

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Кўлёзма ҳуқуқида

УДК 615.07:615.065:615.22:615.012:542.9

ТИЛЛАЕВА Умида Махмуджановна

**ФЕНСУЛКАЛНИ ЮМШОҚ ДОРИ ШАКЛЛАРИДА СТАНДАРТЛАШ ВА
СИФАТИНИ НАЗОРАТ ҚИЛИШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

**Фармацевтика фанлари номзоди илмий
даражасини олиш учун диссертация
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2011

Диссертация иши ДАК Узфарманоат А.Султанов номли Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институтида бажарилган

Илмий раҳбар: кимё фанлари доктори, профессор
Азизов Умархон Мухторович

Расмий оппонентлар: фармацевтика фанлари доктори, профессор
Урманова Флюра Фаридовна

кимё фанлари номзоди
Бекчанов Хасан Нуруллаевич

Етакчи ташкилот: Ўз Р ССВ Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш ва стандартлаш Бош бошқармаси

Химоя Тошкент фармацевтика институти хузуридаги Д 087.12.01 рақамли кенгашининг 2011 йил “_____” _____ соат “_____” да ўтадиган мажлисда бўлади. Манзил: 100015, Тошкент ш, Ойбек кўчаси, 45 уй.

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институтининг Ахборот ресурс марказида танишиш мумкин.

Автореферат «_____» _____ 2011 й да тарқатилди.

**Д 087.12.01 ихтисослашган
кенгаш илмий котиби,
фармацевтика фанлари доктори**

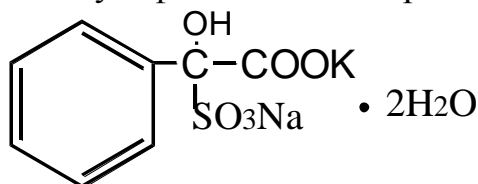
М.Н. Алиходжаева

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

Ишнинг долзарблиги. Ўзбекистон Республикасида фармацевтика саноатини ривожлантириш ва аҳолини маҳаллий дори-дармонлар билан таъминлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Шу сабабли ўз имкониятларимиздан келиб чиққан ҳолда микробларга ва яллиғланишга қарши дори воситалари хилма-хиллигини ошириш, маҳаллий дори воситалари ва тиббий буюмларни амалиётга татбиқ қилиш фан ва техника ривожланишининг устувор йўналишларидан.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 14.07.2006 йилдаги №ПҚ-416 «Маҳаллий дори воситалари ва тиббий буюмлар ишлаб чиқарувчи корхоналарни қўллаб қувватлаш чора тадбирлари» ва 19.11.2007 й даги №ПҚ-731 «2011 йилгача бўлган даврда фармацевтика корхоналарни модернизациялаш, техник ва технологик жihatдан қайта жихозлаш ҳақида» қарорлари асосида маҳаллий дори-дармонлар ва тиббий буюмларни ишлаб чиқарувчи корхоналарни ривожлантириш ва қўллаб қувватлашга қаратилган бир қанча тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу соҳада дори-дармонлар ишлаб чиқаришда маҳаллий ўсимлик ва синтетик хом ашёлар асосида олинган дори воситаларига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Зеро янги биологик фаолликка эга бўлган субстанцияларни синтез қилиш имконини берувчи бирикмаларни излаб топиш долзарб вазифа ҳисобланади.

А. Султанов номидаги Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институтида янги биологик фаол препарат – фенсулгал синтезланган бўлиб, фенилглиоксил кислотасининг бисульфит ҳосиласидир.



Фенсулгал кам захарлили, яллиғланиш ва микробларга қарши юқори фаолликларга эга бўлиб, кўпчилик гинекологик касалликларни даволашда муҳим аҳамият касб этади. Фенилглиоксил кислотаси натрий бисульфитли ҳосиласининг калийли тузи – фенсулгал янги синтезланган модда бўлиб, олдин олинмаган (патент РУз IAP № 02245/04.10.02).

Фенсулгалнинг 0,1 г дан таблетка, 0,5% ва 3% суртма шакли ишланган. Чунончи, ЎзР ССВ нинг 07.10.1997 даги №481 буйруғи билан 3% фенсулгал суртмаси яллиғланишли гинекологик касалликларни (бачадон бўйни эрозияси, вульвит, кольпит, миоэнметрит, комплекс даволаш билан – аднексит ва сальпингоофорит) даволашда қўллашга рухсат берилган (ФСП 42 Уз – 0187-2007). Ҳозирда “Galenika” МЧЖ да 3% фенсулгал суртмасини ишлаб чиқариш йўлга қўйилган. Фенсулгал суртмасининг сўрилишини ёмонлиги (30% дан кам), уни гинекологик касалликларда қўллашда ноқулайликлар туғдирмоқда. Шу сабабли фенсулгал асосида вагинал шамчалар олиш ва уларни стандартлаш долзарб ва истиқболли вазифадир.

Шундан келиб чиққан ҳолда, фенсулгал шамчаларин олиш, сифат назорати, стандартлаш услубларини ишлаб чиқиш долзарб масаладир.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Мазкур диссертация иши яллиғланишга қарши маҳаллий хом ашёлар асосида тайёрланган вагинал шамчаларни яратиш, сифатини назорати, стандартлаш ва валидация қилиш бўйича бажарилган биринчи тугалланган илмий асардир.

Диссертация ишининг илмий ишлар режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация иши А. Султанов номидаги Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институтининг илмий ишлари режаси ва ЎЗР илм ва техника давлат қўмитасининг № ИД-8-5 “Гинекологик касалликларни даволашда фенсулгал суппозиториясини олиш технологиясини ишлаб чиқиш ва амалиётга татбиқ этиш” контракти асосида бажарилган.

Тадқиқот мақсади. Фенсулгални юмшоқ дори воситалари таркибида стандартлаш ва сифатини назорат қилиш. Олинган дори шакллариغا фармакопея кўрсаткичларини ўрганиш, меъёрий хужжатлар ишлаб чиқиш.

Тадқиқот вазифалари:

- фенсулгал субстанциясини хроматографик таҳлил усулларини такомиллаштириш, ўзгартириш ва умумлаштириш;
- фенсулгал вагинал шамчалари учун ишлаб чиқилган таҳлил услубларини валидация қилиш;
- тажрибаларда олинган фенсулгал вагинал шамчаларининг сифатини назорат қилиш ва стандартлаш;
- фенсулгал шамчаларнинг табиий усулда сақланиш муддатларини аниқлашда унинг фармакопея кўрсаткичларини ўрганиш;
- фенсулгал суртмасини таҳлил қилиш учун ишлаб чиқилган физик-кимёвий таҳлил усулларининг қайталанувчанлигини ўрганиш;
- in vitro ва in vivo таҳлилларида шамчалар таркибидан ажралиб чиқиш интенсивлигини ўрганиш;
- фенсулгал шамчаларининг фармакокинетик модели тузилишини аниқлаш;
- олинган дори шаклларининг махсус фаоллиги ва захарлилигини ўрганиш;
- фенсулгал шамчалари учун МХ (ВФС) тузиш ва уни тасдиқлаш учун ЎЗР ССВ ДВТТСНББ га тақдим қилиш;
- ишлаб чиқилган ЮССХ таҳлил усулини фенсулгал шамчалари ва 3% суртмалари МХ ўзгартириш сифатида таклиф қилиш;
- ишлаб чиқилган таҳлил усулларни Тошкент фармацевтика институти 5 босқич талабалари учун “Дори воситалари сифатини назорат қилишнинг замонавий усуллари” фани амалиётига киритиш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Изланишлар объекти сифатида фенсулгалнинг ишлаб чиқилган субстанциялари (ФС 42 Уз- 0185 - 2007). Шамчаларни олишда тиббиётда қўллашга рухсат берилган (Қайд қилиш гувоҳномаси N 98/591/2. ва Қайд қилиш гувоҳномаси N 98/591/4. ЎЗР ССВ нинг 23.12.1998 й даги № 591) ва МХ (ФС 42 Уз-0219-2003/ Жирова я основа для суппозиторийев/ и ФС 42 Уз-0220 -2003. Жирова я основа для суппозиторийев ПМ-10 ФС 42 Уз-0221 -2003. Жирова я основа для суппозиторийев ПС-30) талабларига жавоб берувчи ёғли асос ишлатилди. Изланишлар предмети

фенсулкали рационал дори шаклларида стандартлаш ва сифатини назорат қилиш ва уларни тиббиёт амалиётига тадбиқ қилинишидан иборат.

Тадқиқот усуллари. Илмий изланишларда замонавий физик-кимёвий таҳлил усулларида (ЮҚХ, ЮССХ, УФ-спектрофотометрия) фойдаланилган ҳолда *in vitro*, *in vivo* усулларида фармакокинетик таҳлиллар амалга оширилди ва клиникагача бўлган фармакологик изланишлар олиб борилди.

Стандартлаш усуллари ишлаб чиқиш препаратнинг бешта сериясида XI Давлат фармакопеяси ва TSt 42-01:2002 «Дори воситалари стандартлари. Асосий ҳолатлар» (Тошкент, 2002) тармоқ стандартлари асосида олиб борилди. Фенсулкали шамчалар таркибида стандартлаш ва сифатини назорат қилиш Agilent Technologies 8453 спектрофотометрида ва Agilent Technologies 1100 series изократик насосли ва спектрофотометрик детекторли ЮССХ да олиб борилди. Препаратларнинг микробиологик тозалигини ўрганиш ЎзР ССВ ДВТТСНББ микробиологлари билан ҳамкорликда XI ДФ талаблари ҳамда унга киритилган №1 ўзгаришлар асосида олиб борилди.

Тажрибалар натижаларини статистик қайта ишлаш Стьюдент критерийси ёрдамида ўртача натижанинг ишончилиқ чегараларини ҳисоблаш асосида олиб борилди. Микдорий таҳлилнинг ўртача натижалари асосида Фишер кўрсаткичларини солиштириш асосида бир ўзгарувчи дисперсион таҳлил олиб борилди. Ишлаб чиқилган таҳлил усуллари ва валидацияси сезгирлик даражаси, чизиклилиқ, аниқлиқ ва қайталанувчанлиқ кўрсаткичлари асосида амалга оширилди.

Препаратларнинг сақланиш муддатлари табиий шароитда сақлаш билан ўрганилди.

Фармакокинетик изланишлар натижаларини математик моделлаштириш *in vivo* тажрибаларида 2 камерали моделни инобатга олган ҳолда олиб борилди.

Клиникагача бўлган фармакологик изланишлар ДВТТСНҚББ ва Тошфарми фармакологлари иштирокида ўтказилди.

Химояга олиб чиқилаётган асосий ҳолатлар:

- фенсулкал субстанцияси ва вагинал шамчасининг сифат назорати ҳамда стандартизацияси бўйича самарали, модификацияланган УБ-спектрофотометрия ва хроматоспектрофотометрия усуллари ишланганлиги.
- Вагинал шамчалар таркибидаги фенсулкал сифатини назорат қилишнинг туташ хроматография (ЮССХ) усули шароитининг оптимизацияланганлиги;
- Фенсулкали микдорий таҳлил қилиш натижаларининг бир факторли дисперсион таҳлил натижалари;
- 3% фенсулкал суртмаси таркибидаги фенсулкали аниқлаш услубининг селективлиги ва қайталанувчанлигини ўрганиш натижалари;
- табиий сақланиш шароитида фенсулкал вагинал шамчаларининг фармакопея кўрсаткичларини ўрганиш натижалари;
- *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида шамчалар таркибидан фенсулкалнинг ажралиш динамикасини ўрганиш ва уларнинг ўзаро мутаносиблиги;

- *in vivo* тажрибаларида фармакокинетик кўрсаткичларни математик моделлаштириш натижалари;
- олинган дори препаратининг клиникагача бўлган фармакологик изланишлар натижалари.

Ишнинг илмий янгилиги:

- ЮССХ таҳлилини туташ қўллаш орқали фенсулгал вагинал шамчаларини стандартлашнинг яхлит методологик усули таклиф қилинган. Олиб борилган изланишлар МХ ни ишлаб чиқиш учун зарур бўлган чинлик ва сифатлиликнинг илмий асосланган кўрсаткичларини ишлаб чиқишга имкон яратди;
- фенсулгалнинг вагинал шамчалари таркибида сифатини назорат қилишнинг замонавий физик-кимёвий усуллардан фойдаланилган ҳолда янги таҳлил услубларини ишлаб чиқиш бўйича изланишлар олиб борилди;
- фенсулгалнинг шамча ва суртма таркибидаги чинлигини аниқлаш ва сифатини баҳолашнинг спектрал (УБ-) ва хроматографик кўрсаткичлари ишлаб чиқилди;
- *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида олиб борилган фармакокинетик изланишлар натижалари уларнинг ўзаро мослигини кўрсатди;
- яратилган дори препаратларининг оптимал сақланиш муддатлари ва уларни ишлатиш истиқболлари билан боғлиқ баъзи амалий саволларга жавоб олинди (МХ ишлаб чиқиш ва тасдиқлаш, клиник синовлар).

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Фенсулгал шамчаларининг таҳлил услублари чинлик, ёндош моддалар, миқдорий таҳлил каби кўрсаткичларни аниқлаш учун валидация қилинган ва умумлаштирилган.

Яратилган дори воситасининг сақланиш муддатлари ва уни қўллаш истиқболлари билан боғлиқ бўлган баъзи амалий саволларга (МХ ни ишлаб чиқиш ва тасдиқлаш, клиник синовлар) жавоб олинди.

Олиб борилган клиникагача ва клиник синовлар фенсулгални янги шамча дори шаклида гинекологик касалликларни (вульвит, кольпит ва бошқ). даволашга тавсия қилишга асос бўлди.

Тадқиқот натижаларнинг жорий қилиниши. Фармакология кўмитасининг *Suppositoria vaginalis Phensulkali* учун тасдиғи олинди ва ВФМ 42 Уз - 1292-2008 тасдиқланди, ҳамда уни яллиғланиш ва микробларга қарши восита сифатида тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат олинди.

Ишлаб чиқилган ЮССХ “Galenika” МЧЖ да ишлаб чиқарилувчи Фенсулгал суртмаси 3% препаратининг МХ га чинлиги, миқдорий таҳлили ва тозаллигини аниқлаш кўрсаткичи сифатида ўзгартириш шаклида киритишга таклиф қилинди.

Изланишлар натижалари Тошкент фармацевтика институти фармацевтик кимё кафедрасида “Дори воситалари сифатини назорат қилишнинг замонавий усуллари” фанидан ўқув жараёнига жорий қилинди.

Ишнинг апробацияси. Илмий-амалий изланишлар натижалари World Congress of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences (New Orleans 2004, Salvador

Bahia 2006, Beijing 2007, Turkey 2009); проф. Р.Л. Хазанович таваллудининг 100 йиллигига бағишланган «Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств на основе природного сырья» (Тошкент 2006) ва “Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации” (Тошкент, 2009) илмий анжуманларида, А.Султонов номли Ўзбекистон кимё ва фармацевтика илмий тадқиқот институтининг (баённома №42 20.12.2010) ва Тошкент фармацевтика институти (баённома №18 27.12.2010) илмий семинарларида муҳокама қилинган.

Натижаларнинг эълон қилинганлиги. Ишнинг асосий мазмуни 4 та илмий мақола, 5 та тезислар ва 1 ВФМ да акс этган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация 118 та саҳифадан иборат компьютер матнида баён этилган бўлиб, кириш, бир бобдан иборат адабиётлар шарҳи, изланишлар объекти ва предмети, 3 бобдан иборат ишланишлар натижалари, умумий хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Ишда 22 та жадвал, 13 та расм ва 116 та фойдаланилган адабиётлар рўйхати келтирилган.

Кириш қисмида ишнинг долзарблиги, илмий янгилиги ва амалий аҳамияти, ишнинг мақсади ва вазифалари, муҳокамаси, ҳимояга олиб чиқиладиган асосий ҳолатлар келтирилган.

Биринчи бобда стероид бўлмаган яллиғланишга қарши препаратларни қўллашнинг аҳамияти, альфа-кетокислоталар асосида янги яллиғланишга қарши биологик фаол моддаларни синтез қилиш ва стандартлаш ҳамда замонавий тиббиётда вагинал шамчаларнинг аҳамияти тўғрисидаги адабиётлар шарҳи келтирилган.

Иккинчи бобда фенсулгал субстанциясининг сифатини назорат қилиш, стандартлаш таҳлил усулларини яратиш, мавжудларини такомиллаштириш борасида олиб борилган изланишлар натижалари, ҳамда микдорий таҳлил услуби натижаларининг статистик қайта ишлаш ва уларнинг бир факторли дисперс таҳлили натижалари келтирилган.

Учинчи боб фенсулгал суртмаси ва шамчаларини стандартлаш, таҳлилнинг УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ услубларини ишлаб чиқишга бағишланган.

Тўртинчи бобда фенсулгал шамчаларининг фармакокинетик изланишлар натижалари, уларнинг мос келиш даражалари ва *in vivo* тажрибаларида олинган натижаларни математик моделлаштириш ҳисоб-китоблари, ҳамда клиникагача бўлган фармакологик изланишлар натижалари келтирилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Фенсулгал субстанцияси сифатини назорат қилишнинг янги усулларини ишлаб чиқиш ва мавжудларини такомиллаштириш

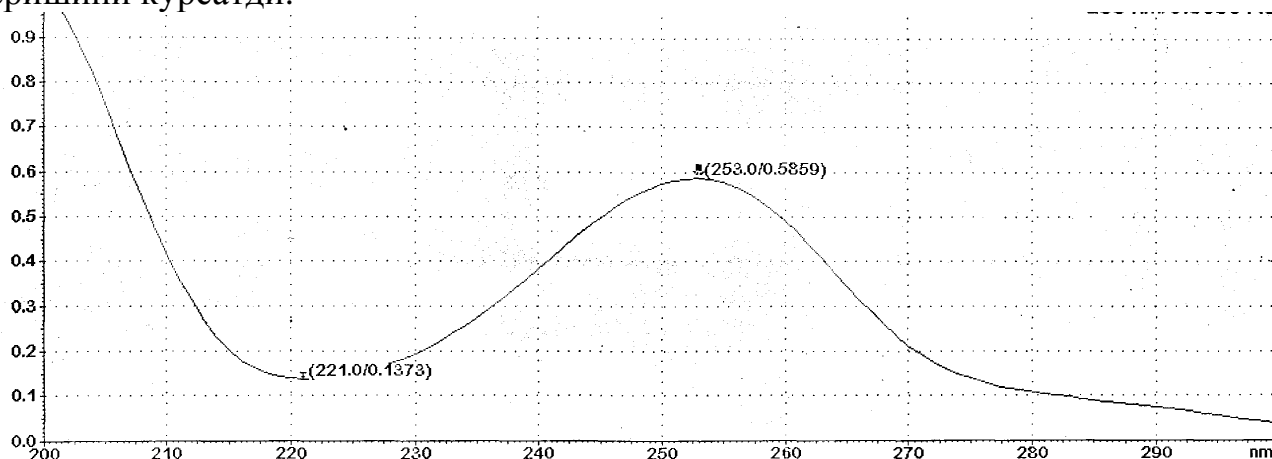
Фенсулгал субстанцияси сифатини назорат қилиш ва стандартлашни хроматография (ЮҚХ, ЮССХ) ва УБ-спектрофотометрия усулларида олиб борилди. Ишлаб чиқилган таҳлил услубларини валидациялаш сезгирлик,

чизиклилик, аниқлик, қайталанувчанлик, спецификлик кўрсаткичлари бўйича олиб борилди.

Фенсулкалини субстанция таркибида чинлигини аниқлаш „Silufol UV₂₅₄”(Чехия) пластинкаларида олиб борилди. Хроматографиялашда фенсулкалининг сувли эритмаси ишлатилди. Олинган тажриба натижаларига асосланиб фенсулкал чинлигини аниқлашнинг оптимал хроматографик шароитлари танланди: пластинка Silufol UV₂₅₄, кўзгалувчи фаза - хлороформ : 95% спирт : сув: аммиак (4:7:0,2:2), хроматографиялаш баландлиги – 10 см, аниқланувчи модда миқдори - 100 мкг, детектрлаш: 254 нм тўлқин узунликли УБ лампа остида.

Ишлаб чиқилган хроматография шароитларида фенсулкалининг Rf қиймати 0,66 ташкил қилиб, ушбу кўрсаткич стандарт намунага мос келди. Услубнинг сезгирлиги 1 мг/мл. такрорий олиб борилган таҳлилларда фойдаланилган хроматографик пластинкалардан (Силикагель КСК, "Сорбфил УФ" Россия) „Silufol UV₂₅₄”(Чехия ва Merck) да яхшироқ натижалар олинди.

Фенсулкал сувли эритмасининг УБ-спектрофотометрик тавсифларини 200 – 300 нм диапазонда ўрганиш унинг 252±2 нм тўлқин узунлигида максимум беришини кўрсатди.



1-Расм. Фенсулкалининг 0,001% эритмасининг УБ-спектри

Олиб борилган тажрибалар натижасида субстанция таркибидаги фенсулкалини аниқлашда унинг 0,0005% эритмаси оптимал эканлиги аниқланди.

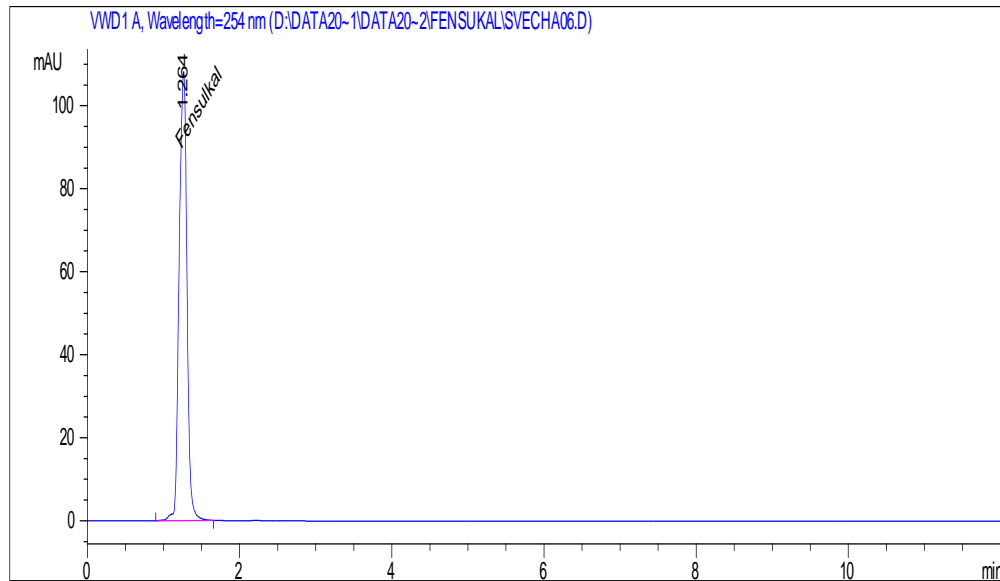
Фенсулкалининг хроматографик ва спектрофотометрик тавсифларини ўрганиш уни физик-кимёвий таҳлил усуллари ёрдамида миқдорий таҳлил усулларини яратишга олиб келди. Фенсулкалининг спектофотометрия, хромато-спектрофотометрия ва ЮССХ усулларида миқдорий таҳлил услублари ишлаб чиқилди.

Фенсулкалининг юқорида келтирилган чинлиги ва миқдорини аниқлаш таҳлил услублари унинг ЮҚХ ва спектрофотометрия услубларини бирлаштирган ҳолда янги миқдори услубини ишлаб чиқишга асос бўлди. Дастлаб текширилувчи ва стандарт намуна эритмалари хроматографик пластинкада хроматографияланди. Олинган модда доғлари ювиб олиниб, сув билан тозалаб, филтрланди. Олинган эритманинг оптик зичлиги аниқланди. Олинган натижалар ва уларнинг метрологик тавсифи 1-жадвалда келтирилган.

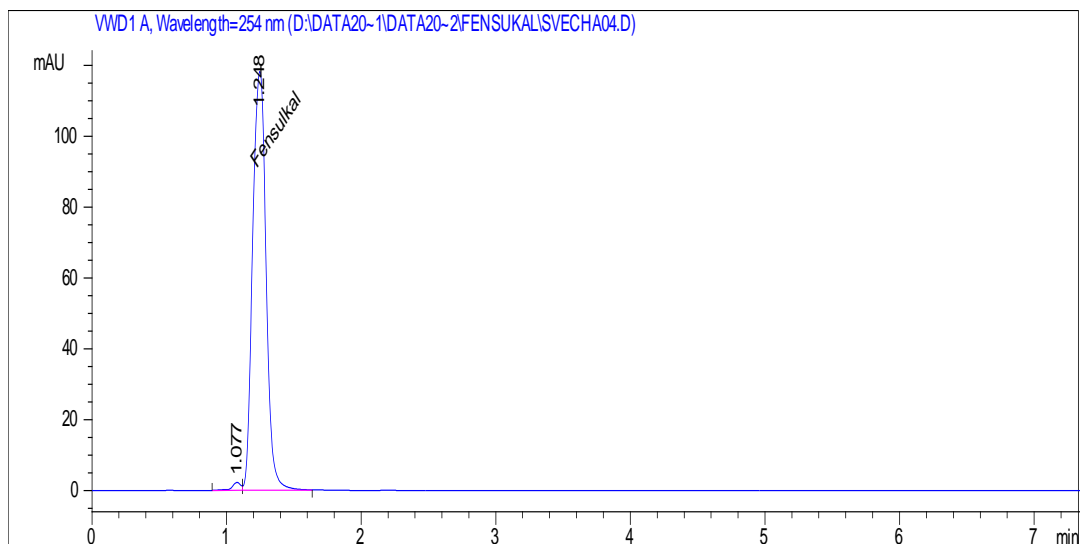
Фенсулгал субстанциясининг МХ ни таҳлил қилиш унга замонавий бир вақтда бир неча кўрсаткичларни (чинлик, тозалик, миқдорий таҳлил) аниқлашга имкон берувчи, қайталанувчи ҳамда уни мақбул дори шакллари таркибидан ҳам аниқлашга имкон берувчи ЮССХ таҳлил услубини ишлаб чиқиш лозимлигини кўрсатди.

Изланишларни олиб бориш учун фенсулгалнинг хроматографик хоссаларини ўрганиш мақсадида ЮССХ усулида бир неча кўзғалувчи ва кўзғалмас фазаларда тажрибалар олиб борилди.

Фенсулгалнинг хроматограммалари 2 ва 3 расмларда келтирилган.



2-Расм. Фенсулгал ишчи стандарт намунасининг хроматограммаси



3-Расм. Фенсулгал текширилувчи намунасининг хроматограммаси

Келтирилган хроматограммадан кўриниб турибдики фенсулгалнинг ушланиш вақти 1,2 мин ташкил қилиб, у гувоҳ модданинг ушланиш вақтигамрс келади.

Шундай қилиб, фенсулқал чинлиги ва миқдорини аниқлашнинг оптимал шароитлари куйидагича:

- аналитик колонка ўлчамлари 150x3,0 мм, 3.5 мкм ўлчамли Zorbax Eclipse XDB C18 сорбенти билан тўлдирилган.
- колонка ҳарорати – уй шароити;
- детектрлаш – 254 нм
- кўзгалувчи фаза: филтрланган ва газсизлантирилган метанол ва сув аралашмаси (25:75);
- инжектор ички ҳажми – 20 мкл;
- кўзгалувчи фаза тезлиги – 0,6 мл/мин.

Дори воситалари сифатини назорат қилиш таҳлил услубларига қўйиладиган халқаро талабларга кўра, уларни валидациялаш энг асосий кўрсаткичлардан биридир. Шу сабабли кейинги изланишларимиз ишлаб чиқилган УБ-спектрофотометрия, хроматоспектрофотометрия ва ЮССХ услубларини валидациялашга қаратилди. Хроматоспектрофотометрия усулининг ЮҚХ ва УБ-спектрофотометрия усуллариининг бирлашувидан ҳосил бўлишини инобатга олиб, унинг валидацияси аниқлик, қайталанувчанлик кўрсаткичлари бўйича олиб борилди. УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ усуллариининг валидациялари аниқлик, қайталанувчанлик, чизиқлилиқ, сезгирлик ва спецификлик кўрсаткичлари бўйича олиб борилди.

Аниқлик бир неча ўлчаш натижалари орасидаги ўзаро фарқланишни кўрсатиб, уни иккита параметр бўйича: қайталанувчанлик ва яқинлик кўрсаткичлари бўйича баҳоланди. Аниқликни ўрганиш натижалари 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

Фенсулқални миқдорий таҳлил натижалари
(n=5; P=95%; t (P;f) = 2,78)

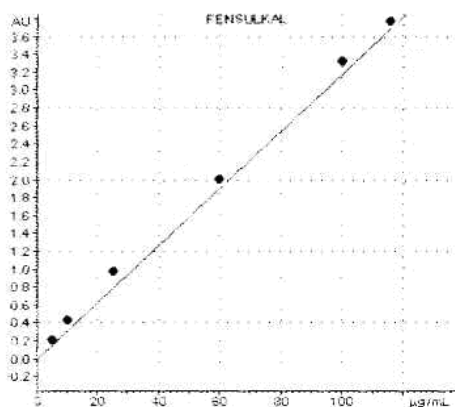
| Фенсулқал массаси, г | \bar{X} , % | S^2 | S | $\Delta \bar{X}$ | $\bar{\varepsilon}$, % |
|--------------------------|---------------|-------|-------|------------------|-------------------------|
| УБ-спектрофотометрия | 99,0 | 0,078 | 0,837 | 0,99 | 0,9 |
| Хроматоспектрофотометрия | 99,16 | 0,31 | 0,51 | 0,69 | 1,9 |
| ЮССХ | 99,08 | 0,42 | 0,64 | 0,8 | 1,5 |

Юқорида келтирилган жадвалдан кўриниб турибдики, ишлаб чиқилган услубларнинг ўртача нисбий хатоликлари талаб даражасида бўлиб, бу услубларнинг аниқлигини тасдиқлайди.

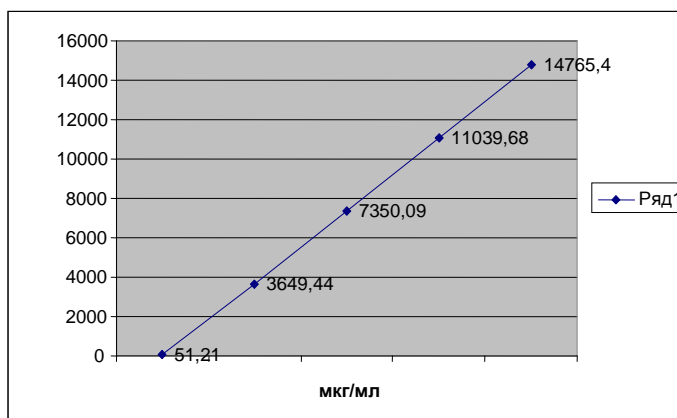
Ишлаб чиқилган таҳлил услубларининг тўғрилигини қўшиш усули билан текширилувчи намунанинг 7 аналитик концентрацияларида 3 мартадан қайта таҳлил олиб бориш билан аниқланди. Ишлаб чиқилган услубларда қайталанишнинг ўртача процентдаги натижаларини ҳисоблаб чиқилганда УБ-спектрофотометрия учун 99,6%, ЮССХ учун – 99,15% ни ташкил қилиб, бу ишлаб чиқилган таҳлил услубларининг қониқарли аниқликка эгаллигини тасдиқлайди.

Чизиқлилиқ аналитик асбобнинг модел эритмаларнинг таҳлилда келтирилганга нисбатан 25%-1000% оралиғидаги концентрациялари оралиғидаги жавобига нисбатан аниқланди. Олинган натижалар чизиқлилиқ УБ–спектрофотометрия услубида 2 мкг/мл дан 20 мкг/мл оралиғида, ЮССХ учун 0.001 мг/млдан 0.3 мг/мл оралиғида энг яхши кузатилади.

Calibration Curve;



а)



б)

4-расм. Фенсулгалнинг чизиқли графиги.

а) УБ-спектрофотометрия б) ЮССХ

Чизиқли регрессив чизманинг корреляция коэффиценти (r) $y=bx+a$ типидagi тенглама бўйича УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ учун мос ҳолда 0,9997 ва 0,9994 ни ташкил қилди.

Замонавий физик-кимёвий таҳлил услублари асосида фенсулгалнинг чинлиги ва миқдорини аниқлаш услублари уни шамчалар таркибида сифатини назорат қилиш ва биофармацевтик ҳамда фармакокинетик изланишларда қўллаш услубларини ишлаб чиқишда асос бўлиб хизмат қилди.

Фенсулгал миқдорини аниқлашнинг УБ-спектрофотометрия, хроматоспектрофотометрия ва ЮССХ таҳлил услубларида аниқлаш натижаларини бир ўзгарувчи дисперсион таҳлил қилинди. Таҳлил натижалари 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

Фенсулгал миқдорий таҳлил усуллариининг бир факторли дисперсион таҳлил таҳлили натижалари

| | Квадратлар суммаси | Эркинлик даражаси | Ўртача квадрат | $F_{\text{хисоб}} S^2 / S$ | $F_{\text{жадвал}} (0,05; 4; 10)$ |
|----------------|-----------------------|-------------------|----------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Таҳлиллар аро | $S_{\text{сп}}=0,468$ | $5-1=4$ | $S^2=0,3093$ | 0,73 | 3,99 |
| Таҳлил ичида | $S_{\text{ош}}=4,194$ | $15-5=10$ | $S=0,419$ | | |
| Умумий йиғинди | $S=4,386$ | $15-1=14$ | - | | |

Натижалар F нинг ҳисоблаб топиш қийматлари унинг жадвалдаги қийматлари билан солиштирилганда $F_{\text{хисобл.}} < F_{\text{жадвал}}$ ишлаб чиқилган таҳлил услубларининг ўзаро тенглигини кўрсатади. Хромато-спектрофотометрия

тахлил услубининг баъзи камчиликларини инобатга олган ҳолда фенсулкални шамчалар таркибида сифатини назорат қилиш УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ усулларида олиб бориш мақсадга мувофиқ.

Фенсулкални юмшоқ дори шаклларида сифатини назорат қилиш ва стандартлаш

Фенсулкал вагинал шамчалари технологлар билан ҳамкорликда олинди. Шамчалар дори моддаси ва шамча асосидан ташкил топган массани қўйиш йўли билан олинди. Мойловчи модда сифатида юмшоқ совун, глицерин ва этанолнинг 1:1:5 нисбатдаги аралашмасидан фойдаланилди. Тортиб олинган асос ҳажми 100 мл бўлган конуссимон колбага жойланиб, массанинг 2/3 қисми эриб кетгунга қадар 80-85⁰С ҳароратдаги сув ҳаммомида ушлаб турилди. Қолган қолдиқ колбани чайқатиш билан эритиб олинди. Тортиб олинган олдиндан яхшилаб майдаланган дори моддаси (майдалиги «энг кичик» даражасигача ГФ Х, с.857) яритилган асосга суспензия типиде киритилди. Аралашмани тўлиқ гомогенизация бўлгунга қадар чайқатиб турилди. Олинган аралашма билан қолип катакчалари 2,6 г дан тўлдирилди ва 20-30 дақиқага музлаткичга қўйилди. Қориштириш коэффиценти ҳисоблаш йўли билан топилди.

Янги ишлаб чиқилган дори шаклларини тиббиёт амалиётига татбиқ қилиш учун меъёрий хужжат ишлаб чиқишга зарур бўлган “Чинлик”, “Тозалик” ва “Миқдорий таҳлил” каби фармакопея кўрсаткичлари бўйича сифатини назорат қилиш ва стандартлаш лозим бўлди.

Шамчалардаги фенсулкалнинг сифат назорат учун уни шакл ҳосил қилувчидан экстракциялаб ажратиб олиш керак бўлади. Бунда эритувчини танлашда таъсир қилувчи ва шакл берувчи массанинг “Эрувчанлик” кўрсаткичини инобатга олинди. Фенсулкал фенилглиоксил кислотанинг калийли тузи бўлганлиги сабабли сувда яхши эрийди. Шакл ҳосил қилувчи асос эса липофил табиатли бўлганлиги сабабли эритувчи сифатида сувдан фойдаланиш мақсадга мувофиқ.

Шамчаларнинг сифатини назорат қилиш ишлаб чиқилган ЮССХ усулида олиб борилди. Муқобил усул сифатида УБ-спектрофотометрия усулидан фойдаланилди.

Фенсукалнинг УБ-спектрофотометрия усулида чинлиги текширилувчи ва стандарт намуналар нур ютиш спектрларидаги максимумларнинг ўзаро мос тушиши, миқдорий таҳлили эса оптик зичликларини солиштириш билан олиб борилди. Фенсулкални шамчалар таркибидаги чинлиги ва миқдорини ЮССХ усулида аниқлашда стандарт ва текширилувчи намуналар хроматограммаларидаги асосий чўққиларнинг ушланиш вақтлари ва майдон юзаларини ўзаро солиштириш билан олиб борилди.

Фенсулкал вагинал шамчаларининг миқдорий таҳлил натижалари 3-жадвалда келтирилган.

Фенсулгал миқдорини аниқлаш натижалари
(n=5; P=95%; t (P;f) = 2,78)

| Услуг | Шамчанинг ўртача тортими, г | \bar{X} | S^2 | S | $\Delta \bar{X}$ | $\bar{\varepsilon}, \%$ |
|----------------------|-----------------------------|-------------------|-----------|---------|------------------|-------------------------|
| | | Фенсулгал шамчаси | | | | |
| УБ-спектрофотометрия | 2,6058 | 0,0986 | 0,0000031 | 0,00079 | 0,0021 | 2,2 |
| ЮССХ | 2,5992 | 0,0983 | 0,0000054 | 0,001 | 0,0028 | 3,0 |

3-жадвалда келтирилган тажрибалар натижалари ишлаб чиқилган УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ таҳлил услубларининг ўртача нисбий хатоликлари бўйича четланишлар меъеридан ошмайди. Бу эса ишлаб чиқилган таҳлил услубларининг аниқлиги ва қайталанувчанлигини кўрсатади.

Фенсулгални шамчалар таркибадаги миқдорини аниқлашнинг кейинги валидация кўрсаткичи тўғрилик бўлди. Тўғрилиқни аниқлаш учун кўшимча кўшиш усули билан 3 хил концентрациялар оралиғида 9 та текширувлар олиб борилди. Услубнинг тўғрилигини баҳолаш аниқ миқдорда кўшилган таъсир қилувчи модданинг фоизлардаги кўсаткичини, стандарт четланиш, вариация коэффиценти (ВК) ва ўртача натижанинг ишончлилик интервалини ҳисоблаш билан олиб борилди (P=95%).

Шамчалар таркибадаги фенсулгални аниқлашнинг УБ-спектрофотометрия усулининг тўғрилигини ўрганиш натижалари

| Концентрация даражаси ва (%) намуна белгиси | Фенсулгал, мг | | Олинган натижа, % |
|---|---------------|-----------------|-------------------|
| | Тортим | Топилган миқдор | |
| W -70-1 | 6,99 | 7,02 | 100,57 |
| W -70-2 | 7,01 | 7,10 | 101,42 |
| W -70-3 | 7,32 | 7,41 | 101,28 |
| W -100-1 | 9,98 | 10,20 | 102,31 |
| W -100-2 | 10,1 | 10,18 | 100,80 |
| W -100-3 | 10,3 | 10,2 | 99,03 |
| W -130-1 | 12,9 | 12,80 | 99,77 |
| W -130-2 | 13,0 | 13,04 | 100,31 |
| W -130-3 | 13,1 | 13,1 | 100,39 |
| Статистик тавсифлар, % | | | Натижалар |
| Энг кичик кўрсаткич | | | 99,03 |
| Энг юқори кўрсаткич | | | 102,31 |
| Ўртача натижа | | | 100,65 |
| Стандарт чекланиш | | | 0,959 |
| Вариация коэффиценти (ВК) | | | 0,952 |
| Ишончлилик оралиғи (P=95%) | | | 100,65±0,74% |

Шамчалар таркибидаги фенсулкални ЮССХ усулида тўғрилигини ўрганиш натижалари

| Концентрация даражаси ва (%) намуна белгиси | Фенсулкал, мг | | Олинган натижа, % |
|---|---------------|-----------------|-------------------|
| | Тортим | Топилган миқдор | |
| W -70-1 | 7,010 | 7,02 | 99,3 |
| W -70-2 | 7,011 | 7,10 | 98,7 |
| W -70-3 | 7,020 | 7,41 | 99,8 |
| W -100-1 | 10,001 | 10,20 | 98,5 |
| W -100-2 | 10,110 | 10,18 | 99,3 |
| W -100-3 | 10,301 | 10,2 | 98,7 |
| W -130-1 | 12,899 | 12,80 | 99,1 |
| W -130-2 | 13,010 | 13,04 | 99,4 |
| W -130-3 | 13,012 | 13,1 | 99,1 |
| Статистик тавсифлар, % | | | Натижалар |
| Энг кичик кўрсаткич | | | 99,1 |
| Энг юқори кўрсаткич | | | 99,4 |
| Ўртача натижа | | | 99,1 |
| Стандарт чекланиш | | | 0,409 |
| Вариация коэффиценти (ВК) | | | 0,410 |
| Ишончлилиқ оалиғи (P=95%) | | | 99,1±0,38% |

4- ва 5-жадвалларда келтирилган натижалар ишлаб чиқилган таҳлил услубларининг тўғрилигини тасдиқлайди. Олинган натижаларнинг ўзаро яқинлиги ва уларнинг статистик қайта ишлаш натижаларида намоён бўлади.

Фенсулкал вагинал шамчаларининг сақланиш муддатларини табиий сақлаш шароитларида 3-5⁰С ҳароратда олиб борилди. Фенсулкал вагинал шамчаларининг барқарорлиги 36 ой давомида “Тасвирланиши”, “Чинлик”, “Ёт қўшимчалар”, “Тўлиқ деформация вақти” ва “Миқдорий таҳлил” кўрсаткичлари бўйича олиб борилди. Препаратнинг тасвирланиши унинг ташқи кўриниши, чинлиги, ёт моддалар ва миқдорий кўрсаткичини ЮССХ услубида, тўлиқ деформацияланиш вақти ичак перисталтикаини имитация қилувчи «Ergweka ST» (Германия) асбобида олиб борилди. Изланишлар кўрсатишича 36 ой давомида фенсулкал шамчаларида юқорида келтирилган кўрсаткичлар бўйича сезиларли ўзгаришлар қайд қилинмади. Шундан келиб чиққан ҳолда фенсулкал шамчаларининг сақланиш муддати 3 йил деб белгиланди.

Бугунги кунда фенсулкалнинг қуйидаги дори шакллари: 0,1 г таблетка, 0,5% ва 3% суртмалари тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат этилган.

Ҳозирги пайтда “Galenika” МЧЖ да фенсулкалнинг 3% суртмасини ишлаб чиқариш йўлга қўйилган.

Фенсулкал шамчалари учун ишлаб чиқилган таҳлил услубларининг 3% фенсулкал суртмалари учун яроқлилигини ўрганиш мақсадга мувофиқ деб топилди. 3% фенсулкал суртмаларининг сифатини назорат қилиш ишлаб

чиқилган УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ услубларида олиб борилди ва уларнинг натижалари б-жадвалда келтирилган.

б-жадвал

3% фенсулгал суртмасини УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ усулида миқдорини аниқлаш натижалари

| № | Фенсулгал 3% суртмаси тортими, г | Топилган миқдор, г | Метрологик тавсифи |
|-----------------------------|----------------------------------|--------------------|---|
| УБ-спектрофотометрия | | | |
| 1 | 3,5003 | 0,1018 | $X_{cp} = 0,1041$; $f=4$; $t(P;f)=2,78$; $S^2=0,30 \cdot 10^{-4}$; $S=0,0018$; $\Delta X_{cp} = 0,002$; $\varepsilon_{cp}=2,1 \%$ |
| 2 | 3,5010 | 0,1029 | |
| 3 | 3,5001 | 0,1043 | |
| 4 | 3,5002 | 0,1053 | |
| 5 | 3,5000 | 0,1064 | |
| ЮССХ | | | |
| 1 | 3,5021 | 0,1011 | $X_{cp} = 0,1038$; $f=4$; $t(P;f)=2,78$; $S^2=0,28 \cdot 10^{-4}$; $S=0,0016$; $\Delta X_{cp} = 0,0019$; $\varepsilon_{cp}=2,03\%$ |
| 2 | 3,5004 | 0,1032 | |
| 3 | 3,5009 | 0,1045 | |
| 4 | 3,5011 | 0,1050 | |
| 5 | 3,5020 | 0,1052 | |

Жадвалларда келтирилган натижалар фенсулгални турли дори шаклларида аниқлаш учун ишлаб чиқилган УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ таҳлил услубларининг аниқлиги ва қайталанувчанлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, таклиф қилинган ЮССХ таҳлил услуби етарли даражадаги сезгирлик билан миқдорий таҳлил билан бир вақтда препаратнинг чинлиги ва тозаллигини баҳолашга имкон берувчи универсал, экспресс таҳлил усулидир. Ишлаб чиқилган УБ-спектрофотометрия услуби эса фенсулгал шамчалари сифатини назорат қилишда алтернатив усул бўлиб хизмат қилади. Валидация натижалари ЮССХ ва УБ-спектрофотометрия услубларининг аниқлиги, чизиклилиги, спецификлиги ва қайталанувчанлигини кўрсатади. Шу сабабдан ушбу таҳлил услублари фенсулгал шамчаларининг меъёрий ҳужжатига киритилди. Шунингдек, ушбу таҳлил услублари фенулгал субстанцияси МХга ўзгартириш сифатида киритилиши мумкин.

In vitro ва in vivo изланишларида олиб борилган фенсулгал вагинал шамчаларининг фармакокинетик ва фармакологик изланишлари

In vitro модел тажрибаларида мувозанатли диализ усулида (Крувчинский) Erweka ST асбобида фенсулгалнинг шамчалар таркибидан ажралиш тезлиги ва унинг тўлиқлиги ўрганилди.

Шамчалардан фенсулгалнинг ажралишини Крувчинский асбобида қуйидаги шароитларда ўрганилди: диализ мухити - рН 7,0-7,2 буфер эритма; ярим ўтказувчи мембрана – С-100 маркали 20 см² целлофан пардаси. Натижада

фенсулалнинг диализатдаги максимал концентрацияси 65,1 мг-65,1 %. ташкил қилди

Мувозанатли диализ усули суртмалар таркибидан моддаларнинг ажралиб чиқишини ўрганишда энг яхши усул бўлиб, ушбу усулни шамчаларга нисбатан қўллашда организмнинг муҳитига яқин келувчи шароитларни яратишни талаб қилади.

Юқорида келтирилганларни инобатга олиб, ичак перисталтикасини имитация қилувчи «Egweka ST» асбобида қуйидаги шароитларда изланишлар олиб борилди: ярим ўтказувчи мембрана – олдиндан изотоник эритмада сақланган фенсулал шамчаси солиб қўйилган қуён тўғри ичаги бир қисми (ампула rectum); диализ муҳити – рН 7,0-7,2 бўлган буфер эритма. Изланишлар натижасида фенсулалнинг максимал концентрацияси 1 соатдан кейин 92.3%га етади.

Олиб борилган изланишлар натижалари *in vitro* усулида олиб боришда ажралиш кинетикаси натижаларига қўлланган усул катта таъсир кўрсатади. Дори моддасининг шамчалардан ажралиб чиқиши тезлигини баҳолашда биз томондан ичак перисталтикасини имитация қилувчи шамчаларнинг тўлиқ деформация вақтини аниқлашга мўлжалланган стандарт асбобдан фойдаланган ҳолда аниқлаш усули таклиф қилинди. Ушбу усул мазкур асбобнинг қўллаш доирасини кенгайтиради.

In vitro услуби сўрилиш механизмини чуқурроқ ўрганиш имконини беради. Лекин кўпчилик ҳолларда ушбу усулда олинган натижалар нотўғри натижалар бериши мумкин. Шу сабабли олинган натижаларни биологик моделларда тасдиқлаб олиш тавсия қилинади.

Юқорида келтирилганлардан келиб чиқиб фенсулални биологик суюқликлардан аниқлаш усуларини ишлаб чиқиш устида изланишлар олиб борилди. Ушбу таҳлилни бажаришда фенсулал билан контактда бўлмаган донорлар ва қуёнлар қонидан фойдаланилди. Фенсулалнинг таҳлили уни биологик намуна таркибидан экстракциялаб ажратиб олиш, хроматография усулида ажратиш ва миқдорини спектрофотометрия усулида аниқлашдан иборат. Экстрагент сифатида турли органик эритувчилардан фойдаланилди. Фенсулални биологик объектлар таркибидан ажратиб олиш ва миқдорини аниқлаш натижасида хлороформ энг яхши экстрагент сифатида танланди. Ишлаб чиқилган таҳлил услуби фенсулал шамчаларининг фармакокинетик изланишларида фойдаланилди.

Шамчалар таркибидан фенсулалнинг *in vivo* тажрибаларида ажралиб чиқиш кинетикаси ЎзР ФА Биокимё институти ҳодимлари билан ҳамкорлигида олиб борилди. Фенсулалнинг миқдори қуёнлар қон зардобидан аниқланди.

Фенсулал ажралишининг *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида олинган натижаларининг ўзаро корреляцион боғлиқлиги аниқланди ва у 0,8854 га тенглиги ҳисоблаб топилди.

Фармакокинетиканинг 2 камерали моделида олинган натижаларни математик моделлаштириш йўли билан фенсулал учун асосий кўрсаткичлари аниқланди.

**Қуёнлар кон зардобдаги фенсулқалнинг фармакокинетик
кўрсаткичлари**

| № | Аниқланувчи параметр | Фенсулқал |
|----|---|-----------|
| 1 | Ярим сўрилиш даври, $T_{0,5}$, мин | 78,170 |
| 2 | Ярим тарқалиш даври, $T_{0,5}$, мин | 504,03 |
| 3 | T_{max} даги зардобдаги максимал концентрация, мг/мл | 1,649 |
| 4 | Элиминация тезлиги доимийси K_{β} , $ч^{-1}$ | 0,0182 |
| 5 | Ярим чиқиш даври $T_{0,5}$, мин | 146,4 |
| 6 | Умумий тарқалиш ҳажми V , мл | 0,151 |
| 7 | Умумий клиренс Cl | 0,003 |
| 8 | Эгри чизик остидаги майдон «концентрация-вакт», AUC_{∞} | 1876328,5 |
| 9 | Қондаги препаратнинг энг юқори концентрацияга етиш вақти, с | 1 |
| 10 | Ўртача ушланиш вақти, MRT , с | 201,1 |
| 11 | Периферик камерадан марказийга ўтиш тезлик константаси. K_{21} , соат $^{-1}$ | 0,0132 |
| 12 | Марказий камерадан периферикка ўтиш тезлик константаси. K_{21} , соат $^{-1}$ | 0,005 |

Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, фенсулқалнинг қондаги максимал концентрацияси уни қўллашдан 1 соат ўтқач кузатилади ($p < 0,05$). Максимал концентрацияга эришгандан кейин фенсулқал 504.03 мин тезликда бошқа органлар ва тўқималарга тарқалади. Препаратнинг элиминацияси камроқ тезликда содир бўлади, K_{β} , $ч^{-1} = 0,0182$.

Шамчаларнинг намоён бўлиши мумкин бўлган захарли таъсирини баҳолаш мақсадида фенсулқалнинг марказий камерадан периферик ва аксинча ўтиш константалари ҳисоблаб топилди. Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики $K_{21} \gg K_{12}$, бу препаратни тўқималарда кумуляцияси йўқлигидан далолат беради.

Клиникагача бўлган фармакологик изланишларда препаратнинг специфик фаоллиги ва ўткир захарлилиги Тошкент фармацевтика институтининг фармакология, клиник фармация ва физиология кафедраси ходимлари билан ҳамкорликда олиб борилди. Препаратнинг специфик фаоллиги ва ўткир захарлилиги денгиз чўчкаларида олиб борилди. Препаратнинг специфик фаоллигини аниқлаш унинг экспериментал колпит, яъни тажрибавий вагинитга таъсирини ўрганишга асосланди. Олиб борилган тажрибаларда фенсулқал вагинал шамчаларининг вагинит ва бачадон бўйни эрозиясида кучли яллиғланишга ва микробларга қарши таъсири тасдиқланди. Ўткир захарликни ўрганиш натижалари фенсулқалнинг 100-300 мг/кг дозаларда ҳайвонларда ноўй таъсирларнинг юзага чиқмаслиги ва патологик ўзгаришлар кузатилмади. Тажриба ҳайвонларининг умумий ҳолатини таҳлил қилиш иккала гуруҳдаги ҳайвонларнинг массаларида фарқ кузатилмади. Барча ҳайвонларнинг иштаҳаси

яхши сақланди. Зеро, олинган натижалар фенсулгал вагинал шамчалари ва унинг 3% суртмаси кам захарли эканлигидан далолат беради.

ХУЛОСАЛАР

1. Фенсулгални субстанцияда ва шамчаларда стандартлаш учун сифат назорати ва хроматографик (ЮССХ) ҳамда спектрофотометрик таҳлилнинг, туташ унификациялаштирилган ягона тизими услуби ишлаб чиқилди ва валидацияланди.
2. Шамчалар таркибида фенсулгални сифатини назорат қилишда селектив усулни танлаш учун ишлаб чиқилган услублар (УБ-спектрофотометрия, хроматоспектрофотометрия, ЮССХ) нинг бир омилли дисперс таҳлили ўтказилди.
3. Шамча таркибида фенсулгални стандартлаш ва сифат назоратини баҳолашнинг асосий фармакопея кўрсаткичлари (чинлик, қариндош аралашмалар, тозалик ва миқдорий таҳлили) бўйича услублар ишлаб чиқилди. Ишланган дори шаклининг оптимал сақланиш муддати тажрибада асаоланди.
4. “Фенсулгал 3% суртмаси” таҳлилида ЮССХ услубининг қайтарувчанлиги ва селективлиги ўрганилди. Фенсулгалнинг ушбу дори тури учун меъёрий хужжатида “Чинлик”, “Тозалик” ва “Миқдорий таҳлил” кўрсаткичларини аниқлаш бўйича ўзгартиришлар ишлаб чиқилди.
5. Шамча таркибидан фенсулгални *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида ажратиб олиш динамикаси ўрганиб чиқилди. Уларнинг корреляция даражаси белгиланди ($r=0.85$).
6. Фармакокинетик тадқиқотларнинг *in vivo* тажрибаларида олинган натижаларини математик моделлаш ўтказилди. Фенсулгални ректал киритишда кумуляциянинг йўқлиги белгиланди.
7. Фенсулгал шамчасига Вақтинча фармакопея мақоласи ишлаб чиқилди ва тасдиқланди (ВФС 42 Уз – 1222-2008). Клиникагача ва клиник синовлар натижалари асосида ишлаб чиқилган фенсулгал шамчалари самарадор, кам захарли, яллиғланишга қарши ностероид препарат сифатида ЎЗР ССВ ДВТТСНҚ ББси Фармакологик кўмитаси томонидан тиббиётда қўллаш учун тавсия этилди.

ЧОП ЭТИЛГАН ИШЛАР

1. Тиллаева У.М., Азизов У.М. Разработка хроматоспектрофотометрического метода определения количественного содержания фенсулгала в суппозиториях// Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2005.-№4.- С.33-35
2. Тиллаева У.М., Азизов У.М. Study of phensulkal releasing velocity from suppositories with method *in vitro*// World congress of pharmaceutical sciences. 66 th congress of FIP.- Brazil. S. Bahia, 2006.- P.176

3. Тиллаева У.М., Азизов У.М. // Study on correlation between metronidazole discharge velocity from suppositories in experiments in vitro. World congress of pharmaceutical sciences. 67 th congress of FIP.- Beijing, 2007.- P.171
4. Тиллаева У.М., Азизов У.М. Quality control and standardization of vaginal suppository Phensulkal // World congress of pharmaceutical sciences. 67 th congress of FIP.- Beijing, 2007.- P.170
5. Тиллаева У.М., Азизов У.М. и др. Суппозитории: характеристика, оценка качества и перспективность развития в Республике Узбекистан// Фармацевтический вестник Узбекистана, 2007.- №2, С.8-14
6. Тиллаева У.М., Азизов У.М. Высокоэффективная жидкостная хроматография в контроле качества вагинальных суппозиториях «Фенсулгал»// Фармацевтический вестник Узбекистана, 2008.- №1, С.48-49
7. Тиллаева У.М., Азизов У.М. Валидация методики высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для контроля качества вагинальных суппозиториях «Фенсулгал»// Вестник Южно-Казахстанской академии, Республиканский научный журнал, 2009.- № 4 (45), С. 101-104
8. Тиллаева У.М., Азизов У.М. Use of high-performanse liquid chromatography in the analysis of suppositories fensulkal// World congress of pharmaceutical sciences. 69 th congress of FIP.- Istanbul, Turkey, 2009 - P.162
9. Тиллаева У.М., Азизов У.М. Разработка методики выделения и количественного определения фенсулкала из биологического объекта// Материал научно-практической конференции “Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации”, Ташкент, 2009. – С. 172
- 10.«Фенсулгал» суппозитории вагинальные Временная фармакопейная статья 42 Уз-1292-2008

Фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасига талабгор У.М. Тиллаеванинг 15.00.02-фармацевтик кимё ва фармакогнозия ихтисослиги бўйича “Фенсулгални юмшоқ дори турларида стандартлаш ва сифатини назорат қилиш” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч сўзлар: фенсулгал, α – кетокислоталар, сифат назорати, юмшоқ дори турлари, математик моделлаш.

Тадқиқот объектлари: фенсулгал субстанцияси, фенсулгал шамчаси, 3% фенсулгал суртмаси.

Ишнинг мақсади: Фенсулгални юмшоқ дори воситалари таркибида стандартлаш ва сифатини назорат қилиш. Олинган дори шаклларида меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқиш мақсадида фармакопея кўрсаткичларини ўрганиш. Олинган дори турларига МХ ни ишлаб чиқиш ва тасдиқлаш учун фармакопея кўрсаткичларини ўрганиш.

Тадқиқ услуби: хроматография, спектрофотометрия, 2-камерали математик моделлаш.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: ЮССХ таҳлил усулини қўллаб фенсулгал вагинал шамчаларини стандартлашнинг услубий ёндошуви таклиф қилинган. Олиб борилган изланишлар МХ ни ишлаб чиқиш учун зарур бўлган чинлик ва сифатлилиқнинг илмий асосланган кўрсаткичларини ишлаб чиқишга имкон яратди. Фенсулгал шамчаларининг таҳлил услублари “Чинлик”, “Ёндош моддалар” ва “Микдорий таҳлил” каби кўрсаткичларни аниқлаш учун валидация қилинган ва умумлаштирилган. Фармакокинетик тадқиқотларнинг *in vivo* тажрибаларида олинган натижаларини математик моделлаш ўтказилди. Фенсулгални киритишда кумуляциянинг йўқлиги белгиланди.

Натижаларнинг амалиётга татбиғи. Олинган натижалари асосида фармакология қўмитасининг тасдиғи олиниб, фенсулгал вагинал шамчалари учун ВФС 42 Уз - 1222-2008 тасдиқланди ҳамда уни яллиғланиш ва микробларга қарши восита сифатида тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат олинди. Ишлаб чиқилган ЮССХ “Galenika” МЧЖ да ишлаб чиқарилувчи Фенсулгал суртмаси 3% препратининг МХ га чинлиги, микдорий таҳлили ва тозалигини аниқлаш кўрсаткичи сифатида ўзгартириш шаклида киритишга таклиф қилинди. Изланишлар натижалари Тошкент фармацевтика институти фармацевтик кимё кафедрасида “Дори воситалари сифатини назорат қилишнинг замонавий усуллари” фанидан амалиётга тадбиқ қилинди.

Амалий аҳамияти: клиникагача ва клиник синов натижалари асосида янги “Фенсулгал шамчаси” ни самарадор, хавфсиз, яллиғланишга қарши дори воситалари сифатида Ватанимиз фармациясига тавсия этиш имконини берди.

Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: “Фенсулгал шамчаси”га ВФМ ишлаб чиқилди ва тасдиқланди. Ишлаб чиқилган ЮССХ услуги ”Фенсулгал суртмаси 3%”нинг меъёрий ҳужжатига “Чинлик”, “Тозалик” ва “Микдорий таҳлил” фармакопея сифат кўрсаткичлари бўйича ўзгаришлар киритиш учун таклиф қилинди. Тадқиқот натижалари Тошкент фармацевтика институти ўқув жараёнига тадбиқ этилди.

Қўллаш соҳаси: фармацевтика саноати ва тиббиёт.

РЕЗЮМЕ

диссертации Тиллаевой У.М на тему « Стандатизация и контроль качества фенсулкала в мягких лекарственных формах» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02-фармацевтическая химия и фармакогнозия

Ключевые слова: фенсулка, α – кетокислоты, контроль качества, мягкие лекарственные формы, математическое моделирование.

Объекты исследования: субстанции фенсулкала, «Суппозитории Фенсулгал», «Мазь фенсулгал 3%».

Цель работы: стандартизация и контроль качества фенсулкала в мягких лекарственных формах. Изучение фармакопейных показателей для разработки и утверждения НД на полученные лекарственные формы.

Методы исследования: тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, УФ-спектрофотометрия,

хроматоспектрофотометрия, математическое моделирование с учетом 2-х камерной модели.

Полученные результаты и их новизна: предложен единый методологический подход к стандартизации вагинальных суппозиториев фенсулкала путем сквозного использования метода ВЭЖХ. Проведенные исследования позволили установить научно-обоснованные критерии подлинности и доброкачественности, необходимые для разработки нормативной документации. Методики анализа вагинальных суппозиториев Фенсулгал валидированы и унифицированы с целью определения таких фармакопейных показателей, как «Подлинность», «Родственные соединения (чистота)» и «Количественное определение». Математическое моделирование фармакокинетических параметров с учетом 2-х камерной модели, полученных в опытах *in vivo*, показали отсутствие кумуляции фенсулкала в органах и тканях.

Практическая значимость: полученные экспериментальные доклинические и клинические данные позволили рекомендовать в отечественную фармацию новое лекарственное средство «Суппозитории Фенсулгал» в качестве эффективного, безопасного противовоспалительного лекарственного средства.

Степень внедрения и экономическая эффективность: разработана и утверждена ВФС на «Суппозитории Фенсулгал». Разработанная методика ВЭЖХ предложена для внесения изменений в нормативную документацию «Мазь Фенсулгал 3%» по определению фармакопейных показателей качества – «Подлинность», «Чистота» и «Количественное определение».

Результаты исследования внедрены в учебный процесс Ташкентского фармацевтического института.

Область применения: фармацевтическая промышленность и медицина.

Resume

Thesis of Tillaeva U.M. on the scientific degree competition of the Doctor of Philosophy, specialty 15.00.02 – Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy “Standardization and quality control of fensulkal in semisolid medicinal forms”

Key words: fensulkal, α -ketoacids, quality control, semisolid medicinal forms, mathematic modeling.

Subjects of the inquiry: fensulkal substance, “Fensulkal suppositories”, “Fensulkal 3% ointment”.

Aim of the inquiry: standardization and quality control of fensulkal in semisolid medicinal forms. Study of pharmacopoeial tests for elaboration and approval of normative documents for the medicinal forms obtained.

Methods of the inquiry: thin-layer chromatography, high-performance liquid chromatography, UV-spectrophotometry, chromato-spectrophotometry, mathematic modeling in respect of the two chambered model.

The results achieved and their novelty: the unified methodological approach to standardization of fensulkal vaginal suppositories with using of HPLC method was

offered. The carried out studies allowed to determine the scientifically based criteria for authenticity and purity required for development of normative documentation. Methods of analysis of Fensulkal suppositories were validated and unified with the aim of carrying out the pharmacopoeial tests such as “Identification”, “Related substances (purity)” and “Assay”. Mathematic modeling of pharmacokinetic parameters in respect of two chambered model obtained as a result of in vivo tests did not show any accumulation of fensulkal in organs.

Practical value: the obtained preclinical and clinical experimental results allowed to recommend “Fensulkal suppositories” as a new effective and safe anti-inflammatory drug for national pharmacy.

Degree of embed and economic effectivity: the temporary pharmacopoeial article for “Fensulkal suppositories” was elaborated and approved. The elaborated HPLC analytical procedure was offered for changing in the normative documentation for “Fensulkal 3% ointment” in the following pharmacopoeial tests: “Identification”, “Purity” and “Assay”.

Sphere of usage: pharmaceutical industry, medicine.