прессланадиган массанинг сочилувчанлиги, сочилувчан зичлиги, прессланувчанлиги, таблетканинг каттиклиги, ғоваклиги ва парчаланиши каби сифат кўрсаткичларига таъсир кўрсатади. Модда заррачаларининг шаклига қараб ёрдамчи моддаларнинг тури, миқдори ва технологик жараён танланади [21,84].

Глилаген субстанцияси заррачаларининг шакли биологик микроскоп - МБИ-1 ёрдамида бир вақтнинг ўзида кўриш ва суръатга олиш билан аниқланди, бунда окуляр $\times 10$, объектив эса $\times 10$ ва $\times 20$. Олинган натижалардан кўринадики, глилаген субстанцияси таёқчасимон заррачалардан ташкил топган. Бу эса уларни Е.Е.Борзунов классификациясига биноан анизодиаметрик гуруҳга хослигини кўрсатади [25,48]. Одатда, бу гуруҳга хос бўлган заррачалар шаклидан иборат препаратлардан тўғридан - тўғри пресслаб таблетка олиш имконияти камлиги сабабли, нам дондорлаш усулини қўллашни тақозо этади.

Фракцион таркибни аниқлаш. Глилаген субстанциясининг фракцион таркиби XI ДФ да келтирилган усул бўйича аниқланди. Бунинг учун 100 г масса тешигининг диаметри 2500, 1000, 500, 315, 50 мкм бўлган элаклар йиғиндисининг энг юқорисидагига солиниб, «Эрвека» фирмасининг виброкуруилмасига 5 дақиқага (36 рад/с тезликда) кўйилади. Белгиланган вақт ўтгач, элаклар 1 дақиқага қолдирилди ва қопқоғи очилиб, ҳар бир элакдаги масса алоҳида - алоҳида 0,01 г аниқликда тортилади. Олинган натижалар 1-

жадвалда келтирилган бўлиб, унинг кўрсатишича глилаген субстанциясининг асосий қисмини 1000-500 мкм бўлган (82,9%) заррачалар ташкил этади. Бу натижалар сифатли таблетка олиш учун субстанциялар аралашмасини олдиндан майдалаш ва тешигининг диаметри 150 мкм ли элак орқали ўтказишни тақозо этади. Шунингдек, масса таркибига ёрдамчи моддалар қўшиш ва нам донадорлаш усулини қўллаш мақсадга мувофиқ деб топилди[55].

Сочилувчанлик ва табиий оғиш бурчагини аниқлаш. Сочилувчанлик таблетка технологиясини яратишда аниқланадиган асосий кўрсаткичлардан бири ҳисобланади. Субстанциянинг сочилувчанлигига қараб дозалар аниқлиги, таблетка машиналарининг ишлаш меъёри ва тайёр маҳсулотнинг сифат кўрсаткичларини олдиндан белгилаш мумкин. Сочилувчанлик кукун заррачаларининг шакли, ўлчами, сочилувчан зичлиги, қолдиқ намлиги ва заррачаларнинг электрланиш хоссасига узвий боғлиқ бўлади. Табиий оғиш бурчаги эса кукунларнинг сочилувчанлик хоссасини ифодалаб, заррачаларнинг ички ишқаланишини белгилайди. Прессланадиган массанинг табиий оғиш бурчак киймати қанчалик кичик бўлса, модданинг сочилувчанлиги шунчалик яхши бўлади. Субстанциянинг сочилувчанлиги ва табиий оғиш бурчаги ВП-12 А асбобида аниқланди. Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган бўлиб, глилаген субстанцияси коникарсиз хоссаларни намоён этди.

Сочилувчан зичликни аниқлаш. Сочилувчан зичлик кукунлар массасининг эгаллаган ҳажмига нисбати бўлиб, моддаларнинг ҳажмий хоссасини белгилайди. Бу кўрсаткич ишлатиладиган қолип ҳажми, таблетка массасининг доимийлиги, ишлатиладиган ёрдамчи моддалар турини олдиндан белгилашга ёрдам беради. Сочилувчан зичлик модда заррачаларининг шакли ва ўлчами, говаклиги ҳамда намлигига боғлиқ бўлади. Глилаген субстанциясининг сочилувчан зичлиги 545-АК-3 асбобида аниқланди ва олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган.

Субстанциянинг прессланувчанлигини аниқлаш. Саноат миқёсида сифатли таблеткалар олиш учун уларни ташиш ҳамда кадоклаш жараёнида таблеткалар сифатли бўлишини таъминлаш мақсадида таъсир этувчи моддаларни, прессланадиган массаларни прессланувчанлик хоссалари ўрганилади. Босим кучи таъсирида заррачалар ўзаро бирлашиб, яъни электромагнит табиатли кучлар таъсири ва заррачаларнинг бир-бирига механик кириб бориши натижасида мустаҳкам, ихчам буюм ҳосил бўлиши прессланувчанликдир. У боғловчи модда тури ва концентрациясини тўғри танлашга асос бўлиб хизмат қилади. Субстанциянинг прессланувчанлиги таблетканинг синишга бўлган қаттиқлиги орқали ифодаланади. Таблетканинг синишга бўлган қаттиқлиги эса «Эрвека» фирмасининг асбоби ёрдамида аниқланади ва Ньютон (Н) билан ифодаланади (1-жадвал).

Глилаген субстанциясидан тайёрланган андоза таблетканинг синишга бўлган қаттиқлиги 80 Н ни ташкил этди.

Зичланиш коэффициентини аниқлаш. Қолипдаги кукун баландлигининг олинган таблетка баландлигига нисбати зичланиш коэффициенти бўлиб, заррачаларнинг шакли, ўлчами ва фракцион таркибига узвий боғлиқ бўлади. Глилаген субстанциясининг зичланиш коэффициенти 3,02 ни ташкил этиб, олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган.

Глилаген субстанциясининг технологик хоссаларини

ўрганиш натижалари

№	Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар
1	Фракцион таркиб, мкм: +2500 -2500 +1000 -1000 +500 -500 +250 -250 +150 -150	%	11,2 66,4 14,5 5,6 2,3 -
3	Сочилувчан зичлик	кг/м ³	410
4	Сочилувчанлик	10 ⁻³ кг/с	0,4
5	Табиий оғиш бурчаги	градус	62
6	Прессланувчанлик	Н	80
7	Зичланиш коэффициенти	-	3,2
8	Қолдиқ намлик, 70 ⁰ С	%	6,8

Жадвалда келтирилган тажриба натижалари глилаген субстанцияси кониқарсиз технологик хоссага эга эканлигини кўрсатди. Бу эса таблетка таркибига ёрдамчи моддалар қўшиб, нам донадорлаш усулини қўллаб таблетка олиш лозимлигини кўрсатади.

Нам донадорлаш усулида глилаген таблеткаларини тайёрлаш учун
текширилган таркиблар

Компонентлар	Тозаланган сув, Этил спирти, 3, 5, 7 % крахмал шилимшиги, 64% канд киёми, 1, 2% МЦ гели.					
	№1	№2	№3	№4	№5	№6
Глилаген, г;	0,00500	0,00500	0,00500	0,00500	0,00500	0,00500
Микрокристаллик целлюлоза (МКЦ) "Пахта целлюлозаси"	-	-	-	-	0,0820	-
Микрокристаллик целлюлоза (МКЦ) "Итроцелл"	-	-	-	-	-	0,0820
Глюкоза, г;	-	0,0820	-	-	-	-
Кальций карбонати, г;	-	-	-	-	-	-
Сут канди, г;	0,0820	-	-	0,0568	-	-
Сахароза, г;	-	-	0,0568	-	-	-
Картошка крахмали, г;	0,0120	0,0120	0,0120	0,0120	0,0120	0,0120
Кальций стеарати, г;	-	-	0,001	-	0,001	-
Стеарин кислотаси, г;	0,001	-	-	0,001	-	-
Магний стеарати, г;	-	0,01	-	-	-	0,001
Ўртача масса, г	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100

Ишимизнинг кейинги босқичида юкорида келтирилган ёрдамчи моддалар билан, 5% ли крахмал шилимшиги иштирокида 6 хил таркиб бўйича прессланадиган масслар тайёрланди. Тайёрланган массалардан стандарт

шароитда олинган андоза таблеткаларнинг сифати баҳоланди ва прессланадиган массаларнинг технологик хоссалари адабиётларда келтирилган усуллар ёрдамида ўрганилди. Олинган натижалар 3- жадвалада келтирилган бўлиб, ундан кўришиб турибдики нам донадорлаш усулини қўллаб тайёрланган прессландиган массаларнинг технологик хоссалари, субстанцияни кига нисбатан кескин ижобий томонга ўзгарган.

3-жадвал

5% ли крахмал шилмишиги билан тайёрланган глилаген таблеткасининг прессланадиган массаларининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

Аниқланадиган кўрсаткичлар ва ўлчов бирликлари	Олинган натижалар					
	№1	№2	№3	№4	№5	№6
Фракцион таркиб, мкм, %	0,4	1,0	2,0	3,0	1,0	1,5
+ 1000	19,6	24,0	28,3	30,5	23,2	31,5
- 1000 + 500	35,3	25,5	31,9	33,8	29,0	30,8
- 500 + 315	20,0	23,4	18,3	15,5	23,0	13,8
- 315 + 250	7,7	10,7	7,6	8,3	9,9	10,3
- 250 + 100	4,0	6,5	4,9	2,0	6,4	7,1
- 100 + 50	13,0	8,9	7,0	6,9	7,5	5,0
- 50						
Сочилувчанлик, кг/с*10 ⁻³	7,35	7,30	7,25	7,28	7,23	6,5
Табний оғиш бурчаги, град.	36,0	36,2	36,9	36,5	36,9	38,0
Сочилувчан зичлик, кг/м ³	686,9	686,0	670,0	678,0	667,0	660,0
Прессланувчанлик, Н	100	100	69	90	50	100
Зичланиш коэффициенти	2,54	2,49	2,55	2,3	2,1	2,28

Қолдирма намлик (70°C), %	4,5	4,0	4,1	5,5	4,5	3,8	
Таблетканинг рениши	ташқий	Оч сарик рангли	Сарғиш рангли	Сарик рангли	Сарик рангли	Оқкиш кул ранг	Оч сарик ранг

Олинган натижалар асосида янги кон тўхтатувчи глилаген таблеткасинингнинг куйидаги таркиби ва технологияси таклиф этилди:

Глилаген	0,005 г
МКЦ	0,082 г
Картошка крахмали	0,012 г
Кальций стеарат	0,001 г
Таблетканинг ўртача массаси	0,100г

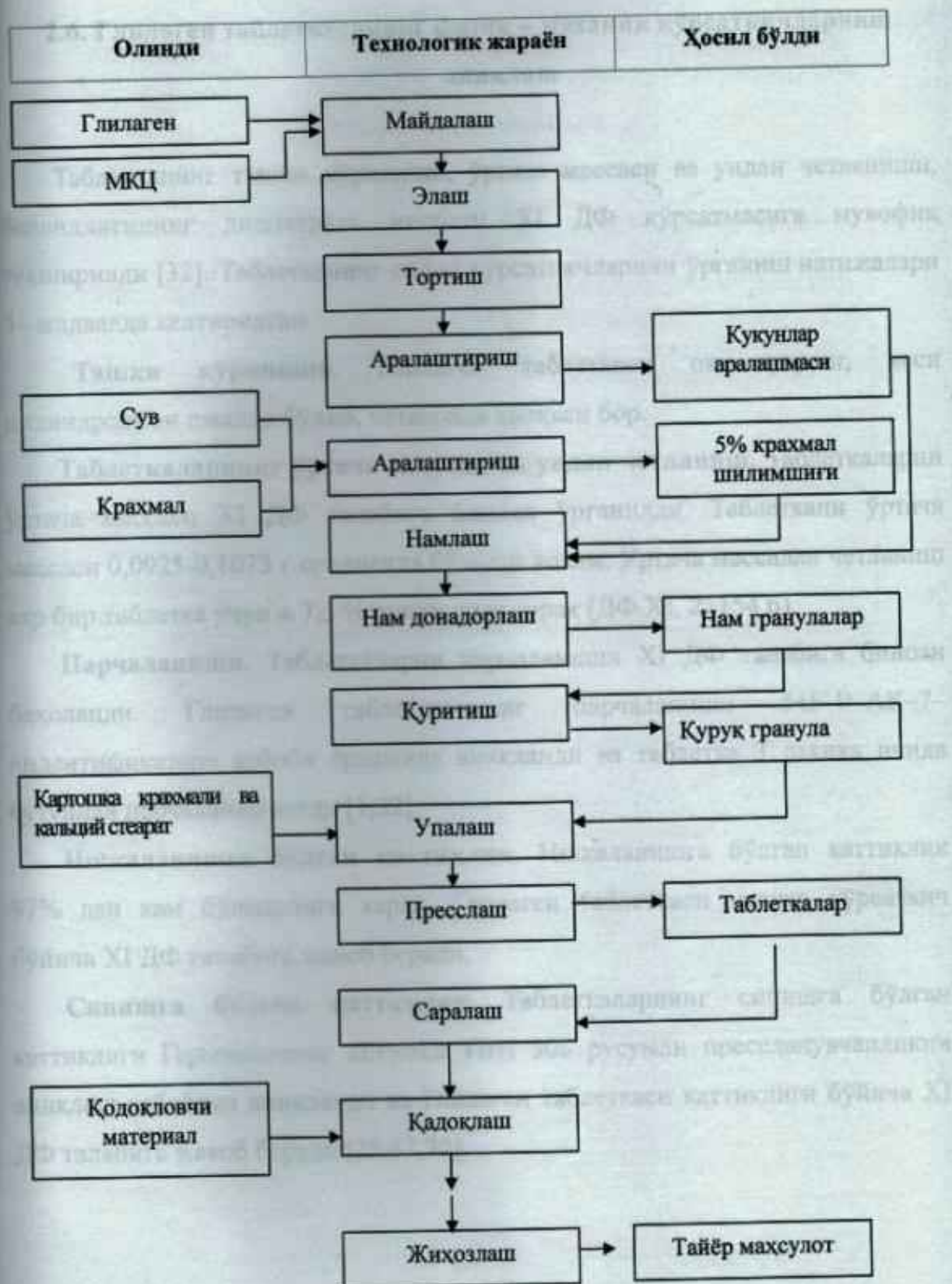
Технологик жараён. Таркибда келтирилган миқдор бўйича глилаген ва МКЦ алоҳида-алоҳида тешигининг диаметри 150 мкм ли элак орқали ўтказилиб, яхшилаб аралаштирилади ва мўтадил нам масса ҳосил бўлгунча 5% ли крахмал шилимшиғи билан намлантирилади. Нам масса тешигининг диаметри 2500 мкм бўлган элак орқали ўтказилиб, ҳарорати $40-50^{\circ}\text{C}$ бўлган қуритгич жавонида мўтадил қолдиқ намликкача (3%) қуритилади. Қуритилган масса тешигининг диаметри 1000 мкм бўлган элак орқали ўтказилиб, гранула ҳолига келтирилади. Тайёр гранула тешигининг диаметри 100 мкм ли элакдан ўтказилган картошка крахмали ва кальций стеаратлар аралашмаси билан упаланади. Ишимизнинг кейинги босқичида таклиф этилган таркиб ва технологи асосида тайёрланган прессланадиган массанинг технологик хоссалари адабиётларда келтирилган усуллар ва асбоб-ускуналар ёрдамида ўрганилди. Олинган натижалар 4-жадвалда келтирилган

Прессланадиган массанинг технологик хоссаларини ўрганиш
натижалари

№	Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар
1	Фракцион таркиб, мкм: + 1000 - 1000 + 500 - 500 + 315 - 315 + 250 - 250 + 100 - 100 + 50 - 50	%	1,0 23,2 29,0 23,0 9,9 6,4 7,5
3	Сочилувчан зичлик	кг/м ³	7,23
4	Сочилувчанлик	10 ⁻³ кг/с	667,0
5	Табиий оғиш бурчаги	градус	36,9
6	Прессланувчанлик	Н	50
7	Зичланиш коэффициенти	-	2,1
8	Қолдиқ намлик, 70 ⁰ С	%	3,2

Жадвалда келтирилган натижаларнинг кўрсатишича, таклиф этилган таркиб бўйича тайёрланган масса ижобий технологик хоссаларни намоён этди, бу эса замонавий таблетка машиналарида сифатли таблетка олиш имконини беради [93]. Тайёрланган масса 0,100 г дан тешигининг диаметри 6 мм ли қолипда РТМ-12 таблетка машинасида прессланди. Пресслаш жараёни бир меъёрда кечди, масса қолипга ёпишмади, таблеткаларнинг ўртача массаси пресслаш жараёнида ўзгармади. Глилаген таблеткасининг технологик жараён тасвири 1 – расмда келтирилган.

Шундай қилиб глилаген таблеткасининг илмий асосланган таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди.



1 – расм. Глилаген таблеткасининг технологик жараён тасвири.

2.6. Глилаген таблеткасининг физик – механик кўрсаткичларини

Глилаген таблеткасининг физик – механик кўрсаткичларини

аниқлаш

Таблетканинг ташки кўриниши, ўртача массаси ва ундан четланиши, баландлигининг диаметрига нисбати XI ДФ кўрсатмасига мувофиқ текширилди [32]. Таблетканинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари 5– жадвалда келтирилган.

Ташки кўриниши. Глилаген таблеткаси оқ кулранг, ясси цилиндрсимон шаклда бўлиб, четларида ҳалқаси бор.

Таблеткаларнинг ўртача массаси ва ундан четланиши. Таблеткаларни ўртача массаси XI ДФ талабига биноан ўрганилди. Таблеткани ўртача массаси 0,0925-0,1075 г оралиғида бўлиши лозим. Ўртача массадан четланиш ҳар бир таблетка учун $\pm 7,5\%$ ошмаслиги керак (ДФ XI, 2, 154 б).

Парчаланиши. Таблеткаларни парчаланиши XI ДФ талабига биноан баҳоланди. Глилаген таблеткасининг парчаланиши 545–P–AK–7– «идентификатор» асбоби ёрдамида аниқланди ва таблетка 3 дақиқа ичида бутунлай парчаланиб кетди [1,32].

Ишқаланишга бўлган қаттиқлик. Ишқаланишга бўлган қаттиқлик 97% дан кам бўлмаслиги керак. Глилаген таблеткаси мазкур кўрсаткич бўйича XI ДФ талабига жавоб беради.

Синишга бўлган қаттиқлик. Таблеткаларнинг синишга бўлган қаттиқлиги Германиянинг «Erweka ТВН 30» русумли прессланувчанликни аниқлаш асбобида аниқланди ва Глилаген таблеткаси қаттиқлиги бўйича XI ДФ талабига жавоб беради [25,67,70].

**Глилаген таблеткасининг физик - механик кўрсаткичларини
ўрганиш натижалари**

№	Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Таблетканинг сифат кўрсаткичлари
1	Ташқи кўриниши		оқ рангли, текис цилиндр-симон бўлиб, диаметри 6 мм, четида гардиши бор
2	Ўртача массаси ва ундан четланиш	г, %	0,100 \pm 5,5
3	Баландлиги	мм	
4	Парчаланиши	сония	180
5	Қаттиқлиги :		
	- синишга	H	50,0
	- ишқаланишга	%	98,5

ИШ БОЎЛИГИ ХУЛОСА ТИЛКАСИНИ СТАНДАРТЛАШ ВА ТЎҒРИҚИЛИГИНИ ҲАҚИДА

Глилаген субстанциясининг технологик хоссалар адабиётларда келтирилган усуллар ва асбоб-ускуналар ёрдамида ўрганилди. Олинган натижалар глилаген субстанцияси фракцион таркиби, сочилувчанлик, сочилувчан зичлиги, зичланиш коэффициенти, қолдиқ намлиги каъби технологик кўрсаткичлари бўйича салбий хоссаларни намён этиши аниқланди. Бу эса, бундай технологик хоссаларга эга субстанциялардан тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олиш имконияти мавжуд эмаслигини, таблетка таркибига ёрдамчи моддалар қўшиш ва нам донадорлаш усулини қўллашни белгилайди.

Субстанциянинг фракцион таркибини аниқлаш натижалари, уни олдиндан майдалаш ва тешигининг диаметри 150 мкм ли элакдан ўтказиш лозимлигини кўрсатди. Боғловчи, говакловчи ва антифрикцион моддалар миқдори олиб борилган тажрибалар натижалари орқали белгиланди.

Ўрганилган технологик кўрсаткичлар асосида глилаген таблеткасининг мўътадил таркиби ва технологияси таклиф этилди. Таклиф этилган таркиб ва технология асосида тайёрланган глилаген таблеткаларининг физик-механик кўрсаткичлари адабиётларда келтирилган усуллар ва замонавий лаборатория тестрлари ёрдамида баҳоланди. Глилаген таблеткаси барча физик-механик кўрсаткичлари бўйича XI ДФ талабларига тўла жавоб бериши тажрибалар орқали исботланди.

III БОБ. ГЛИЛАГЕН ТАБЛЕТКАСИНИ СТАНДАРТЛАШ ВА ТУРГУНЛИГИНИ ЎРГАНИШ

Таклиф этилган дори туридаги биофаол моддалар фаоллигини ва тургунлигини таъминлаш фармацевтик технологиянинг долзарб вазифаларидан ҳисобланади.

Дори туридаги таъсир этувчи модда ўзининг биофаоллиги бўйича субстанция билан тенг қимматли ёки унга яқин бўлиши ва белгиланган вақт оралиғида тургун бўлиши лозим [27,52,115].

3.1. Глилаген таблеткасини стандартлаш

Глилаген таблеткасини стандартлаш ТСТ TSt 42-01:2002 «Дори воситалар сифатини стандартлаш. Асосий қондалар» йўриқномаси ва XI ДФ асосида олиб борилди. Бунга асосан таблетка дори тури куйидаги кўрсаткичлар бўйича баҳоланади: ташки кўриниши, чинлиги, ўртача массаси ва ундан четланиши, эрувчанлиги, парчаланувчанлиги, ишқаланишга бўлган қаттиқлиги, дозанинг бир хиллиги, микробиологик тозаллиги ва миқдорий таҳлили.

Глилаген таблеткасининг чинлигини аниқлаш. - Дори препаратларининг чинлигини аниқлашда махсус сифат реакциялари, хроматография усуллари, спектроскопия ва бошқалар кенг қўлланилади. Буларнинг орасида юқори самарадор суюқлик хроматография усули алоҳида ўрин эгаллайди. ЮССХ – хроматография усуллари ичида энг замонавий усуллардан ҳисобланади.

Чинлиги - 10 та таблетка яхшилаб майдаланиб, ундан олинган аниқ тортмани ҳажми 100 мл ли колбага ўтказилади ва устига 64 мл 0,1М ли хлорид кислота и 1мл уксус кислотаси солинади. Тортмани интенсив чайқатиб эритилгандан сўнг, аралашмага 35 мл ацетонитрил солиниб эритма филтрланади. Сўнгра сифат кўрсаткичлари (миқдорий таҳлил бўлимида

кўрсатилган усул бўйича) ЮССХ усулида аниқланади. ЮССХ да глилагеннинг асосий чўкисидан ташқари 5,9-6,2 дақ.да 8-10 тагча чўкки ҳосил бўлиши кузатилиб, тритерпен гликозидларига тўғри келиб, уларнинг умумий майдонинг суммаси бошқа ҳамма компонентлар ҳосил қилган чўккилар майдонинг суммасидан 16,5% ошмаслиги керак.

0,4 г майдаланган таблеткаларнинг 10 мл хлороформдаги суспензиясига 10 томчи уксус ангидриди, 2-3 томчи концентирланган хлорид кислотаси қўшилганда, суюкликнинг пастки қатлами сариқ қизғиш ранг ҳосил қилади (глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузи).

0,4 г майдаланган глилаген таблеткасини 10 мл тозаланган сувда эритиб филтриланади. Фильтратга 2-3 томчи темир хлорид оксиди қўшилади. Эритма сиёҳ ранг ҳосил қилади (фенол гидроксиллари).

3.2 Глилаген таблеткасини миқдорий таҳлил усулини ишлаб чиқиш

Юқори самарадор суюклик хроматография (ЮССХ) усулида Глилаген таблеткасининг таркибидаги таъсир қилувчи модда миқдорини аниқлаш.

Глилаген таблеткасининг тегирилувчи эритмасини тайёрлаш. Чинни хавончада яхшилаб майдаланган 12 дона таблеткадан 1,000 г аниқ тортма тортиб олиниб 100 ҳажмдаги шиша колбага ўтказилиб, устидан 64 мл 0,1 М хлорид кислотаси ва 1,0 мл уксус кислотаси қуйилади. Тортмани 15 дақиқа интенсив чайқатиб эритилади ва колбанинг белгисигача ацетонитрил билан керакли ҳажмга етказилиб (аралашмага ацетонитрил қўшилганда кўпикланиш ҳосил бўлиб, бу глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузига хос) яхшилаб чайқатилади ва хроматографиялашдан олдин дақиқасига 10 минг мартта айланиш тезлигида 5 дақиқа давомида центрифугаланади. Центрифугаланган эритмани 0,22µ. ли миллипор фьлтри орқали филтрланади (Эритмадаги таъсир қилувчи модданинг концентрацияси 0,5 мг/мл).

ЮССХ учун стандарт эритма намунасини тайёрлаш. 100 мл ҳажмдаги колбада Глилаген субстанциясининг 0,0500 г аниқ тортмаси ЮССХ нинг кўзгалувчан фазасида аралаштирилиб эритилади. 0,5 мг/мл концентрацияда олинган эритма хроматографиялашдан олдин дақиқасига 10 минг марта айланиш тезлигида 5 дақиқа давомида центрифугаланadi. Центрифугаланган эритмани 0,22µ. ли миллипор фильтри орқали филтрланади.

ЮСХХ намуналари. Глилаген таблеткаси таркибидаги биофаол модда миқдорини аниқлаш учун ЮССХ усули танлаб олинди ва қуйидаги шароит мўътадил деб ҳисобланди:

Agilent Technologies (АҚШ) 1100 series фирмасининг “Chemstation A.09.03” дастури билан таъминланган, 190 дан 600 нм гача тўлқин узунлигидаги UV/VIS спектрофотометрик детекторга уланган хроматограф. Кўзгалмас фаза сифатида ўлчами 3,5 мкм заррачали Zorbax Eclipse XDB C-18, 150x3,0 мм ли колонка танлаб олинди. Кўзгалувчан фаза сифатида 35% ацетонитрил, 1,0% уксус кислотаси ва 64%-0,1М ли хлорид кислотасидан иборат аралашма; оқим тезлиги 0,75 мл/дақ бўлган шароит танланди. Детекторлаш 254 нм тўлқин узунлигида олиб борилди. Инжекторга юборилган намуна ҳажми 20 мкл ни ташкил этади. Тахлил вақти 13 дақиқа.

Мазкур шароитда Глилаген таблеткаси тахлил қилинди ва натижалар асосида ишлаб чиқилган усуллар мўътадиллаштирилди.

Эритмдаги глилаген миқдори, фоизларда қуйидаги формула ёрдамида аниқланади:

$$\% = S_{\text{РНО}} \times 100 / S_{\text{РСО}};$$

Бу ерда: $S_{\text{РНО}}$ -Текширувчи эритма намунаси хроматограммасидаги Глилаген чўқисининг майдони;

$S_{\text{РСО}}$ -Стандарт эритма намунаси хроматограммасидаги Глилаген чўқисининг майдони;

Текширилувчи эритма намунасида Глилагеннинг миқдори битта таблетканинг ўртача массасига ҳисобланганда 91,5-101,5% (45,75-50,75 мг/100 мл) ташкил қилиши керак (ДФ XI, нашр.2 бет.156).

Глилаген таблеткасининг сифатини баҳоловчи кўрсаткичлардан бири таблетка таркибидаги ёт моддалар бўлиб, улар ЮССХ усули ёрдамида аниқланди ва ВФМ лойиҳасига киритилди.

Препаратнинг микробиологик тозалик даражаси XI ДФ (II, 193 б) да кўрсатилган талабларга жавоб беради.

Миқдорий таҳлил натижалари ва уларнинг метрологик тавсифи 6-жадвалда келтирилган.

6- жадвал

Глилаген таблеткасининг миқдорий таҳлил натижалари

№	Белгиланган миқдор, г	Олинган натижалар, г	Четланиш, %							
1	0,005	0,0490	-2,0							
2	0,005	0,04905	-1,9							
3	0,005	0,04915	-1,7							
4	0,005	0,04918	-1,64							
5	0,005	0,04920	-1,6							
Метрологик тавсиф										
N	F	\bar{X}	S	S^2	S_x	P	ΔX	$\Delta \bar{X}$	E	\bar{E}
5	4	0,0491	0,00028	0,000000078	0,0001250	95	0,00077	0,00034	1,56	0,69

3.3. Глилаген субстанцияси ва таблетка шаклининг ўткир захарлилигини ўрганиш

Глилаген препарати субстанциясининг умумий таъсири ва ўткир захарлилигини аниқлаш бўйича тажрибалар лаборатория каламушлари ва сичқонларига вивария шароитида тери остига инъекция қилиб, ҳамда оғиз орқали юбориб аниқланди.

Дори моддасининг ҳар бир дозаси 5 тадан лаборатория ҳайвонларида ўрганилди. Препаратнинг резорбтив таъсири 14 кун давомида вивария шароитида кузатилди.

“Ўткир захарлилик” параметрларини белгилашда Литчфилд ва Уилкоксон усулидан фойдаланилди [93,78]. Препарат лаборатория ҳайвонларига тери остига инъекция ва перорал йўл билан 2000, 4000, 6000, 8000 и 10000мг/кг дозаларда юборилди.

Тажриба давомида ҳамма юборилган дозаларда ҳайвонларда захарланиш аломатлари кузатилмади. Айрим ҳайвонларда ҳолсизланиш ҳолати пайдо бўлиб, спонтан ҳаракатнинг қисман сусайиши кузатилди. Лекин 15-30 дақиқадан сўнг ҳайвонлар ўзининг актив ҳолатига қайтиши кузатилди.

Бутун тажриба давомида лаборатория ҳайвонларининг ўлим ҳолати кузатилмади. Глилаген препаратини лаборатория каламушлари ва сичқонларида бир марталик мушак орасига ва перорал йўл билан юборилгандаги ўртача летал дозаси (LD_{50}) 10000мг/кг ва ундан оритгани ташкил этди.

Шундай қилиб Глилаген препарати субстанциясининг ўткир захарлилигини ўрганиш бўйича тажрибалар, ушбу препарат кам захарли бирикмаларнинг V классига мансублигини кўрсатди.. Препаратнинг LD_{50} кўрсаткичи каламуш ва сичқонларга инъекция орқали мушак орасига ва перорал йўл билан юборилганда - 10000мг/кг ни ташкил этди.

Адабиётлардан маълумки дори шаклини ишлаб чиқишда ёрдамчи моддалардан фойдаланилади. Ёрдамчи моддалар дори турига маълум шакл ва

бемор томонидан истемол қилишда қулайликлар яратиш билан биргаликда, дори моддасининг биологик самарадорлигига ўз таъсирини кўрсатади. Юқоридагиларни инобатга олиб таклиф этилган таркиб ва технология асосида тайёрланган Глилаген таблеткаларининг ўткир заҳарлилиги ўрганилди.

Бунинг учун Глилаген таблеткаларини тозаланган сувда эритиб, суспензия ҳолида лаборатория каламушлари ва сичқонларига оғиз орқали 1000-5000 мг/кг дозада юборилди. Тажриба давомида ўрганилаётган дозалардаги Глилаген таблеткаларининг кам заҳарлилиги аниқланди. Тажриба давомида лаборатория хайвонларининг ўлим ҳолати кузатилмади. Глилаген таблеткасини қабул қилган хайвонларнинг ташқий кўриниши ва спонтан ҳаракатида, глилаген субстанциясини қабул қилган гуруҳидаги хайвонлардан ҳеч қандай фарқ қилмади.

Олинган натижалар 8-жадвалда келтирилган бўлиб, жадвалдаги натижаларидан кўриниб турибдики Глилаген таблеткалари, субстанцияга ўхшаб V класс деярли заҳарсиз биркмалар гуруҳига мансуб.

Лаборатория таҳлилининг натижалари келтирилган 400±30 оқушчида 7-жадвал

Глилаген субстанцияси ва дори шаклининг ўткир заҳарлилигини ўрганиш натижалари

Препарат дозаси, мг/кг	Юбориш йўли	Глилаген субстанцияси		Глилаген таблеткаси	
		Каламушлар сони нобуд бўлган/ умумий	Сичқонлар сони нобуд бўлган/ умумий	Каламушлар сони нобуд бўлган/ умумий	Сичқонлар сони нобуд бўлган/ умумий
500	Инъекция	0/5	0/5	-	-
1000		0/5	0/5	-	-
2000		0/5	0/5	-	-
3000		0/5	0/5	-	-
4000		0/5	0/5	-	-
5000		0/5	0/5	-	-
1000	Перорал	0/5	0/5	0/5	0/5
2000		0/5	0/5	0/5	0/5
3000		0/5	0/5	0/5	0/5
4000		0/5	0/5	0/5	0/5
5000		0/5	0/5	0/5	0/5

3.4. Глилаген препаратини қон ивиш вақти ва миқдорига таъсирини Дицинон ва Лагоденга нисбатан қиёсий ўрганиш.

Тажрибалар массаси 145-156 г бўлган 35 та лаборатория каламушларида ва массаси 22-24 г ли 54 та сичқонларда олиб борилди. Бунинг учун суъний қон кетиш жараёни амалга оширилди. Тажрибдаги каламушларнинг думини 0,8-1 см қисми кесилди ва кесилган еридан қон кетиш вақти ва шу вақт орлиғида ажралиб чиққан қон миқдори ҳисобга олинди. Қон кетиш вақти дақиқада, ажралиб чиққан қон қуриган қон миқдори (мг) билан ҳисобланди. Тажрибадаги каламушлар 4 та гуруҳга бўлинди; 1-гуруҳ назорат гуруҳи бўлиб, уларга оғиз орқали тозаланган сув юборилди; 2-гуруҳга ўрганилаётга препарат 0,5; 1,0; 19; 25; и 50 мг/кг ҳисобида оғиз орқали юборилди; 3 ва 4 гуруҳларга мос равишда Дицинон ва Лагоден препаратлари юборилди. Олинган натижалар 8- жадвалда келтирилган.

Жадвалдаги натижалардан кўриниб турибдики Глилаген препаратини 0,5; 1,0; 19; 25; и 50 мг/кг дозаларда юборилганда 60 дақиқадан сўнг лаборатория ҳайвонларида қон кетиш вақти 400 ± 30 секунддан, 280 ± 24 ; 170 ± 15 ; ва 248 ± 24 сек. гача ёки 1,4-2,4 маротаба камайди. Бунда 0,5 и 5,0 мг/кг дозаларда максимал қон тўхтатиш хоссаси намоён бўлди. .

Худди шундай ҳолат қон йўқотиш миқдорини ўрганишда кузатилди; Назорат гуруҳида бу кўрсаткич 400 ± 30 мг ни ташкил этди. Глилагенни 25; 50 и 150 мг/кг дозаларда юборилганда 220 ± 17 , $18 \pm 1,6$ и $3 \pm 0,2$ мг ни ташкил этди. Бунда қон йўқотиш миқдорининг энг максимал камайиш ҳолати 5,0 мг/кг дозада намоён бўлиб, 37 маротабани ташкил этди..

Дицинон перорал ва инъекция йўли билан юборилганда 60 дақиқадан сўнг қон кетиш вақти 290 ± 30 ва 180 ± 20 сониягача ёки 1,4 и 2,2 мартагача камайтирган. Қон йўқотиш миқдорини 150 ± 20 ва $160 \pm 14,0$ мг ёки 2,5

мартагачан камайтирган. Лагоден эса қон кетиш вақтини 96 ± 6 сониягача 76%, қон йўқотиш миқдорини эса $28,0 \pm 2,6$ мг ёки 93% камайтирган.

8-жадвал

Глилаген препаратини қон ивиш вақти ва миқдорига таъсирини

Дицинон ва Лагоден препаратларига нисбатан қиёсий ўрганиш

натижалария ($M \pm m; n=6$)

Юборилган препаратларнинг дозаси мг\кг	Қон кетиш вақти			Йўқотилган қон миқдори		
	сек	%	P	мг	%	P
Назорат	300 ± 24	100	-	220 ± 15	100	-
Глилаген 0,5	75 ± 6	25	<0,01	40 ± 4	18	<0,01
1,0	120 ± 11	40	<0,01	$12,2 \pm 1$	6	<0,01
5,0	56 ± 5	19	<0,01	$6,5 \pm 0,4$	3	<0,01
10,0	90 ± 10	30	<0,01	$60 \pm 4,5$	27	<0,01
25,0	63 ± 6	21	<0,01	$45 \pm 3,6$	21	<0,01
50,0	80 ± 7	26	<0,01	$57 \pm 4,3$	26	<0,01
Дицинон, табл.30	290 ± 30	73	<0,01	150 ± 20	38	<0,01
Дицинон, амп.30	180 ± 20	45	<0,01	160 ± 14	40	<0,01
Лагоден, амп. 25	96 ± 6	24	<0,01	28 ± 2	7	<0,01

Изох; -Натижалар назоратга нисбатан математик аниқлик ($P < 0,05$)

даражасида.

3.5. Глилаген таблеткасининг турғунлигига ташқи муҳит таъсирини ўрганиш

Ҳозирги вақтда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги жорий этган тартибга кўра, дори воситаларининг сақланиш муддати камида 2 йил деб белгиланган. Бу давр оралиғида ўрганилаётган дори турида ҳеч қандай сифат ва миқдор ўзгаришлар кузатилмаслиги, ҳамда биосамарадорлиги талаб даражасида бўлиши керак.

Тегишли адабиётлардан келтирилган маълумотларга кўра, сақланиш давомида дориларда турли хил физикавий ва кимёвий ўзгаришлар туфайли дори турининг рангини ўзгариши, чўкма ҳосил бўлиши, баъзан эса ташқи кўринишида ўзгариш кузатилмаган ҳолда, биофаол модданинг терапевтик самарадорлигини пасайиши каъби нохуш ҳодисалар кузатилади. Дори воситаларининг турғунлигига, уларни тайёрлашда ишлатиладиган ёрдамчи моддаларнинг тури ва миқдори, технологик жараён, қадоқлаш усули ва ташқи муҳит (намлик, ҳарорат, ёруғлик) каби омиллар сезиларли таъсир кўрсатади [56,107].

Фармацевтик технологиянинг асосий вазифаларидан бири дори воситаларини меъёрий техник ҳужжатда кўрсатилган вақт оралиғида сифат ва миқдор кўрсаткичлари, биосамарадорлиги ва турғунлигини таъминлашдан иборат. Дори препаратларнинг турғунлигига субстанция ва ёрдамчи моддаларнинг сифати, физик-кимёвий хоссаси, тайёрлаш технологияси, қадоқловчи материал тури ва ташқи муҳит таъсир кўрсатади [5,49,56]. Айниқса қуруқ экстрактлар асосида тайёрланган таблеткаларнинг сақлаш шароитини танлашда уларнинг гигроскопиклигига алоҳида эътибор бериш лозим. Чунки қуруқ экстрактлар ташқи муҳитдаги намликни шимиб олишга мойиллиги юқори бўлади. Бундай препаратларнинг турғунлигини оширишда ёрдамчи моддалар тури ва миқдорини тўғри танлаш, намликни бир меъёردа ушлаб турувчи моддалар қўшиш, қобиқ билан қоплаш, ҳамда энг асосийси

мақсадга мувофиқ кадокловчи материал турини танлаш муҳим аҳамият касб этади.

Юкоридагиларни инобатга олган ҳолда, глилаген таблеткасининг турғунлигини ўрганиш лозим деб топилди. Бунинг учун субстанциялар ҳамда таблеткалар таклиф этилган таркиб ва технология бўйича тайёрланиб, уларнинг технологик, сифат ва миқдор кўрсаткичлари МТХ талабларига мувофиқ текширилди. Сўнгра субстанция ва таблеткалар тиббиётда ишлатишга рухсат этилган: бурама пластмасса қопқоқли (ТСТ 64-20-8780) кўнғир рангли шиша идиш (ТСТ 64-2-71-80), пластмасса қопқоқли кўнғир рангли шиша идиш (ТСТ 64-287-81), контур уячали кадоклаш идиши (ДСТ 64-744-6-81) ва Петри косачасига кадокланди. Таблеткалар 30 дондан идишларга кадокланиб, бўш жойлари тиббиёт пахтаси билан тўлдирилди. Ташки муҳитдаги нисбий намликни сунъий равишда яратиш учун 3 та эксикаторга натрий бромид, рух сульфат ва аммоний хлоридларнинг тўйинган эритмалари тайёрланиб солинди ва мос равишда 58, 79 ва 90%, тўртинчи эксикаторда эса тозаланган сув ёрдамида 100% нисбий намлик ҳосил қилинди (61). Кадокланган ва Петри косачаларидаги таблеткалар эксикаторларга жойлаштирилиб, хона ҳароратида қолдирилди. Петри косачаларидаги таблеткалар ҳар 24 соатда 12 кун давомида, идишларга кадокланган таблеткалар эса 30, 60 ва 120 кун оралигида текшириб борилди.

Тажриба натижаларининг кўрсатишича, Петри косачаларидаги глилаген субстанцияси 100% нисбий намлик сақлаган эксикаторларда 3 кундан сўнг қуюқ ковушқоқ суюқликка, 90 ва 79% намлик сақлаган эксикаторлардаги субстанция ёпишқоқ мумсимон массага, 58% нисбий намликдаги субстанция эса умуман сочилувчанлигини йўқотиб, қаттиқ массага айланиб қолди. Идишларга кадокланган субстанциялар эса 3, 6 ва 12 кун давомида текшириб борилди. Бунда 6 кундан сўнг 100 ва 90% нисбий намлик сақлаган эксикаторлардаги субстанция қаттиқ массага айлана бошлади, 79 ва 58%

намлик сақлаган эксикаторлардаги кукунларда сезиларли ўзгаришлар кузатилмади.

58% нисбий намликда сақланган, Петри косачасидаги ва идишларга кадоқланган таблеткалар 3, 6, 12, 30 ва 120 кун давомида текшириб борилганда, ташқи кўриниши ва сифат кўрсаткичларида ҳеч қандай ўзгаришлар кузатилмади. 79, 90 ва 100% нисбий намликда сақланган таблеткалар 30 кундан сўнг рангини ўзгартирди, синишга бўлган қаттиқлиги ва парчаланиши бўйича талабга жавоб бермади (9-жадвал).

Олинган натижаларнинг кўрсатишича бурама пластмасса қопқоқли (ТСТ 64-20-8780) кўнғир рангли шиша идиш (ТСТ 64-2-71-80) ва пластмасса қопқоқли кўнғир рангли шиша идиш (ТСТ 64-287-81) ларга кадоқланган глилаген таблеткалари 58% нисбий намлик шароитда МТХ да кўрсатилган вақт оралиғида барча сифат кўрсаткичлари бўйича талаб даражасида сақланади.

№	Қадоқлаш түзи	Самал олиш вақти, кун	Ташқи кўриниш, %		Синиш қаттиқлиги, Н	Парчаланиш коэффициенти, %
			Кўнғир рангли	Синиш		
1	Петри косачаси	3	0	0	96,20	96,20
1	Петри косачаси	6	0	0	96,20	96,20
1	Петри косачаси	12	0	0	96,20	96,20
2	Кўнғир рангли пластмасса қопқоқли (ТСТ 64-2-71-80)	30	0	0	96,20	96,20
2	Кўнғир рангли пластмасса қопқоқли (ТСТ 64-2-71-80)	60	0	0	96,20	96,20
2	Кўнғир рангли пластмасса қопқоқли (ТСТ 64-2-71-80)	120	0	0	96,20	96,20
3	Кўнғир рангли шиша идиш (ТСТ 64-2-71-80)	30	0	0	96,20	96,20
3	Кўнғир рангли шиша идиш (ТСТ 64-2-71-80)	60	0	0	96,20	96,20
3	Кўнғир рангли шиша идиш (ТСТ 64-2-71-80)	120	0	0	96,20	96,20

9-жадвал. Ташқи муҳит намлигининг г.н.лаген таблеткасининг турғунлигига таъсири

№	Қадоқлаш тури	Сақла ниш мурда ти, кун	Нисбий намлик, %					
			58			79		
			Ташқи кўриниши	қаттиқлиги, %	Парчаланиши, сония.	Ташқи кўриниши	каттиқлиги, %	Парчаланиши, сония.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Петри косачаси	0	қоникарли	98,00	600	қоникарли	98,00	600
		3	қоникарсиз	аниқланмади	аниқланмади	қоникарсиз	аниқланмади	аниқланмади
		6	"	"	"	"	"	"
		12	"	"	"	"	"	"
2	қўнғир рангли (ТСТ 64-2-71-80), бурама пластмасса	0	қоникарли	98,00	600	қоникарли	98,00	600
		30	қоникарли	98,21	650	қоникарсиз	98,61	620
		60	"	98,34	670	"	98,75	640
		120	"	98,70	720	"	-	690
3	қўнғир рангли, пластмасса	0	қоникарли	98,00	600	қоникарли	98,00	600
		30	"	98,50	650	қоникарсиз	98,15	630
		60	"	98,71	670	"	98,78	670
		120	"	98,80	710	"	-	700
4	Қонгур уячали қадоқлаш идиши (ДСТ 64-744 -6-81)	0	қоникарли	98,00	600	қоникарли	98,00	600
		30	"	98,05	635	қоникарсиз	-	650
		60	"	98,18	672	"	98,65	675
		120	"	98,76	690	"	98,85	720

9-жадвалнинг давоми. Ташқи муҳит намлигининг гилаген таблеткасининг турғунлигига таъсири

№	Қадоқлаш тури	Сақла ниш мудда ти, қув	Нисбий намлик, %					
			90			100		
			Ташқи кўриниши	каттиклиги, %	Парчаланиши, сония.	Ташқи кўриниши	каттиклиги, %	Парчаланиши, сония.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Петря косачаси	0	қоникарли	98,00	600	қоникарли	98,00	600
		3	қоникарсиз	аниқланмади	аниқланмади	қоникарсиз	аниқланмади	аниқланмади
		6	"	"	"	"	"	"
		12	"	"	"	"	"	"
2	қўнғир рангли (ТСТ 64-2-71- 80), бурама пластмасса	0	қоникарли	98,00	600	қоникарли	98,00	600
		30	қоникарсиз	98,92	650	қоникарсиз	98,86	620
		60	"	аниқланмади	аниқланмади	"	аниқланмади	"
		120	"	"	"	"	"	"
3	қўнғир рангли, пластмасса	0	қоникарли	98,00	600	қоникарли	98,00	600
		30	қоникарсиз	98,95	650	қоникарсиз	98,75	635
		60	"	аниқланмади	аниқланмади	"	аниқланмади	"
		120	"	"	"	"	"	"
4	Контур уячали	0	қоникарли	98,00	600	қоникарли	98,00	600
		30	қоникарсиз	98,85	630	қоникарсиз	98,76	650
		60	"	аниқланмади	аниқланмади	"	аниқланмади	"
		120	"	"	"	"	"	"
	қадоқлаш идиши (ДСТ 64-744 -6- 81)							

3.6. Глилаген таблеткасининг сақланиш муддатини белгилаш

Дориларнинг сақланиш муддати, уларнинг турғунлигини ўрганиш орқали белгиланади.

Таблетка дори турининг турғунлиги табиий (хона ҳарорати) ва «тезлаштирилган» усуллар орқали аниқланади. «Тезлаштирилган» усулда аниқлаш нисбатан қисқа вақт ичида таклиф этилаётган дори турининг турғунлиги ҳақида хулоса чиқаришга имкон беради.

Табиий усул эса содда, олинган натижалар аниқ ва ишонарли бўлишига қарамадан узоқ вақт талаб этади.

Таблетканинг турғунлигини, юқорида қайд этилган усуллар ёрдамида ўрганиш мақсадида, тиббиётга ишлатишга рухсат этилган материаллардан тайёрланган қуйидаги идишларга таблеткалар қадокланди:

- кўнғир рангли бурама пластмасса қопқоқли шиша идиш (ТСТ 64-2-71-80);
- полиэтилендан тайёрланган идиш (ДСТ 16-338-85 Е);
- контур уячали қадоклаш идиши (ДСТ 64-744-6-81).

Тажрибани бошлашдан олдин, ҳар бир туркумдаги таблетканинг сифат ва миқдор кўрсаткичлари МТХ талабига мувофиқ текширилди.

Табиий усулда турғунлигини ўрганиш мақсадида қадокланган таблеткалар хона ҳароратида сақланди ва ҳар 6 ойда сифат ва миқдор кўрсаткичлари аниқлаб борилмоқда. Глилаген таблеткасининг табиий усулда турғунлигини ўрганиш тажрибалари 6 ой давомида олиб борилди. Олинган натижалар 10 -жадвалда келтирилган.

«Тезлаштирилган» усулдаги тажрибалар 40°C ҳароратдаги термостатда (ТС 80 МУ 42) олиб борилди. Ҳарорат 40°C дан юқори бўлса таблетка ташқи кўриниши ва парчаланиши бўйича талабга жавоб бермади. 40°C ҳароратда олиб борилган тажрибалар 184 кун давом этди. Бунда ҳар 46 кунда (6 ой хона ҳароратига тўғри келади) термостатдаги таблетканинг ташқи кўриниши, чинлиги, ўртача оғирлиги, ишқаланишга бўлган қаттиқлиги, парчаланиши ва таъсир этувчи модда миқдори текшириб борилди.

184 кун 40°C ҳароратда сақланган таблеткаларнинг (бу эса 2 йил хона ҳароратига тўғри келади) сифат ва миқдор кўрсаткичларида сезиларли даражада ўзгаришлар кузатилмади. Тажрибалар натижаси 11- жадвалда келтирилган.

Жадвалда келтирилган натижаларнинг кўрсатишича, термостатда 40°C ҳароратда 184 кун сақланган глилаген таблеткалари сифат ва миқдор кўрсаткичлари бўйича талаб даражасида бўлди.

Бу эса, глилаген таблеткаларини сақланиш муддатини 2 йил деб белгилашга асос бўлиб хизмат қилади.

<p>Қаҳқаров, А.А. (1984) «Тезлаштирилган» усулдаги тажрибалар натижаси. Фармация, 1984, 1-қ. 10-11.</p>	<p>МТХ бўйича тажрибалар натижаси</p>
<p>Қаҳқаров, А.А. (1984) «Тезлаштирилган» усулдаги тажрибалар натижаси. Фармация, 1984, 1-қ. 10-11.</p>	<p>Ташқи кўриниш Чинлиги Узунлик, масса ва Парчаланиш, оғирлик Сингилга бўлган қаттиқлик, Н Минималнинг бўлган юзлашиги, Таблеткаларнинг миқдори</p>
<p>Қаҳқаров, А.А. (1984) «Тезлаштирилган» усулдаги тажрибалар натижаси. Фармация, 1984, 1-қ. 10-11.</p>	<p>Ташқи кўриниш Чинлиги Узунлик, масса ва Парчаланиш, оғирлик Сингилга бўлган қаттиқлик, Н Минималнинг бўлган юзлашиги, Таблеткаларнинг миқдори</p>

10-жадвал. Г лилаген таблеткасининг сакланиш мудатини табиий усулда ўрганиш натижалари

Қадоқлаш тури, ДСТ, ТСТ, ТШ	МТХ бўйича аниқланадиган кўрсаткичлар	Бошланғич натижалар	Сакланиш муддати, ой			
			6	12	18	24
1	2	3	4	5	6	7
Бурама пластмасса копокли (ТСТ 64-20-8780) кўнгир рангли пиша идиш (ТСТ 64-2-71-80).	Ташқи кўриниши Чинлиги Ўртача массаси, г Парчаланиши, сония Синишга бўлган қаттиқлик, Н Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, % Таъсир қилуви модда миклдори	кониқарли ижобий 0,109 15 40,0 98,20 0,0047	0,109 19 38,0 98,37 0,0047	тажриба давом этноқда	тажриба давом этноқда	тажриба давом этноқда
Пластмасса копокли кўнгир рангли пиша идиш (ТСТ 64- 287-81)	Ташқи кўриниши Чинлиги Ўртача массаси, г Парчаланиши, сония Синишга бўлган қаттиқлик, Н Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, % Таъсир қилуви модда миклдори	кониқарли ижобий 0,109 15 40,0 98,20 0,0047	0,110 25 37,0 98,55 0,0046	тажриба давом этноқда	тажриба давом этноқда	тажриба давом этноқда
Контур-уячали кадоқлаш идиши (ДСТ 64-744-6-81).	Ташқи кўриниши Чинлиги Ўртача массаси, г Парчаланиши, сония Синишга бўлган қаттиқлик, Н Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, % Таъсир қилуви модда миклдори	кониқарли ижобий 0,109 15 40,0 98,20 0,0047	0,110 15 39,0 98,50 0,0047	тажриба давом этноқда	тажриба давом этноқда	тажриба давом этноқда

II-жадвал. Глилаген таблеткасининг сакланиш муддатини «тезлаштирилган» усулда белгилаш, 40°

Қадоқлаш тури, ДСТ, ТСТ, ТШ	МТХ бўйича аниқланадиган кўрсаткичлар	Бошлан'ич натижалар	Сакланиш муддати, кун			
			46	92	184	276
I	2	3	4	5	6	7
Бурама пластмасса копқоқли (ТСТ 64-20-8780) кўнғир рангли шиша идиш (ТСТ 64-2-71-80).	Ташки кўриниши	қоникарли	- ^{«»} -	- ^{«»} -	- ^{«»} -	=ОН.СИЗ
	Чинлиги	ижобий	- ^{«»} -	- ^{«»} -	- ^{«»} -	- ^{«»} -
Пластмасса копқоқли кўнғир рангли шиша идиш (ТСТ 64-287-81)	Ўртача массаси, г	0,100	0,100	0,100	0,100	0,099
	Парчаланиши, дақиқа	3	3,5	3,6	4	4
	Синишга бўлган қаттиқлик,Н	40,0	42,0	44,0	44,0	44,0
	Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, %	98,50	98,65	98,76	95,85	95,85
	Таъсир қилувчи модда миқдори	0,0047	0,0047	0,0046	0,0046	0,0046
Пластмасса копқоқли кўнғир рангли шиша идиш (ТСТ 64-287-81)	Ташки кўриниши	қоникарли	- ^{«»} -	- ^{«»} -	- ^{«»} -	=ОН.СИЗ
	Чинлиги	ижобий	- ^{«»} -	- ^{«»} -	- ^{«»} -	- ^{«»} -
	Ўртача массаси, г	0,101	0,100	0,100	0,100	0,100
	Парчаланиши, дақиқа	15	15	19	19	19
	Синишга бўлган қаттиқлик,Н	40,0	43,0	45,0	45,0	45,0
Контур-уячали қадоқлаш идиши (ДСТ 64-744-6-81).	Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, %	98,45	98,52	98,55	95,62	95,62
	Таъсир қилувчи модда миқдори	0,0047	0,0046	0,0046	0,0046	0,0046
	Ташки кўриниши	қоникарли	- ^{«»} -	- ^{«»} -	- ^{«»} -	=ОН.СИЗ
	Чинлиги	ижобий	- ^{«»} -	- ^{«»} -	- ^{«»} -	- ^{«»} -
	Ўртача массаси, г	0,102	0,102	0,101	0,100	0,100
Контур-уячали қадоқлаш идиши (ДСТ 64-744-6-81).	Парчаланиши, дақиқа	15	15	16	16	16
	Синишга бўлган қаттиқлик,Н	40,0	41,0	41,0	42,0	42,0
	Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, %	98,50	98,66	98,75	98,82	98,82
	Таъсир қилувчи модда миқдори	0,0047	0,0047	0,0046	0,0046	0,0046

УМУМ ХУЛОСА

Глилаген таблеткасининг замонавий тахлил усуллари ишлаб чикилди. Глилаген таблеткасининг таркибидаги биофаол модданинг миқдорини аниқлаш учун ЮССХ усулидан фойдаланиш таклиф этилди.

Таклиф этилган таркиб ва технология асосида атайёрланган тайёрланган таблеткаларнинг ўткир захарлилиги ва ўзига хос таъсири ўрганилиди. Фармакологик тадқиқотлар глилаген таблеткаси, глилаген субстанциясига ўхшаб V класс захарсиз бирكمалар гуруҳига мансублигини исботлади..

Таблеткаларнинг тургунлигини ўрганиш, хона ҳароратида ва 40⁰С термостатда, 58, 79, 90 ва 100% нисбий намлик сақлаган эксикаторларда олиб борилди. 58% нисбий намлик сақлаган шароитдаги таблеткалар ҳеч қандай сифат ва миқдор ўзгаришларга учрамади.

Глилаген таблеткаларининг сақланиш муддати табиий ва «тезлаштирилган» усулларда тургунлигини ўрганиш асосида белгиланди. «Тезлаштирилган» (40⁰С) усулда, ҳар 46 кунда таблеткаларнинг (6 ой хона хароратига тўри келади) сифат ва миқдор кўрсаткичлари 184 кун мобайнида текшириб борилди. Таблеткаларнинг сақланиш муддатини тезлаштирилган усулда олиб борилган кузатишлар натижалари, глилаген таблеткаларининг сақланиш муддатини 2 йил деб белгилашга асос бўлди.

УМУМИЙ ХУЛОСАЛАР

1. Мақсадга мувофиқ ёрдамчи моддаларни тури ва миқдорини илмий жиҳатдан асослаш учун глилаген субстанциясининг физик кимёвий ва технологик хоссалари ўрганилди.
2. Тадқиқот натижаларига мувофиқ глилаген таблеткаси учун боғловчи модда 5% ли крахмал шилимшиги, тўлдирувчи МКЦ «Пахта целлюлозаси», говакловчи сифатида картошка крахмали, антифрикцион модда сифатида эса кальций стеаратни ишлатиш лозим деб топилди.
3. Таклиф этилган таркиб бўйича тайёрланган прессланадиган масса ижобий технологик хоссаларни намоён этди. Ўрганилган технологик кўрсаткичлар асосида глилаген таблеткаларининг мўътадил таркиби ва технологияси таклиф этилди.
4. Глилаген таблеткасининг гемостатик таъсири sanoat миқёсида ишлаб чиқариладиган Дицино ва Лагоден препаратларига нисбатан қиёсий ўрганилди ва ижобий натижалар олинди. Глилаген таблеткаларининг сифат ва миқдорий таҳлил усуллари ишлаб чиқилди.
5. Таблеткаларнинг турғунлиги табиий ва «тезлаштирилган» усулларда ўрганилди. Таҷриба натижаларига мувофиқ глилаген таблеткаларини тиббиётда ишлатишга рухсат этилган бурама пластмасса қопқоқли кўнғир рангли шиша идишларга қадоклаш мақсадга мувофиқ деб топилди.
6. Глилаген таблеткаларини технологияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасидан фойдаланиб тегишли меъёрий техник хужжатлар тузилди ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Дори воситалари ва тиббий техникаси сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига топширилди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙЎАТИ

1. Автоматическое устройство контроля распадаемости таблеток лекарственных средств / В.М.Осипов, В.Д.Викторов, Г.И.Марченко и др. // Хим-фарм. журн. – Москва, 1996. - №1. - С. 45-47.
2. Адсорбция лекарственных средств на МКЦ // Экспресс информация. Хим-фарм. журн. – Москва, 1987. - №12. - С. 11-12.
3. Акопов И.Э. Важнейшие отечественные лекарственные растения и их применение. – Ташкент, 1990. – С. 76.
4. Алексеенко И.Ф. Железодефицитные состояния / Москва, - Медицина. 1996. – С. 187.
5. Алюшин М.Т., Артемьев А.И., Тракман Ю.Г. Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике / Москва, - Медицина. 1974. - С. 153.
6. Андреев П.В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности // Хим-фарм. журн. – Москва, 2004. - №8. - С. 37-41.
7. Артемьев А.И. Оценка пригодности пластмассовой тары, упаковки и укупорки для хранения лекарственных средств // Фармация. – Москва, 1993. - №6. - С. 46-50.
8. Асатов С.И., Усуббаев М.У. Авдонин Г.А. Микрокристаллическая целлюлоза «Интроцел» - новое вспомогательное вещество в процессах таблетирования лекарственных препаратов // Ўзбекистон композицион материаллар илмий-техникавий ва амалий журналі. - Тошкент, 2001 №2. - С 37-40.
9. Асатов С.И., Усуббаев М., Усуббаев А.М. Влияние дисперсности микрокристаллической глюкозы на ее таблетирующие свойства // Химия природ. соед. – Ташкент, 2000. - №2. - С. 62-63.

10. Асатов С.И., Усуббаев А.М., Комилов Х.М. Новый состав и технология таблеток папаверина гидрохлорида // Фарм.бюлл. -Алма-Ата, 2000. - №2. - С. 26-27.
11. Асатов С.И., Усуббаев А.М., Комилов Х.М. Совершенствование технологии получения таблеток папаверина гидрохлорида на основе микрокристаллической целлюлозы // Хим-фарм. журн. Москва, -2001. - №10. - С. 34-35.
12. Аъзамова Ш.Х. Болалар учун феррамидинг махсус дори турини яратиш // Кимё ва фармация. – Тошкент, 1992. -№2. - Б. 23-25.
13. Баъзи бир экстрактив моддалар сакловчи таблеткаларни яроқлик мударрини ўрганиш / Х.М.Юнусова, О.М.Эрназаров, С.-И.Азимов ва бошқ. // Кимё ва фармация. – Тошкент, 1996.- №6. - Б. 27-31.
14. Белоусов В.А. Проблемы прямого прессования. // Хим-фарм. журн. – Москва, 1987. - №4.- С. 469-475.
15. Белоусов В.А. Текучесть и смешивание негранулированных порошковых материалов при прямом прессовании // Хим-фарм. пром.-сть. - Москва, Медицина. 1987. – С. 40.
16. Белоусов В.А., Вальтер М.В. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков. –Москва, Медицина. 1980. – С. 214.
17. Биофармацевтические аспекты создания таблетированных лекарственных средств / Ю.Б. Борисенко, Н.А.Попова, А.И.Сорокин и др. //Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами. Тез. док. Всесоюзной науч.техн.конф. –Харьков, 1989. - С. 15.
18. Биофармацевтическое изучение вспомогательных веществ в таблетках / Д.Н.Назарова, Х.К.Джалилов, С. Алимкулова и др. // Вопросы фармакологии и фармации. – Ташкент, 1980. - С. 86-91.
19. Биофармацевтическое исследование таблеток ЛОС-7-78 / Вдовина Г.П., Овчаренко Л.Н., Шрамм Н.И. и др. // Актуальные проблемы создания

- лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами. Тез. док. Всесоюзной науч.техн.конф. – Харьков, 1989. - С. 18.
20. Борзунов Е.Е. Исследования в области физико-химической механики таблетирования лекарственных порошкообразных веществ: Автореф. дис. ...д-ра фарм. наук.- Харьков, 1972. –С. 40.
 21. Борзунов Е.Е., Дехтяренко В.М. Скользящие и смазывающие вещества в производстве таблеток // Фармация. – Москва, 1970. - №4.- С. 3-7.
 22. Борзунов Е.Е., Шухнин Л.Н. Изучение эффективности связывающих веществ в производстве таблеток // Фармация. - Москва, 1970. - № 5. - С. 76-78.
 23. Вальтер М.Б. Проблемы прессования таблеток лекарственных средств //Хим-фарм. журн. -Москва, 1987. - №9.- С. 29-34.
 24. Вальтер М.Б., Тютенков О.Л., Филиппин Н.А. Постадийный контроль в производстве таблеток. Москва, -Медицина. 1982.- С. 208.
 25. Ванина М.Д., Лобанов В.И. Интерферометрический метод определения влаги в фармацевтических препаратах // Фармация. – Москва, 1977. - №1.- С. 65-67.
 26. Верстакова О.Л. Оценка влияния вспомогательных веществ на безопасность фармакологических средств // Фарматека. – Москва, 1998.- № 4. - С. 21-22.
 27. Влияние новых ПАВ на распадаемость таблеток анестезина / Усуббаев М., Аминов С.Н., Олимов Н.К., Исханбеков Б.И., Агзамова Ш.К., Тухтаев Х.Р.// Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами: Тез.докл. Всесоюз. науч.-техн. конф. – Харьков, 1989. - С. 84.
 28. Волосатова И.С., Харитонов С.И., Алтухова Л.Б. Использование микрокристаллической целлюлозы в таблетках нового адrenoблокатора // Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными

- биофармацевтическими свойствами. Тез. док.: Всесоюз. науч. техн. конф. – Харьков, 1989. – С. 19.
29. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода “ускоренного старения” при повышенной температуре. И-42-2-82: Минздрав СССР, Минмедпром. – Москва, 1983. – С. 13.
30. Гаврилов А.С., Гусельникова Е.В., Петров А.Ю. Технология получения таблеток активированного угля // Хим-фарм. журн. – Москва, 2004. – №1. – С. 41-44.
31. Галиуллина Т.Н. Разработка состава и технологии растворимых шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты // Фармация. – Москва, 2001. – №5. – С. 9-11.
32. Городничёв В.И. Исследование влияния влажности гранулятов на технологические процессы изготовления таблеток: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Ленинград, 1972. – С. 21.
33. Горячкина Л.А. Антигистаминные средства. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / А. Г. Чучалина. – Москва. – Литера, 2004. – С. 212 с.
34. Государственная фармакопея СССР. – 10-е изд. – Москва.: Медицина, 1968. – С. 1079.
35. Государственная фармакопея СССР. – XI изд. – Москва.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 334.
36. Государственная фармакопея СССР. – XI изд. – Москва.: Медицина, 1989. – Вып. 2. – С. 398.
37. Грошовый Т.А. Оптимизация процессов создания и исследования таблетированных лекарственных препаратов: Автореф. дис. д-ра фарм. наук. – Харьков, 1989. – С. 45.

38. Губина Т.Н., Шостенко Ю.В., Ковалёв К.П. Влияние условий хранения на сроки годности некоторых препаратов и их готовых форм // Фармация. - Москва, 1984. - №2. - С. 37-39.
39. Дори турлари технологиясида махаллий Ўзбекистон хом ашёларини ёрдамчи модда сифатида ишлатиш / С.Н.Аминов, З.А.Назарова ва бошқ. // Кимё ва фармация. -Тошкент, 1993.-№5. -Б. 24-25.
40. Евдакимов П.К., Усуббаев М.У., Стабильность таблеток целанида в условиях жаркого климата // Фармация. - Москва, 1989. -№2. - С.21-24.
41. Икрамова Х.Х. Исследование эффективности высокодисперсных вспомогательных веществ и подбор оптимальных режимов изготовления таблеток: Автореф.дис.канд.фарм.наук. - Москва., 1985. - 22 с.
42. «Инебрин»дан таблетка дори турини яратиш / Усуббоев М., Рахимова О.Р., Хайдаров В.Р., Зайнутдинов У.М.// Кимё ва фармация. -Тошкент, 1999. - №2. - Б. 23-25.
43. Использование статистических методов при разработке технологии таблетированных препаратов / В.В.Кугач, Е.М.Маклюкова, С.Л.Ахназарова и др. // Хим-фарм.журн. - Москва, 1988. - №5. - С. 604-607.
44. Ищенко В.И. Исследование по повышению прочности таблеток // Науч. тр. ВНИИ фармации.- Москва, 1986. - С. 132-135.
45. Ищенко В.И., Протевич Т.С., Готовец А.М. Влияние вспомогательных веществ на устойчивость эфедрина в таблетках // Фармация. - Москва, 1982. -№ 6. - С. 61-63.
46. К вопросу использования микрокристаллической целлюлозы в производстве таблеток / С.М.Шевченко, Н.А.Бугрим, Г.В. Искрицкий и др. // Состояние и перспективы разработки, производства и использования вспомогательных веществ для изготовления лекарственных средств: Тез.докл.: - Харьков, 1982. - С.69.

47. Катина А. Природная аптека. – Москва: Мир, 2000. – 100 с.
48. Ким Л.Б. Исцеление неизлечимого (Народная медицина против рака, а также новые рецепты и советы). - Рязань: Стиль, 1994. – 68 с.
49. Ковалёва Е.Л., Багирова В.Л., Шаназаров К.С. Проблема современной маркировки лекарственных препаратов // Фармация, - Москва, 2002. №4. С. 3-8.
50. Конев А.Ф., Конева Л.С. Народная медицина. – Москва: АСТ; Харвест, 2005. – 416 с.
51. Косьев П.А. Природный лечебник. – Москва: Мир, 2001. – 83 с.
52. Мадрахимов Ш.Н., Усуббаев М.У. Разработка технологии состава таблеток аюстан. // Сб. тез.докл. науч.конф., посвящ. 90-летию со дня рожд. проф. М.А.Азизова "Биоактивные вещества, синтез, изучение и применение". - Ташкент, 2003. - С. 118-119.
53. Малахова З.Н., Артемьев А.И. О возможности длительного хранения таблетированных препаратов в пластмассовых пробирках // Фармация.- Москва, 1976. -№6. - С. 44-51.
54. Махкамов С.М. Совершенствование технологии таблеток на основе физико-механического анализа таблетированных материалов: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук.- Харьков, 1979.- Б. 43.
55. Махкамов С.М. Таблетка сифат кўрсаткичларидаги аниклик // Кимё ва фармация. - Тошкент, 1995. - №3.- Б. 24-28.
56. Махкамов С.М., Нуритдинова А.И. Тайёр дори воситалари технологияси муаммолари ва уларни ҳал қилиш йўллари // Кимё ва фармация. - Москва, 1993. - №6. - Б. 51-52.
57. Махмуджонова К.С. Таблетка ишлаб чиқаришда ёрдамчи моддалар миқдори // Кимё ва фармация. - Тошкент, - 1996.- №4. - Б. 34-36.
58. Машковский М.Д. Лекарственные средства, 14 изд.– Москва, Новая волна, 2002.– Т. II.– С. 608.

59. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-15 изд.- Москва, Новая волна, 2003.- Т. II. - С. 574. // Фармация. - Москва, 1984. - № 2. - С. 26.
60. Мешковский А.П. Испытание стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов // Фарматека. - Москва, 2000. - №2. - С. 25-34. // СССР, Минздрав. - Москва, 1976. - С. 25.
61. Мешковский А.П. Правила GMP для вспомогательных веществ // Фарматека. - Москва, 1998. - №6. - С.37-41. А.М. Усуббаев, Д.С. Чинарев
62. Мешковский А.П. Рекомендации ВОЗ по изучению стабильности воспроизведённых фармацевтических продуктов // Фарматека. - Москва, 1996. - №6. - С. 12-15. и др. // Химия природ. соед. - Ташкент.
63. Микрористаллическая целлюлоза в медицине и фармации. Сообщение 1. Технология получения микрористаллической целлюлозы из отходов медицинской марли / Асатов С.И., Усуббаев М., Авдонин Г.А., Чинарев В.Г.// Кимё ва фармация. - Ташкент, 1998. - №3. - С. 22-25. в фармации
64. Микрористаллическая целлюлоза в медицине и фармации. Сообщение 3. Технология получения мази борной на основе МКЦ / Асатов С.И., Усуббаев М., Чинарев В.Г., Авдонин Г.А.// Кимё ва фармация. - Ташкент, 1998. - №6. - С. 16-18. станис и фармацевтиком разработкам
65. Наллаева М.Ж., Рахимова О.Р., Усуббаев М. О возможности применения гемостатического препарата инебрин при гастродуоденальных кровотечениях // Матер. 2-й Объединенной Всероссийской и всеармейской научной конференции "Санкт-Петербург - Гастро-2000". - Санкт Петербург, 2000. - С. 78. 29-31
66. Несмеян Т.Я., Сафиуллин Р.М., Прессуемость лекарственных препаратов в зависимости от их кристаллографической структуры // Тез. докл.: IV съезда фармацевтов УССР. - Харьков, 1979. - С. 75. №3
67. Носовицкая С.А., Борзунов Е.Е., Сафиулин Р.М. Производство таблеток.- Москва, Медицина. 1969. - С. 138.

68. О сроках годности лекарственных средств/Бабаян Э.А., Машковский М.Д., Обаймакова Н.А. и др. // Фармация. - Москва, 1984.- № 2. - С. 10-13.
69. ОСТ 64-7190-75. - Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры: Минздрав СССР, Минмедпром.- Москва, 1976. - С. 25.
70. Получение микрокристаллической целлюлозы, пригодной для таблетированных средств / Б.Б.Шайкулов, А.М.Усуббаев, Д.С.Набиев и др. //Химия природ. соедин. - Ташкент, 2001. - №5 - С. 54-55.
71. Получение формонетина-стандарта из растений *Termopsis alterniflorae* Rg. / Л.Д.Котенко, М.Р.Яубова и др. //Химия природ. соедин. - Ташкент, 1994. - №6 - С. 824.
72. Приходько Л.А., Артемьев А.И. Сравнительная оценка защитных свойств полимерных и комбинированных материалов упаковочного назначения // Синтетический и биологические полимеры в фармации: Науч.тр. - Москва, 1990. - С. 182-185.
73. Производные целлюлозы - вспомогательные вещества в производстве твёрдых лекарственных форм / Ю.Б.Борисенко, Н.А.Попова, Н.В.Коневцева и др. // Состояние и перспективы разработки, производства и использования вспомогательных веществ для изготовления лекарственных средств: Тез. докл. - Харьков, 1982.- С.65-66.
74. Рахимова О.Р., Усуббаев М. Оптимизация технологии таблеток инебрина // Kimyo va farmatsiya. - Ташкент, 2001. - №1. - С. 29-31.
75. Рахимова О.Р., Усуббаев М. Инебрин таблеткасининг тургунлиги ва сифат кўрсаткичларига ташқи муҳит, кадокланадиган материаллар ва босим кучининг таъсири // Kimyo va farmatsiya. - Тошкент, 1999. - №3. - Б 26-29.

76. Рахмонбердиев Г.Р., Сидиков А.С., Юсупова Н.Ф. Дори таблеткалари олишда боғловчи модда сифатида сувда эрийдиган ацетилцеллюлозани кўллаш // Кимё ва фармация. – Тошкент, 1997. -№ 2. -Б. 27-29.
77. Рекомендации ВОЗ по изучению стабильности воспроизведённых фармацевтических продуктов // Фарматека.- Москва, 1995.- № 6.- С. 12-15.
78. Рудакова И.П. О рекомендациях ВОЗ по изучению стабильности воспроизведённых фармацевтических продуктов // Фарматека. - Москва, 1996. - № 1. - С. 39.
79. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов / В.Л.Багирова, Н.Б.Дёмина, И.А.Девяткина и др. // Фарматека.- Москва, 1998. - № 6.- С. 34.
80. Создание лекарственной формы микрокристаллической целлюлозы / Б.Б.Шайкулов, М.У.Усуббаев, Д.С.Набиев и др. // Химия природ. соедин. – Тошкент, 2001. - С. 50-51.
81. Сравнительная оценка вспомогательных веществ при получении таблеток методом влажной грануляции / Т.А.Грошовой, В.Н.Мамотенко, С.Н.Гуреева и др. // Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами. Тез. док. Всесоюз.науч.техн.конф. Харьков-1989. С. 28.
82. Тенцова А.И., Кисилёва Г.С., Горбузова А.П. Состояние и перспективы производства и использования вспомогательных веществ для изготовления лекарственных средств // - Харьков, 1982.- С. 31-33.
83. Тожиева А.Д., Усуббаев М.У. Рутин таблеткасининг турғунлигига кадоклаш турини ва ташқи мухитдаги намликни таъсири // Кимё ва фармация. - Тошкент, 1997.-№3. -Б.18-23.
84. Тожиева О.Ж., Усуббоев М.У. Фитирол таблеткасининг турғунлигига ташқи мухит таъсири // Кимё ва фармация.- Тошкент, 1998. -№ 5. - Б. 26-28.

85. Тракман Ю.Г., Четаев Н.Д., Пальченков Н. Б. Влияние некоторых поверхностно-активных веществ на распадаемость таблеток // Технологические аспекты создания лекарственных форм. Науч. труд. Том XXIV. ВНИИФ. - Москва, 1986. - С.120-124.
86. Устройство контроля прочности таблеток на истирание и растворение / В.Н.Осипов, М.В. Гвириц и др. // Хим-фарм.журн. - - Москва, 1996. - №1.- С. 47-48.
87. Усуббаев М., Алимкулова С.А. О связывающем веществе при получении таблеток феррамида // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 1981. - №1. - С. 74-75.
88. Усуббаев М., Елмуратова А. Инебрин таблеткасининг янги технологияси // Илмий-амалий анжуман маърузалар тўплами. - Ташкент, 2002. - Б. 27.
89. Усуббоев М. Микросталлик целлюлозани таблетка ишлаб чиқариш амалиетига тадбиқ қилиш истикболлари // Кимё ва фармация. - Тошкент, 1996 - №3. - Б. 27-30.
90. Файзиева С.Х. Влияние влавосана на систему свёртывания крови и проницаемость сосудов при атеросклерозе // Мед.журнал Узбекистана. - Ташкент, 1999. -№5. -С. 121-123.
91. Age-Related Changes in Valproic Acid Binding to Rat Serum Proteins in vitro/Patrica W. Slattum, Allen E. Cato, Yary V. Pollack. and Kim Y., Brouwer R.//J. Pharm. Sci.-1996.- V.85.-N 4.- P. 373-376.
92. Rahimova O.R., Usubbaev M., Aliev H.U. Creation of the herbal preparation with the hypotensive activity // Conference Proceedings of 5th International symposium on the Chemistry of naturae Compounds. - Tashkent, 2003. -P. 290.
93. www.orthilia.ru/spravochnik/astragal_lozhnos.doc
94. www.lib-online.ru/index.php3?tid=171
95. www.capsulator.narod.ru/tabletka_techn.html

96. www.pharmi.re.uz/jurnal.jsp
97. www.medlinks.ru/article.php?sid=25911&mode=thread&order=0
98. www.pharmindex.ru/practic/2_therapy.htm

2.5. Глилаген таблеткасининг мўтадил таркиби ва технологиясини ишлаб

чиқиш

Ишимизнинг ушбу боскичида таблетка таркибига қўшиладиган мақсадга мувофиқ ёрдамчи моддаларнинг тури ва миқдорини танлаш, ҳамда мўтадил технологияни ишлаб чиқишга бағишланган. Бунинг учун ёрдамчи моддалардан МКЦ “Пахта целлюлозаси”, МКЦ “Интроцелл” картошка крахмали, сахароза, кальций карбонат, глюкоза, сут қанди, кальций стеарат, магний стеарат, стеарин кислотаси фойдаланиб стандарт шароитда 6 хил таркиб бўйича прессланадиган массалар тайёрланди. Боғловчи модда сифатида таблетка таркибига тозаланган сув, этил спирити, 3-5-7% крахмал шлимшиг, қанд қиёми, 2, 3% ли метил целлюлоза геллари иштирокида нам дондорлаш усули қўлланилиб таркиблар тайёрланди (2-жадвал).

Қўл гидропрессидар пресслаб олинган андоза таблеткалар ташқи кўриниши, санишга бўлган қаттиқлиги, парчаланувчанлиги бўйича баҳоланди.

Тажриба натижалари шуни кўрсатдики глилаген таблеткасини нам дондорлаш усулини қўллаб тайёрлашда боғловчи модда сифатида 5% ли крахмал шилимшиғини ишлатиш мақсадга мувофиқ ҳисобланади. Чунки тозаланган сув, турли ҳил концентрациядаги этил спирити ва 3% ли крахмал шилимшиғи билан билан тайёрланган прессланадиган массалардан олинган таблеткалар ташқий кўриниши ва қаттиқлиги бўйича талабга жавоб бермади. Қанд қиёми, 7% крахмал шилимшиғи, 1, 2% МЦ геллари иштирокида тайёрланган андоза таблеткалар парчаланиши бўйича талабга жавоб бермади. Олиб борилган тажриба натижалари шуни кўрсатдики энг мақсадга мувофиқ боғловчи модда 5% ли крахмал шилимшиғи деб топилди.