

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSC.27.06.2017.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ЗИЯМУХАМЕДОВА МУНОЖОТ МИРГИЯСОВНА

**ТУКЛИ-БАРГЛИ ХАНДЕЛИЯ АСОСИДА ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ
ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШНИНГ ТЕХНОЛОГИК
ЖИҲАТЛАРИ**

15.00.01- Дори технологияси

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент -2018

Фан доктори диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the abstract of doctoral dissertation (DSc)

Зиямухамедова Муножот Миргиясовна

Тукли-баргли ханделия асосида яллиғланишга қарши дори
воситаларини ишлаб чиқаришнинг технологик жиҳатлари 3

Зиямухамедова Муножот Миргиясовна

Технологические аспекты разработки лекарственных средств
противовоспалительного действия на основе ханделии
волосолистной..... 29

Ziyamukhamedova Munojot Mirgiyasovna

Technological aspects of the development of medicinal forms
based on Handelia trihophylla with anti-inflammatory action..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 59

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSC.27.06.2017.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ЗИЯМУХАМЕДОВА МУНОЖОТ МИРГИЯСОВНА

**ТУКЛИ-БАРГЛИ ХАНДЕЛИЯ АСОСИДА ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ
ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШНИНГ ТЕХНОЛОГИК
ЖИҲАТЛАРИ**

15.00.01- Дори технологияси

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент -2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.DSc/Fag8 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.pharmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Назарова Зарифа Алимджановна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Маматханов Ахматхон Умарханович
техника фанлари доктори, профессор

Юнусова Халида Маннановна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Худойбердиев Маъруф Обидович
техника фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

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

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017. Fag.32.01 рақамли Илмий кенгашининг 2018 йил «___» _____соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

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

И.И.Алимджанов

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

Р.Т.Туляганов

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

С.Н.Аминов

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда доривор ўсимликлардан фойдаланиб даволаш усуллари катта эътибор қаратилмоқда. Бугунги кунда дунёда қарийб 40% фармацевтик маҳсулотлар доривор ўсимликлардан ишлаб чиқарилмоқда. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (БЖССТ) экспертларининг баҳолари бўйича яқин 10 йилда фитопрепаратларнинг улуши дори воситаларини истеъмол қилишнинг умумий ҳажмига нисбатан 60%ни ташкил қилади.

Ҳозирда жаҳон миқёсида тери ва шиллиқ пардаларнинг инфекцион-яллиғланиши кўп учрайдиган клиник синдром ҳисобланади. Айниқса, сурункали дерматозларни кечишида асорат қолдирувчи пиодермиялар тери касалликлари ичида 30-40%ни ташкил этади. Кўпинча йирингли шамоллаш жараёнлари стафилококк ва стрептококклар таъсирида кечади. Бактерияларга қарши таъсирга эга бўлган антибиотиклар ва синтетик кимё терапевтик воситаларнинг сиртга кўп қўлланилиши, кўпчилик организмда нојўя аллергик реакцияларни пайдо бўлишига сабаб бўлади. Шунинг учун тери ва шиллиқ пардаларнинг касалликларини даволашда ўсимлик хом ашёлари асосида яллиғланишга қарши замонавий дори воситаларини яратиш зарур. Фармацевтика саноатини ривожлантиришнинг асосий йўналиши - бу чет элдан олиб кирилаётган дори препаратларини улушини камайтириш ва маҳаллий фармацевтика маҳсулотларининг ишлаб чиқариш ҳажмларини кўпайтириш, рақобатбардошликни таъминлаш чора-тадбирлари алоҳида аҳамиятга эга. Чет эл дориларини ўрнини босиш сиёсати жараёни фақатгина иқтисодий, технологик эмас, балки қатор социал муаммоларни ва миллий хавфсизликни таъминлашда муҳим.

Мамлакатимиз соғлиқни сақлаш тизимида амалга оширилаётган ислохатлар жараёнида фармацевтика саноатини ривожлантириш, аҳоли ва даволаш муассасаларини сифатли, хавфсиз ва арзон дори-дармон воситалари билан таъминлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4 йўналишида фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, самарали дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлашни яхшилаш юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада «Зомин-фарм», «Паркент-фарм», «Сирдарё-фарм», «Косонсой-фарм», «Бўстонлик-фарм», «Нукус-фарм» каби эркин иқтисодий ишлаб чиқариш зоналарининг ташкил этилиши, ушбу соҳани ривожлантиришнинг устивор йўналишлари сифатида ўз ифодасини топган.¹ Бу масалаларни бажаришда маҳаллий хом-ашё ресурсларидан янги, юқори таъсирли дори воситаларини яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 апрелдаги ПҚ-2911 сон «Республикада фармацевтика саноатини жадал ривожлантириш

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони //»Халқ сўзи», 2017 йил 8 февраль

учун кулай шароитларни яратиш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори, 2018 йил 23 январдаги ПҚ–3489 сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи. Доривор ўсимлик хом ашёлари асосида дори препаратларини яратиш бўйича илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, State Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology, Nankai University (Хитой), Institute of Pharmaceutical Science (Ҳиндистон), Mazandaran University of Medical Sciences (Эрон), Université Cheikh-Anta-Diop (UCAD) (Сенегал), Universidade Federal de Ouro Preto (Бразилия), Engineering Center of State Ministry of Education for Standardization of Chinese Medicine Processing (Хитой), Huazhong University of Science and Technology (Китай), Universitäts-Hautklinik Freiburg, Nimra College of Pharmacy (Ҳиндистон), Sri Sai College of Pharmacy (Ҳиндистон), SASTRA University (Ҳиндистон). Волгоград давлат тиббиёт университети» Россия соғлиқни сақлаш вазирлиги, Пятигорск давлат фармацевтика академияси, Харьков миллий тиббиёт университети, Кубанск тиббиёт академияси (Россия Федерацияси), Тошкент фармацевтика институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Доривор ўсимлик хом ашёлари асосида дори шакллари яратиш, тиббиёт амалиётида қўллаш учун биологик самарадорлигини оширишга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: яралар битиш жараёнини тезлатувчи куркума илдизпояси спиртли экстрактидан куркумин олинган (VNS Group of Institutions, India); таркибида рицинол кислотасини сақловчи плюроник лецитин органогелини сифат ва миқдорий таҳлил усуллари ишлаб чиқилган (University of Toledo, USA); ўроқсимон ўткир қайикли ўсимликдан олинган флавоноидлар йиғиндисини сақловчи суртманинг технологияси ишлаб чиқилган (Huazhong University of Science and Technology, China); атопик дерматитни даволаш учун *Hypericum perforatum* L, ўсимлиги экстракти асосида гель технологияси яратилган (Universitäts-Hautklinik Freiburg, Germany); суртмаларнинг реологик хоссалари аниқланган (Бошқористон давлат тиббиёт университети, Россия Федерацияси); оғиз бўшлиғи касалликларини даволаш, олдини олиш учун фитопрепаратлар ва гидроколлоидлар асосида гелларнинг структура-механик хоссалари илмий асосланган (Фармацевтика миллий институти, Украина).

Дунёда яллиғланиш касалликларини даволаш бўйича бир қатор устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан: таркибида табиий хом ашёлар фитокомплексларини сақловчи аппликацион пардалар, геллар ва

трансдермал системаларни яратиш; суртмаларнинг биофармацевтик хусусиятларини такомиллаштириш, сифат меъёрларини белгилаш; структура-механик хоссаларини дори модданинг концентрациясига, тайёрлаш технологиясига боғлиқлигини қиёсий аниқлаш ҳамда клиник олди фармакологик изланишларни «in vitro» ва «in vivo» усулларда ўтказиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ўзбекистонлик олимлар Х.Х.Халматов, Х.У.Алиев, Ф.Ф.Урманова, Р.Т.Сафаров томонидан тукли-баргли ханделия асосидаги дори турларини ишлаб чиқиш бўйича амалга оширилган тадқиқотларнинг илмий ва амалий аҳамиятини алоҳида қайд этиб ўтиш лозим. Тошкент фармацевтика институти олимлари Х.Х.Халматов ва Ф.Ф.Урмановалар томонидан ўтказилган кўп томонлама текширувлар тукли-баргли ханделиянинг яллиғланишга қарши ва спазмолитик фаоллигини кўрсатди ва уларнинг тавсиясига асосан Ўзбекистон Республикаси ССВ қошидаги «Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш» Бош бошқармаси томонидан мазкур ўсимликни тиббиётда қўллашга рухсат берилган. Р.Т.Сафаров томонидан пародонтитнинг тажриба моделида тукли-баргли ханделиянинг даволовчи самараси ўрганилган ва тасдиқланган, тукли-баргли ханделия дамламаси иммунитетнинг хужайравий бўғини кўрсаткичлари, лейкоцитларнинг функционал фаоллиги, организмнинг милк антигени ва оғиз бўшлиғининг аутологик ювиндисига нисбатан сенсibiliзациясига самарали таъсири аниқланган.

Юқори терапевтик фаолликка ва кучсиз қўшимча таъсирга эга ўсимликлардан олинган яллиғланишга қарши дори воситаларини ишлаб чиқиш ўта долзарб масала ҳисобланади.

Ҳозирги пайтда ўсимликлардан олинадиган дори воситалари машҳур бўлиб бормоқда. Н.В.Никитина, С.Н.Степанюк, С.С.Камаева, Г.Ю. Меркурьева, Л.П.Лежнева, М.А.Барсегян, С.И.Степанова, В.А.Лиходед, Е.А. Грибарская, Е.В.Пантюхина, Н.В.Пятигорская, А.Т.Ногаева, А.Б.Мазлоев Г.И.Калинкина, Б.Б.Сысыев, R.Chiesa, M.Addy, A.Rizzo томонидан ўтказилган тадқиқотлар натижасида фитопрепаратларни сақловчи янги самарали дерматологик суртмалар олинган.

Замонавий тиш пасталарининг фармакологик хусусиятлари, уларнинг оғиз бўшлиғидаги яллиғланиш жараёнларига таъсирини ўрганиш (А.Б.Мазлоев), антисептик тиш пастасининг оғиз бўшлиғи микрофлораси ҳолатига таъсири (Д.Т.Мусаева ва бошқ.), пародонт касалликларини даволашда антибактериал воситалар самарадорлигини баҳолаш (С.И.Гажва) бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Россия Федерациясининг М.А.Джавахан, М.М.Миронова, Е.В.Ковалева А.В.Давидова, В.А.Лиходед каби юмшоқ дори турлари технологиясида замонавий асос ҳосил қилувчи моддалар, хусусан анъанавий ион эмульгаторлар ёки уларнинг аралашмалари: цетостеарилспирт, глицерил моностеарат, полисорбатлар (твинлар) ва бошқа ПАВ қўллаш билан сув/ёғ ва ёғ/сув туридаги эмульсияларни ўрганиш билан шуғулланувчи тадқиқотчиларнинг илмий изланишлари муҳим аҳамиятга эга.

Ушбу диссертация ишида илк бор, тукли-баргли ханделия гулининг биологик фаол моддалари асосида яллиғланишга қарши дори препаратларининг таркиб ва технологияси яратилган, уларнинг физик-кимёвий, технологик, биофармацевтик, фармакологик хоссалари ўрганилган ва тиббиёт амалиётида қўлланишининг илмий асослари ёритиб берилган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ «Дори турлари технологиясини яратиш ва такомиллаштириш ҳамда уларнинг сифат ва биофармацевтик кўрсаткичларини ўрганиш» мавзусидаги амалий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади маҳаллий ўсимлик хом ашёси асосида яратилган, яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган тукли-баргли ханделия суюқ экстракти асосида гель, суртма ва паста дори турлари таркибини ишлаб чиқиш ва технологиясини яратишдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

тукли-баргли ханделия суюқ экстракти асосида яллиғланишга қарши аппликацион дори турлари гель, суртма ва пасталарни оптимал таркиби ва мўътадил технологияларини танлаш бўйича тадқиқотлар ўтказиш, тажрибаларда математик режалаштириш усулларида фойдаланиш;

меъёрий ҳужжатлар талаблари бўйича ишлаб чиқилган дори препаратларининг сифатини баҳолаш;

яратилган аппликацион дори турларининг структура-механик хоссаларини аниқлаш ҳамда уларнинг структура-механик хоссаларини турли омилларга боғлиқлигини ўрганиш;

ишлаб чиқилган дори турларидаги асосий таъсир этувчи моддалар миқдорини аниқлаш;

ишлаб чиқилган яллиғланишга қарши дори препаратларни биофармацевтик нуқтаи назардан *in vitro* тажрибаларида баҳолаш, биологик фаоллигини ва хавфсизлигини аниқлаш;

ишлаб чиқилган яллиғланишга қарши таъсирга эга дори турларининг сақлаш давомида турғунлигини ўрганиш ва яроқлилик муддатини белгилаш;

олинган натижалар асосида тегишли меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқиш ҳамда Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат Маркази» ДУКга тасдиқлаш учун топшириш ва тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат олиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида стоматология амалиётида пародонтитни, ҳуснбузар билан касалланган беморларда комплекс даволашлар, пиодермия, иккиламчи инфекция асоратларини даволашларда яллиғланишга қарши ва тортиб сўриб олувчи восита сифатида тукли-баргли ханделия суюқ экстракти олинган.

Тадқиқотнинг предмети тукли-баргли ханделиянинг суюқ экстракти асосида ишлаб чиқилган дори турлари (гель, суртма ва паста)нинг оптимал

таркиби ва рационал технологиясини танлаб олиш, сифатини баҳолаш, уларнинг технологик ва структура-механик хоссаларини аниқлаш, биофармацевтик ва фармакологик изланишлар олиб бориш, тегишли меъёрий ҳужжатларни тайёрлаш ва тиббиёт амалиётига жорий этиш бўйича тавсия этиш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда технологик, физик-кимёвий, фармакологик усуллар ва замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилди. Ишлаб чиқилган дори препаратларининг сифатини баҳолаш XI ДФда келтирилган «Экстрактлар», «Суртмалар» умумий фармакопеея мақолалари талабларига мос равишда амалга оширилган, ҳамда сифат ва миқдорий таҳлил усулларида спектрофотометрия HACH DR/4000U, (Германия), юқори самарали суюқлик хроматография Beckman System Gold (АҚШ газохроматомасс – спектрофотометрия GC-MS/HP 6990/5973 «Hewlett-Packard», (АҚШ) ишлатилган, моддалар чинлигини аниқлаш бўйича Willey-275.1. библиотекаси программасидаги маълумотлардан фойдаланилган. Таклиф этилаётган препаратларнинг специфик фаоллиги ва безарарлигини аниқлаш бўйича фармакологик текширувлар «Фармакология, физиология ва клиник фармация» кафедрасида махсус фармакологик тест усуллари ёрдамида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор тукли-баргли ханделия суюқ экстракти асосида олинган аппликацион дори турлари гель, суртма ва пасталарнинг таркиби аниқланган ва уларнинг тайёрлаш технологияси ишлаб чиқилган;

юмшоқ дори турлари (гель, суртма, паста)нинг структура-механик хоссалари: пластиклиги, структура – қовушқоқлиги ва механик таъсирлар натижасида дисперс системаларнинг суюлишга мойиллиги аниқланган ҳамда ушбу кўрсаткичлар юмшоқ дори турларини ишлаб чиқиш ва сақлашдаги сифатни баҳоловчи асосий назорат кўрсаткичлари эканлиги исботланган;

таркибида тукли-баргли ханделия суюқ экстракти сақловчи дори препаратларининг специфик фаоллиги ва безарарлиги аниқланган.

тукли-баргли ханделия суюқ экстракти, ханделия гели, ханделия суртмаси ва мураккаб таркибли стоматологик паста дори препаратлари учун сифат ва миқдорий кўрсаткичларни турғунлигини таъминловчи сақланиш шароитлари ва яроқлилиқ муддатлари аниқланган;

дори турларининг биофармацевтик хоссалари «in vitro» ва «in vivo» тажрибаларида исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

илмий тадқиқотлар натижасида ялғизланишга қарши таъсирга эга тукли-баргли ханделия суюқ экстракти ва ханделия суртмаси учун меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган.

«Torimed Pharm» МЧЖда тукли-баргли ханделия суюқ экстракти, ханделия суртмаси ва ханделия гелини олиш технологиялари апробациядан ўтказилган.

Тукли-баргли ханделия суюқ экстракти, ханделия суртмаси ва ханделия гелига тажриба саноат ишлаб-чиқариш регламентлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда олинган натижалар замонавий математик статистик таҳлил усулда ва физик-кимёвий, технологик, биофармацевтик, структура-механик, фармакологик текширувлар асосида тасдиқланган. Ўтказилган тадқиқотлар тажриба саноат ишлаб чиқариш жараёнида апробациядан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларини илмий аҳамияти оригинал дори воситаларининг терапевтик самарадорлиги бўйича хорижий аналогларидан кам бўлмаган, маҳаллий хом ашёлар асосида яратилган, иқтисодий жиҳатдан улардан устун бўлган дори воситаларини ишлаб чиқариш имкониятини яратилиши билан изоҳланади. Ўтказилган тадқиқотлар натижасида биринчи марта оригинал дори препаратлари тукли-баргли ханделия суюқ экстракти асосида гель, суртма ва паста дори турлари таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди. Дори препаратларининг таркибини танлаш ва технологияларини ишлаб чиқишда тажрибани математик режалаштириш усулидан фойдаланилган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган маълумотлар асосида тукли-баргли ханделия суюқ экстракти, ханделия суртмаси ва ханделия гели дори препаратлари яллиғланишга қарши самарали дори воситалари сифатида тиббиёт амалиётига тавсия қилиниб, таклиф этилаётган дори воситалари саноатда ишлаб чиқаришга татбиқ этилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Оригинал дори препаратларининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Тукли-баргли ханделия суюқ экстракти» ва «Ханделия» суртмаси учун меъёрий ҳужжатлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш бош бошқармасининг қарори билан тасдиқланган (ФМ 42 Уз-0922-2017; ФМ 42 Уз-0215-2017). Натижада олинган дори воситалари стоматологик ва яллиғланишга қарши дерматологик касалликларини самарали даволаш имконини берган;

«Тукли-баргли ханделия суюқ экстракти» ва «Ханделия» суртмаси Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш бош бошқармасида рўйхатга олинган (гувоҳнома, №003-06, 2006 й.; №07-11, 2011 й.). Мазкур меъёрий ҳужжатнинг тасдиқланиши маҳаллий хомашё асосида яратилган, иқтисодий жиҳатдан самарадор бўлган дори воситаларини ишлаб чиқариш имконини беради;

«Тукли-баргли ханделия суюқ экстракти», «Ханделия» суртмаси ва «Ханделия» гели дори препаратлари учун тажриба саноат ишлаб чиқариш регламенти ўрнатилган тартибда тасдиқланган (тасдиқланган сана: 15.12.2016 й.; 29.12.2016 й.; 29.07.2017 й.). Ушбу меъёрий ҳужжатнинг ишлаб чиқилиши стоматологик ва дерматологик яллиғланишга қарши дори воситаларини ишлаб чиқишнинг норматив асосини яратишга хизмат қилган;

«Тукли-баргли ханделия суюқ экстракти» (буйруқ, №440 16.10.2006 й.) ва «Ханделия» суртмаси (буйруқ, №313 19.11.2011 й.) Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тиббиёт амалиётида кенг қўллашга рухсат берилганлиги учун уларни «Torimed Pharm» МЧЖ базасида серияли ишлаб

чиқариш йўлга қўйилган. Натижада тукли-баргли ханделия суюқ экстракти ва ханделия суртмасининг тайёрлаш технологиялари ўзлаштирилиб, дори препаратларини ишлаб чиқариш импортни қисқартириш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан, 6 та халқаро ва 9 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 27 та илмий иш, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола (8 та республика ва 3 та хорижий журналларда) чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 189 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Яллиғланишга қарши таъсирга эга доривор ўсимлик хом-ашёсидан тайёрланган препаратлар: замонавий ҳолат ва уларни қўллаш»** деб номланувчи биринчи бобида адабиётлар шарҳи, яллиғланиш характериға эга касалликларни даволашда доривор ўсимлик хом ашёсининг аҳамияти баён этилган. Стоматологик касалликларни даволашнинг замонавий ҳолати, стоматология амалиёти учун кўзда тутилган дори турлари: суюқ экстракт, юмшоқ дори турларининг умумий тавсифи ёритилган. Юмшоқ дори турларини структура-механик синовдан ўтказишнинг айрим назарий жиҳатлари келтирилган.

Диссертациянинг **«Тукли-баргли ханделия гуллари асосида ханделиянинг суюқ экстракти таркиби ва технологиясини танлаш»** деб номланган иккинчи бобида тукли-баргли ханделия гули асосида суюқ экстракт таркиби ва уни олиш технологияси, сифатини баҳолаш, физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш ҳамда яроқлилиқ муддати ва сақлаш шароитларини белгилашга бағишланган изланишларнинг натижалари келтирилган. Тукли-баргли ханделия суюқ экстрактини олиш жараёни биринчи тартибли лотин параллелепипеди асосида тўрт омилик носимметрик касрли режа усулида оптималлаштирилди. Ўтказилган тадқиқотлар натижасида экстракциянинг оптимал тартиби танлаб олинди.

Ушбу ҳолатда тукли-баргли ханделиянинг суюқ экстракти ВНИИФ (1-усули)да 1:1 нисбатда олинди, экстрагирлаш учун майдалик даражаси – 3 мм бўлган хом ашё, экстрагент сифатида 96%ли этил спиртидан фойдаланилди. Атроф-муҳит хароратининг кўтарилиши билан, табиий, экстрагирлаш жараёни интенсив кечади (бунда ўртача йиллик харорат ҳисобга олинган). Олинган суюқ экстракт сифатига экстрагирлаш усули ва вақти сезиларли таъсир кўрсатади, экстрактни ажратиш вақтини ошиши билан биологик фаол моддаларни чиқиши ортади. Шундай қилиб, тажрибани математик режалаштириш асосида тукли-баргли ханделия гулларида экстрагирлашнинг оптимал тартиби танланди.

Туклибаргли ханделия суюқ экстрактини сифатини баҳолаш «Экстрактлар» умумий фармакопея мақоласи (ХІ ДФ, нашр 2) ва тегишли МХ талабалари асосида олиб борилди. Олиб борилган изланишлар натижалари 1-жадвалда келтирилган бўлиб, улар туклибаргли ханделия суюқ экстрактини сифат кўрсаткичларини белгилашга асос бўлди.

1-жадвал

Тукли-баргли ханделия суюқ экстрактининг сифат кўрсаткичини аниқлаш натижалари

Сифат кўрсаткичлари	Меъёри	Изланиш натижалари
Ташқи кўриниши	кўнғир рангли, ўзига хос ҳидли, аччиқ, куйдирувчи мазали	мос
Чинлиги	азулен қатор сесквитерпен бирикмалар, флавоноидлар.	мос
Қуруқ қолдиқ, %	3,0 дан кам эмас	мос
Зичлик, кг/м ³	$0,81 \cdot 10^3 - 0,83 \cdot 10^3$	мос
Оғир металллар, %	0,01 дан кўп эмас	мос
Микробиологик тозалиги	1 мл препаратда аэроб бактерияларнинг умумий миқдори 10^4 , замбуруғларнинг умумий миқдори $2 \cdot 10^2$ дан, энтеробактериялар ва бошқа грамманфий бактериялар, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichiacoliva</i> 10 мл препаратда <i>Salmonella</i> бўлмаслиги керак	мос
Номинал хажм, мл	23,75-26,25	мос
Миқдорий таҳлил, %	эфир мойлари 0,15% дан кам эмас	0,2289
	флавоноидлар йиғиндиси миқдори рутин бўйича 0,29% дан кам эмас	0,3141

1-жадвалдан кўриниб турибдики, қуруқ қолдиқ миқдори - 3% дан кам эмас, зичлик $0,81 \cdot 10^3 - 0,83 \cdot 10^3$ кг/м³, оғир металллар - 0,01% дан кўп эмас. Дори турининг микробиологик тозалиги қўйилган талабларга мос келади.

Ўтказилган тадқиқот натижаларига асосан Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш» Бош бошқармаси томонидан тукли-баргли ханделия суюқ экстракти учун меъёрий ҳужжат тасдиқланган (ФМ 42 Уз-0922-2017). Тукли-

баргли ханделиянинг суюқ экстрактини олиш технологияси «Torimed Pharm» МЧЖ тажриба-ишлаб чиқариш шароитида апробациядан ўтказилган (2016 йил 19 сентябрдаги далолатнома), шунингдек мазкур препаратга тажриба саноат ишлаб чиқариш регламенти ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (тасдиқланган сана: 15 декабрь 2016 й.).

Диссертациянинг «**Тукли-баргли ханделиянинг суюқ экстракти билан стоматология амалиёти учун мўлжалланган гель дори турларини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар**» деб номланган учинчи бобида ханделия гели таркибини танлаш, технологиясини ишлаб чиқиш, структура-механик ва технологик хоссаларини ўрганиш, сифатини баҳолаш, «in vitro» ва «in vivo» тажрибаларида биологик фаоллигини аниқлаш ҳамда турғунлигини ўрганиш натижалари келтирилган.

Ханделия гелининг илмий асосланган таркиби, технологияси ва таъсир этувчи омилларни ҳамда тажрибалар сонини камайтириш мақсадида статистик усуллардан лотин кубининг 1-тартиби асосидаги 4-омиллик носимметрик бўлган касрли режа усулидан фойдаланилди. Янги гель дори турини ишлаб чиқишда қуйидаги омиллар танлаб олинди: гель ҳосил қилувчилар (А омил), уларнинг миқдори (В омил), пластификаторлар миқдори (С омил), шунингдек, яратилган композициянинг термотурғунлиги (Д омил). Бунда гелнинг тегишли сифат кўрсаткичлари ва турғунлигини таъминловчи қўшимча моддалар танлаб олинди. Танлаб олинган қўшимча моддаларнинг тури ва сони қуйидаги кўрсаткичлар бўйича баҳоланди: чегарали силжиш кучланиши (y^I), эффектив қовушқоқлик (y^{II}), флавоноидлар йиғиндиси миқдори (y^{III}), яллиғланишга қарши фаоллик (y^{IV}), капиллярларнинг ўтказувчанлиги (y^V). Тажриба маълумотларининг дисперсион таҳлили ўтказилди ва уларнинг натижалари 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

Ханделия гелини олиш бўйича тажриба маълумотларини дисперсион таҳлили

Сифат кўрсаткичлари	Дисперсия манбаи	Эркинлик даражаси сони	Квадратлар йиғиндиси	Ўртача квадрат	F _{тажриба}	F _{жадвал}
Чегара силжиш кучланиши	А омил	2	6990624,16	3495312,08	0,252336	4,5
	В омил	2	7305389,95	3652694,98	0,263698	4,5
	С омил	2	6990624,16	3495312,08	0,252336	4,5
	Д омил	2	7116609,01	3558304,505	0,256883	4,5
	Қолдиқ	2	27703673,3	13851836,63	-	4,5
	Умумий йиғинди	8	699574,006	-	-	4,5
Самарали қовушқоқлик	А омил	2	887368,26	443684,13	0,244629	4,5
	В омил	2	887400,11	443700,05	0,244638	4,5
	С омил	2	887368,26	443684,13	0,244629	4,5
	Д омил	2	1337141,41	668570,71	0,368623	4,5
	Қолдиқ	2	-3627397, 6	-1813698,80	-	4,5
	Умумий йиғинди	8	371880,431	-	-	4,5

Флавоноидлар йиғиндиси миқдори	Аомил	2	- 0,2597276	-0,1298638	-0,1904772	4,5
	Вомил	2	-0,2597278	-0,12986388	-0,1904773	4,5
	С омил	2	-0,259728	-0,1298638	-0,1904772	4,5
	D омил	2	-0,259727	-0,12986338	-0,1904766	4,5
	Қолдиқ	2	-1,3635626	-0,68178131	-	4,5
	Умумий йиғинди	8	-0,3246529	-	-	4,5
Яллиғланишга қарши фаоллик	Аомил	2	15456,0027	7728,001389	-0,3332746	4,5
	Вомил	2	15469,4427	7724,721389	-0,3335644	4,5
	С омил	2	15456,0027	7728,001389	-0,3332746	4,5
	D омил	2	15609,1477	7804,573892	-0,3365768	4,5
	Қолдиқ	2	-46376,186	-23188,0930	-	4,5
	Умумий йиғинди	8	167,449445	-	-	4,5

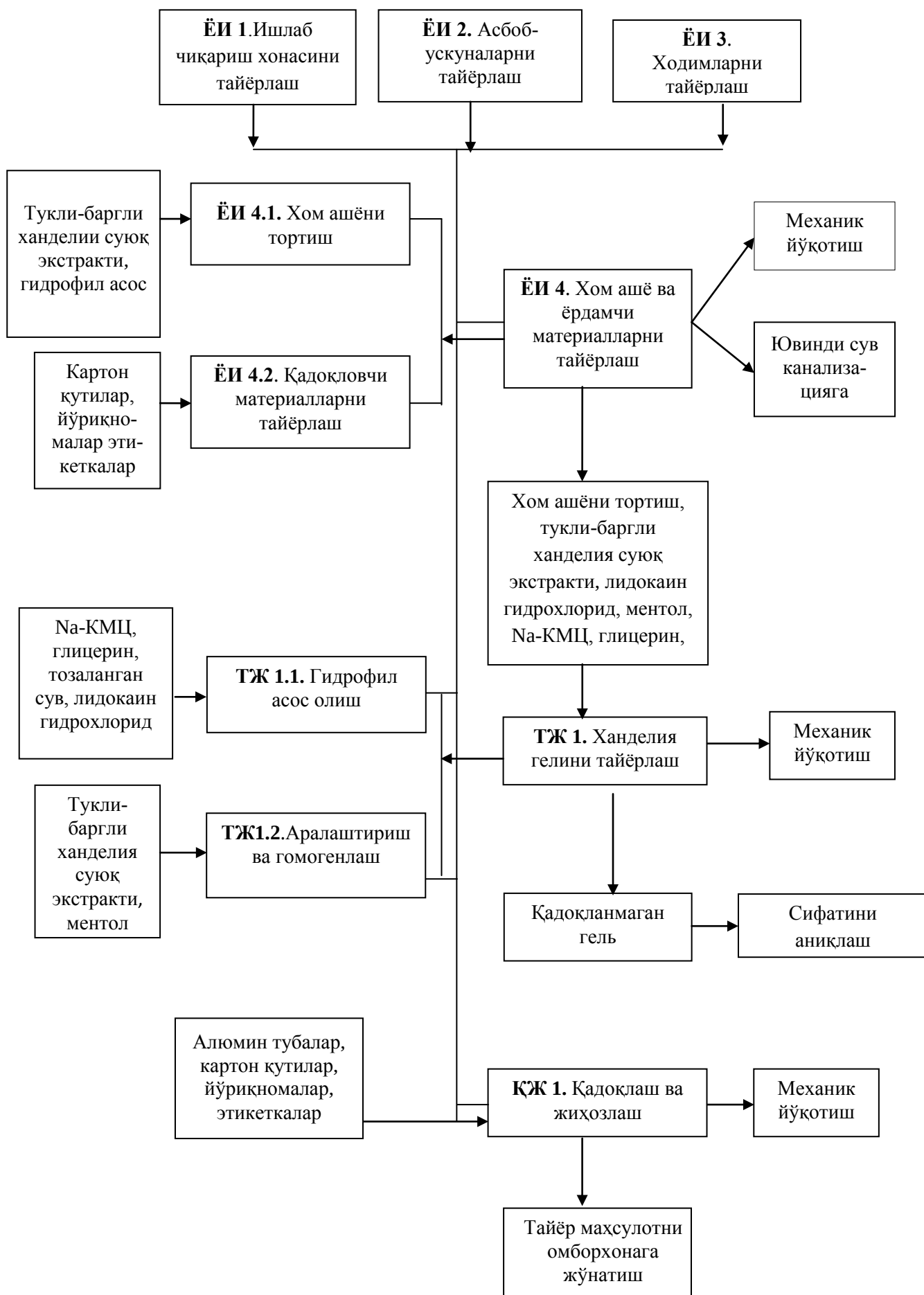
Дисперсиянинг бир хиллиги Фишер ($F_{\text{тажриба}} < F_{\text{жадвал}}$) мезони ёрдамида текширилди. Бу мазкур тажриба модели адекват ва танланган омилларнинг ҳеч бири экстракция жараёнининг тўлақонлигига сезиларли тўсқинлик қилмаганлигидан далолат беради. Ханделия гелини олиш жараёнини оптималлаштириш мақсадида лидерни танлаб олиш учун одатда турнирларда амалга ошириладиган афзалликлар жадвали ишлаб чиқилди: бунда афзалликлар – 1 рақами, уларнинг мавжуд эмаслиги – 0 билан белгиланди. Омилнинг ҳар бир даражаси учун афзалликлар санаб чиқилди. «Лидер» (L) энг кўп очколарга эга бўлди. Барча даражадаги омиллар таққосланганда, гель ҳосил қилувчининг тури олинган гелнинг сифатига сезиларли таъсир кўрсатмаслиги аниқланди. Шу билан бирга, гель ҳосил қилувчининг концентрацияси қуйидаги тенденцияга эга: $v_1 < v_2 < v_3$; гелнинг чегарали силжиш кучланиши ва самарали қовушқоқлигига гель таркибига пластификатор сифатида қўшилган глицериннинг концентрация миқдори сезиларли даражада таъсир кўрсатади: $c_1 < c_2 < c_3$; терапевтик самарадорликка ҳам гель ҳосил қилувчи, ҳам пластификатор концентрацияси каби фойдаланилган қўшимча моддаларнинг тури ва миқдори сезиларли таъсир кўрсатди. Бунда, Na-КМЦ асосида олинган геллар энг юқори терапевтик самарадорликка эга бўлди. Желатин асосида олинган гелдан флавоноидларнинг ажралиши энг паст кўрсаткичларга эга бўлди. Қуйидаги таркибга эга ханделия гели энг яхши натижани кўрсатди: тукли-баргли ханделия суюқ экстракти–20,0; лидокаин гидрохлорид–2,0; ментол–0,1; NaКМЦ – 6,0; глицерин–10,0; тозаланган сув 100,0 гача. Na-КМЦ асосидаги гель қуйидаги технология бўйича тайёрланди: тарозида тортиб олинган Na-КМЦ фарфор косачага солинди ва лидокаин гидрохлорид эритилган тозаланган сув билан 30-40 дақиқа бўктириш учун қолдирилди. Сўнг бўккан Na-КМЦга глицерин қўшилиб, 50-70°C гача қиздирилади ва яхшилаб аралаштирилди. Ментолни тукли-баргли ханделия суюқ экстрактида эритиб, сўнг гель массасига қўшилди ва бир хил масса ҳосил бўлгунча аралаштирилди. Ханделия гелини тайёрлашнинг технологик жараёни чизмаси 1-расмда келтирилган.

Ханделия гелини сифатини баҳолаш «Суртмалар» умумий фармакопея мақоласи (XI ДФ, нашр 2) ва тегишли МХ талабалари асосида олиб борилди. 3-жадвалда келтирилган натижаларга асосан таҳлил қилинаётган геллар сифат ва миқдор кўрсаткичлари бўйича қўйилган талабларга мос келади.

3-жадвал

Ханделия гелини сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижалари

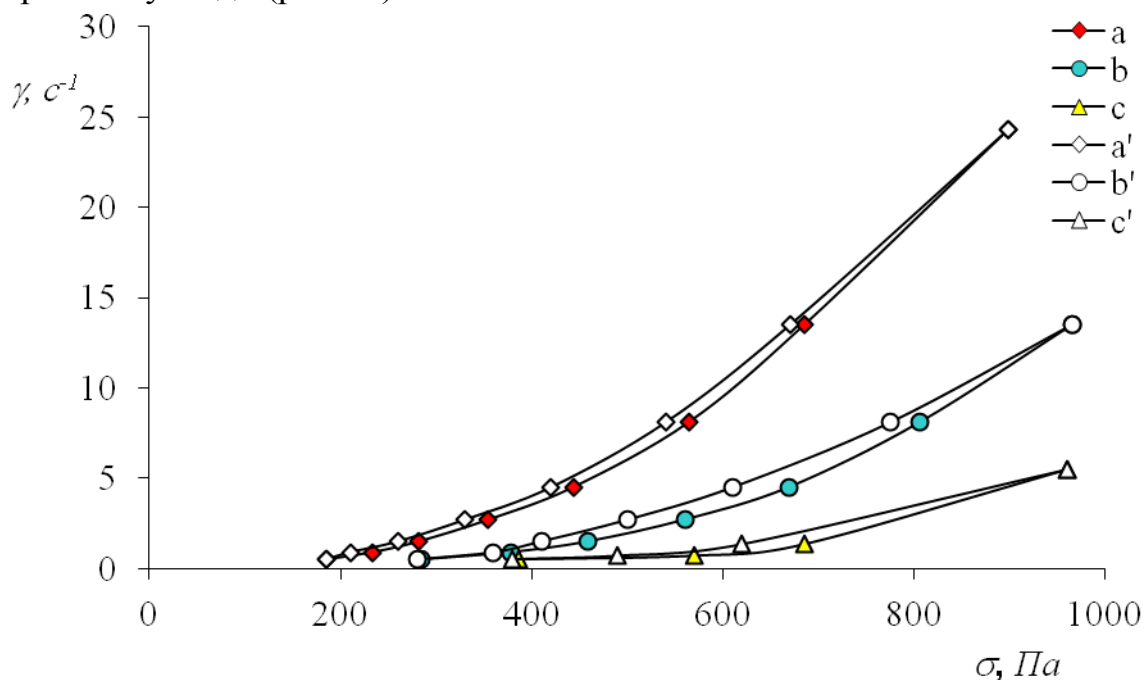
Аниқланган кўрсаткичлар	МХ бўйича меъёрлар	Олинган натижалар
Ташқи кўриниши	бир хил қўнғир рангли, ёт моддалардан холи бўлган, ўзига хос специфик ментол хидига эга	мос
Чинлиги	Рутин, лидокаин гидрохлорид ЮССХ усулида, ментол хромато-масс спектрофотометрик усулда, эфир мойлари ГХ усулида β-кариофиллен ва хамазулен изи аниқланди.	мос
Бир хиллиги	МХ талабларига биноан 4та намунадан 3 тасида кўзга кўринадиган заррачалар бўлмаслиги керак	мос
Сувли ажратманинг рН кўрсаткичи (1:10)	6,50-8,00	7,5
Қиздирилганда йўқотилган оғирлик, %	14 дан ошмаслиги керак	13
Термотурғунлик	40±2°C да термостатда 6 соатдан сўнг қаватларга ажралмаслиги керак	мос
Коллоид турғунлик	1500 ай/дақ тезликда центрифугирланганда 300сек. давомида қаватларга ажралмаслиги керак	мос
Микробиологик тозалиги	1 г препаратда аэроб бактерияларнинг ва замбуруғларнинг умумий миқдори 100 дан, энтеробактериялар миқдори 10дан ошмаслиги, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> бўлмаслиги керак	мос
Миқдорий таҳлил, %	Флавоноидлар йиғиндиси миқдори рутин бўйича 0,03%дан кам эмас	0,061
	Лидокаин гидрохлорид 1г гелда 0,018-0,022	0,020
	Ментол 1г гелда 0,0009 -0,00110	0,0009



1-расм. Ханделия гели олиниш жараёнининг технологик схемаси

Ханделия гелининг структура-механик хусусиятларини ўрганиш турли ҳарорат (25 °C, 40 °C, 55 °C)да «Реотест-2» ускунасида коаксиал цилиндрлар S/S2 катакча тизимида пайдо бўладиган силжиш оқимида амалга оширилди. Олинган маълумотлар ўрганилаётган гелда силжиш кучланишининг ўсиши билан тезлик градиентининг ошиши ва деформациянинг ошиб боровчи кучи таъсирида самарали қовушқоқликнинг пасайишини исботлайди.

Гелнинг структура-механик хусусиятларини қиёсий таҳлил қилиш учун тезлик градиентининг доимий 25°C ҳароратда Na-КМЦ ($C_{Na-кмц}$)нинг турли концентрациясини силжиш кучланишига боғлиқлигини ифодаловчи реограмма тузилди (расм 2).

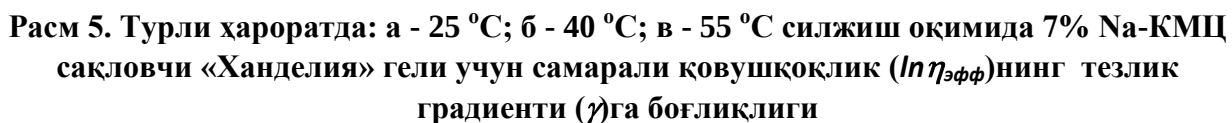


Расм 2. а - 5 %; б – 6 %; с – 7% ли Na-КМЦ сақловчи «Ханделия» гели учун тезлик градиентининг ($\dot{\gamma}$) силжиш кучланишига (σ) боғлиқлиги

Расмдан кўриниб турибдики, силжиш кучланишининг ошиши билан тезлик градиенти қиймати сезиларли тез ва тўғри чизиқ бўлмаган ҳолда ортади. Бу эса ханделия гелини силжиш оқимида ноньютон оқимга эга эканлигини исботлайди. Тескари жараён, яъни силжиш кучланишининг бетўхтов пасайиши тезлик градиентининг камайиши билан бирга кечиб, натижада оқимда гелнинг структуралашидан далолат берувчи гистеризис самараси юзага келади. Шунини таъкидлаш лозимки, гистеризис самараси Na-КМЦни 6%ли гелида энг юқори бўлди. Na-КМЦнинг мазкур концентрациясида силжиш оқимида гел макромолекулаларининг бир тартибда структуралашиши учун энг қулай шароит яратилади. Бу эса 6%ли Na-КМЦ сақлаган ханделия гели сурилиш оқимининг таъсирига нисбатан барқарорликни намоён қилади деган тахмин қилиш имконини беради.

Гелнинг структура ўзгариши ва унинг силжиш майдонида оқим ҳолатига айланиши нафақат деформацион ўзгаришлар, балки унинг таркибий қисмларини бир-бири бўйлаб оқим йўналишида сирпаниши билан бирга кечади. Бундай мураккаб реологик жараёнлар самарали қовушқоқлик

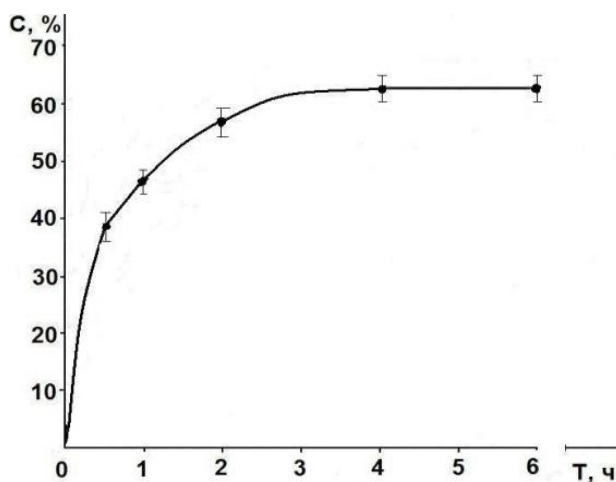
Расм 4. Турли ҳароратда: а - 25 °С; б - 40 °С; в - 55 °С силжиш оқимида 6% Na-КМЦ сакловчи «Ханделия» гели учун самарали қовушқоқлик ($ln\eta_{эфф}$)нинг тезлик градиенти (γ)га боғлиқлиги.



Эгри чизиклар гелдаги молекулалараро боғлар, бирикишлар ва тугунларнинг бузилиши ва силжиш майдони таъсирида оқувчанлигининг ошиши натижасида ҳарорат кўтарилганда самарали қовушқоқликнинг кичик қийматлари томон силжийди. Бундай силжиш 6% ва 7% га нисбатан 5% Na-КМЦ сақловчи «Ханделия» гелида нисбатан самаралироқ амалга ошади. Бундай фарқлар, шубҳасиз, Na-КМЦнинг юқори миқдорини сақлаган гелнинг нисбатан барқарор структур тузилиши билан боғлиқ. Гелнинг структура-

механик кўрсаткичларини ўрганиш натижалари «Ханделия» гели силжиш майдонида Na-КМЦ ($C_{Na-кмц} = 5\%, 6\%, 7\%$) нинг концентрацияси ва ҳарорат ($t = 25\text{ }^{\circ}\text{C}, 40\text{ }^{\circ}\text{C}, 55\text{ }^{\circ}\text{C}$) га боғлиқ ҳолда ўзгаради ва оқувчан ҳолатга ўтади деб ҳисоблаш имконини беради. Мазкур структура ўзгариш маълум бир реологик шароитларда, яъни силжишнинг чегара кучланиши ва тезлик градиенти қийматларида амалга ошади, гель намуналари эса структура қаттиқлик, механик турғунлик, самарали қовушқоқлик, қовушқоқлик оқимини фаоллаштириш энергиясининг аниқ кўрсаткичлари билан тавсифланади.

Гель таркибидаги таъсир қилувчи моддаларнинг ажралиш даражасини аниқлаш учун Л. Кривчинский бўйича термостатлаш шароитида ($37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) 50 мл диализ муҳитида 50 мкм қалинликдаги К-100 маркали ярим ўтказгич мембрана (целлофан пленка)дан ўтказиш орқали мувозанатли диализ усули қўлланилди. Диализ муҳити сифатида тозаланган сувдан фойдаланилди, модель намуналари сифатида эса Na-КМЦ асосида тайёрланган гель олинди. Маълум вақт оралиқларида (1; 2; 3; 4; 5 с) 5 мл миқдорда диализат намунаси ажратиб олинди ва бунда ажратиб олинган диализат миқдори тозаланган сувнинг янги порцияси билан тўлдирилди. Диализатга ажралиб чиққан флавоноидлар йиғиндисини миқдори рутин бўйича ЮССХ усулида аниқланди (6-расм).



Расм 6. Na-КМЦ асосида тайёрланган ханделия гелидан флавоноидлар йиғиндисининг ажралиш кинетикаси

6-расмдан кўриниб турибдики, таъсир этувчи моддаларнинг гелдан ажралиши 61,5%га етди. Флавоноидлар йиғиндисининг миқдори рутин бўйича максимал концентрацияси 5 соатдан кейин кузатилди.

Ўтказилган тадқиқот натижаларига асосан «Ханделия» гели учун меъёрий-техник хужжатлар ишлаб чиқилган ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги қошидаги Дори воситалари тиббий буюмлар ва тиббий техникани экспертиза қилиш ва стандартлаштириш Давлат марказига тақдим этилган. Бугунги кунда мазкур препаратни клиник синовдан ўтказишга рухсат берилган (фармакологик комитет Президиумининг 24-сонли мажлис қарори, 15.12.2016). Ханделия гелини технологияси «Togimed pharm» МЧЖда

ишлаб чиқариш шароитида апробациядан ўтказилган (2017йил 17 майдаги далолатнома), шунингдек ханделия гели учун тажриба-саноат ишлаб чиқариш регламенти тасдиқланган (тасдиқланиш санаси 29 июнь 2017 й.).

Диссертациянинг «**Маҳаллий ўсимлик хом ашёси асосида дори турлари технологиясини ишлаб чиқиш**» деб номланувчи тўртинчи бобида тукли-баргли ханделия суюқ экстракти асосида суртма таркибини танлаш, оптимал технологиясини ишлаб чиқиш, сифат, миқдор ва реологик кўрсаткичларини баҳолаш ҳамда ханделия суртмасини турғунлигини ўрганиш натижалари келтирилган.

Олдиндан ўтказилган текширувлар асосида тукли-баргли ханделия суюқ экстрактини (ТБХСЭ) суртма дори технологиясида қўлланиладиган ёрдамчи моддалар билан ўзаро мутаносиблиги ўрганилди. Суртма таркибидаги тукли-баргли ханделия суюқ экстрактининг концентрацияси дастлабки олиб борилган фармакологик, токсикологик изланишлар натижасида 10% деб белгиланди. Суртмаларда дори моддаларни самарали таъсирини таъминловчи асосий омил суртма асосини тўғри танлашдир. Суртманинг оптимал асосини танлаш учун гидрофоб, гидрофил, эмульсион ва абсорбцион асослардан фойдаланилди (4-жадвал).

4-жадвал

Тукли-баргли ханделия суюқ экстракти асосида олинган суртма композицияларининг таркиби

Ингредиентлар	Асос, г да			
	№1 гидрофоб	№2 гидрофил	№3 эмульсион	№4 абсорбцион
Вазелин	90,0		60,0	
Бентонит		35,0		
Глицерин		10,0		
Эмульгатор Т2			10,0	5,0
Вазелин ёғи				70,0
Мум				15,0
ТБХСЭ	10,0	10,0	10,0	10,0
Тозаланган сув		45,0	20,0	

Суртмаларни тайёрланиши маълум технологиялар асосида бажарилди. Суртманинг оптимал таркибини танлашнинг биринчи босқичида қуйидагилар танлаш мезонларини ташкил қилди: бирхиллик, термо-, коллоид турғунлик. Барча суртмалар бирхиллиги аниқланди. Эмульсион ва абсорбцион асосларда тайёрланган ханделия суртмаларида ўзгариш кузатилмади (қатламларга ажралмади), гидрофил асосда тайёрланган суртма эса 2 қаватга ажралди. Тажрибанинг биринчи босқичидан сўнг 1,2 ва 4 таркибли суртмалар бекарорлиги туфайли кейинги текширувлар объектидан чиқарилди. Кейинги изланишлар учун 3 таркибли суртма танлаб олинди.

Ханделия суртмаси сифатини баҳолаш натижалари 5-жадвалда келтирилган. Олиб борилган изланишлар натижаларига кўра, таҳлил

қилинаётган суртма сифат ва миқдорий кўрсаткичлари бўйича тегишли МХ талабларига мос келади.

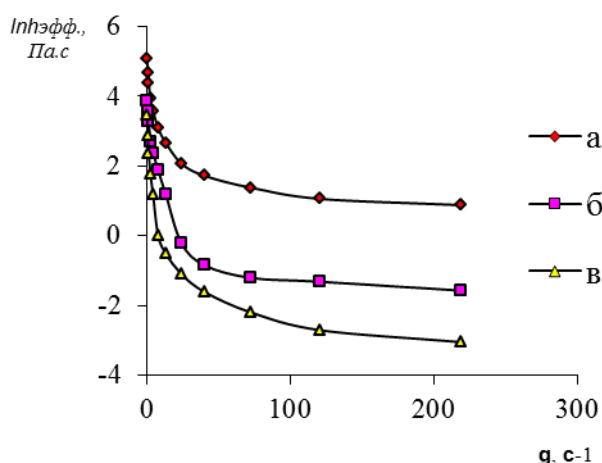
5-жадвал

Ханделия суртмасини сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижалари

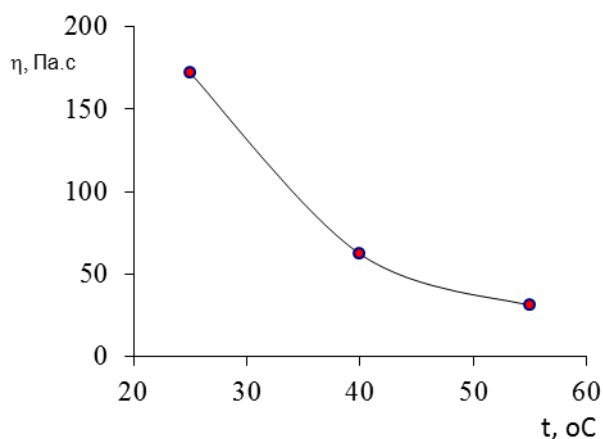
Аниқланган кўрсаткичлар	МХ бўйича меъёрлар	Олинган натижалар
Ташқи кўриниши	юмшоқ, майин, ёғли, ўзига хос ҳидли ва рангли суртма	мос
Чинлиги	Рутин.ЮССХ усулида. 1%ли парадиметиламинобензальдегиднинг концентранган сульфат кислотадаги эритмаси таъсирида қизил-кўнғир рангли чўкма ҳосил бўлади (азулен қатор сесквитерпен моддалар).	мос
Сувли ажратманинг рН кўрсаткичи	4,50-6,50	6,2
Бир хиллиги	МХ талабларига биноан 4 та намунадан 3-тасида кўзга кўринадиган заррачалар бўлмаслиги керак	мос
Коллоид турғунлик	1500 ай/дақ тезликда центрифугирланганда 300сек. давомида қаватларга ажралмаслиги керак	мос
Термотурғунлик	40±2°С да термостатада 6 соатдан сўнг қаватларга ажралмаслиги керак	мос
Микробиологик тозаллиги	1 г препаратда аэроб бактерияларнинг ва замбуруғларнинг умумий миқдори 100 дан, энтеробактериялар миқдори 10дан ошмаслиги, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> бўлмаслиги керак	мос
Миқдорий таҳлил, %	флавоноидлар йиғиндиси миқдори рутин бўйича 0,03% дан кам эмас	0,039

Ханделия суртмасининг силжиши оқимидаги реологик хусусиятларини ўрганиши асосида мазкур юмшоқ дори тури структурасининг силжишни чегара кучланиши 25°Сда $\sigma_{np} = 80 \text{ Па}$ га тенг бўлди. Ҳарорат кўтарилиши билан (40°С, 55°С) ушбу кўрсаткич 25 Пагача пасайиб, суртма структурасини парчаланиши ва оқма ҳолга келиши аниқланди, асосан ньютон оқимини намоён қилувчи пластик суюқлик учун хос бўлган структура-механик хусусият амалга ошди. Тажриба натижаларига кўра, қаттиқлик коэффиценти η_p 18 Па.с дан 1,8 Па.с гача, яъни ҳарорат 25 °С дан 40 °С гача кўтарилганда 1 баробар, 55 °С га етганда эса 1,25 баробар камаяди. Тахмин қилиш мумкинки, ҳарорат 40 °С дан юқори жойда суртма бекарор бўлиб қолади ва қаттиқлигини йўқотади. Ҳароратнинг ўзгариши сезиларли даражада механик турғунликка (S_m) таъсир қилади. Механик турғунликни ҳароратнинг 25 °С дан 55 °С гача кўтарилиши билан 1,9 дан 1,6 га камайиши суртмадаги иссиқлик ҳаракатларининг ошиши натижасида унинг таркибий қисмларини ўзаро таъсирини кучсизланиши билан боғлиқ.

Ҳароратнинг кўтарилиши эгри чизикларнинг самарали қовушқоқликнинг кичик қийматлари соҳасига силжишини таъминлайди. Реограмманинг бундай силжиши нафақат силжиш, балки иссиқлик таъсирида суртма структурасининг бузилиши ва унинг оқувчи ҳолатга айланишини тасдиқлайди. Шунини қайд этиш лозимки, умуман, олинган натижаларнинг тикланиши сақланиб қолади, яъни тезлик градиентининг ошиши ёки пасайишида ўлчанган самарали қовушқоқлик қиймати деярли бир-бирига мос келади ва гистерезис самаралар намоён бўлмайди. Бу эса, силжиш майдонида суртманинг оқими қатламли ҳаракатлар билан тавсифланиши ва ички структур ўзгаришлар тиксотроп самара, яъни тузилма ҳосил қилиш ёки янги фазанинг шаклланиши билан кечмаслигидан далолат беради (7-расм). Ҳароратнинг кўтарилиши билан динамик қовушқоқлик қиймати монотон пасаяди ($t = 25$, $\eta = 172$ Па.с; $t = 40$ °C, $\eta = 54,6$ Па.с; $t = 55$ °C, $\eta = 33,1$ Па.с.). Қовушқоқликни бундай ўзгариши, авваламбор, суртма структурасининг иссиқлик таъсирида бузилиши, аниқроғи иссиқлик таъсирида суртма таркибий қисмлари орасидаги молекулалараро боғларнинг узилиши билан боғлиқ (8-расм).



Расм 7. Ҳарорат а) 25 °C; б) 40 °C; в) 55 °C бўлганда «Ханделия» суртмаси учун самарали қовушқоқлик ($\ln \eta_{эфф}$) ни тезлик градиенти (γ) га боғлиқлиги



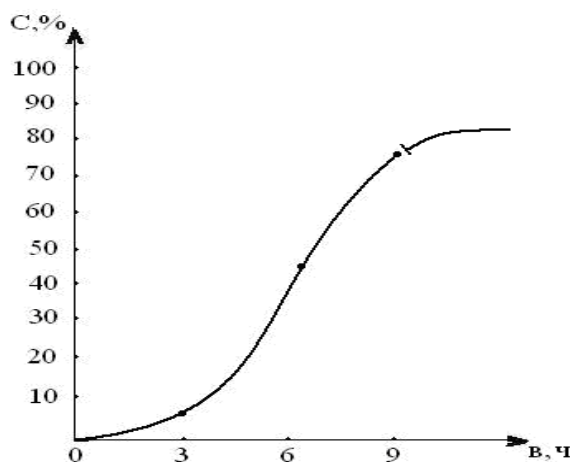
Расм8.»Ханделия» суртмаси учун динамик қовушқоқликнинг (η) ҳарорат (t) га боғлиқлиги

Ҳарорат пасайганда суртманинг дастлабки структураси деярли қайта тикланади. Бу амалга оширилган силжиш таъсири ва иссиқлик диапазонида суртманинг таркибий қисмларини деструкцияси билан боғлиқ термомеханик жараёнлар юзага келмаслигидан далолат беради. Умуман олинган натижалар асосида силжиш ва ҳарорат 25-55°C интервалида ўзгарганда «Ханделия» суртмасининг биологик фаоллиги деярли сақланиб қолади деган хулосага келиш мумкин.

«Ханделия» суртмаси учун олинган $E_a = 45,7$ кДж/моль қиймати 3 – 50 кДж/моль водород боғлари энергияси диапазонида бўлади. Бу суртманинг қатламли оқимида силжиш майдонида ковалент кимёвий боғлар эмас, балки водород боғлари даражасида узилишлар содир бўлишини кўрсатади. Ушбу

натижа, шубҳасиз, амалиётда қўллаш имкониятларини аниқлаш учун суртманинг ўта муҳим тавсифи ҳисобланади. Олинган маълумотлар таҳлил қилинаётган ханделия суртмасини сақлаш шароитларини танлаш ва мазкур суртма учун 25°C дан юқори бўлмаган ҳарорат режимини белгилаш имконини беради.

Эмульсион асосда тайёрланган «Ханделия» суртмаси таркибидаги таъсир қилувчи моддаларни ажралиши маълум бўлган диализ усулида ўрганилди (авторефератнинг 19 бетида ханделия гели учун келтирилган усул). Диализ муҳити сифатида карбонат буфери олинди. 9 соат мобайнида ҳар 3 соатда диализат намунаси ажратиб олинди. Ханделия суртмаси таркибидаги таъсир қилувчи модданинг биосамадардорлиги доираси 45,0 - 75,0% ни ташкил қилиши аниқланди (9-расм).



Расм 9. Эмульсион асосида тайёрланган суртмадан флавоноидлар йиғиндисининг ажралиши кинетики

Ўтказилган тадқиқотлар асосида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш» Бош бошқармаси томонидан «Ханделия» суртмаси учун меъёрий ҳужжат тасдиқланган (ФМ42Уз-0215-2017), мазкур препаратни яллиғланишга қарши восита сифатида тиббиёт амалиётида кенг қўллаш учун Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлигининг рухсати берилган (2011 йил 07-11-сонли гувоҳнома). «Torimed Pharm» МЧЖда мазкур препарат технологияси апробациядан ўтказилган (2016 йил 2 октябрдаги далолатнома), шунингдек ханделия суртмасига тажриба-саноат ишлаб чиқариш регламенти ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (тасдиқланган сана: 29 декабрь 2016 й.).

Диссертациянинг «**Кўп таркибли стоматологик паста технологиясини ишлаб чиқиш**» номли бешинчи бобида комбинирланган стоматологик пастанинг таркибини танлаш, технологиясини ишлаб чиқиш, сифатини баҳолаш, структура-механик хоссалари ва турғунлигини ўрганиш натижалари келтирилган.

Илмий асосланган технологияни ишлаб чиқишга ёндошиш учун қуйидаги таркибли пасталарни танлаш бўйича тадқиқотлар ўтказилди: тукли-баргли ханделиянинг суюқ экстракти, далачай настойкаси, тирноқгул

настойкаси, маврак дамламаси, ментол, Na-КМЦ асос, чўктирилган кимёвий бўр, вазелин мойи, натрий гидрокарбонат, глицерин, тозаланган сув. Олдиндан ўтказилган тадқиқотлар асосида фитопрепаратларнинг паста технологиясида қўлланилган ёрдамчи моддалар билан бир-бирига мослиги ўрганилди. Гидрофил асосли фитопрепаратлар асосида пасталар тайёрланди. Тиш пасталарининг таркиби 6-жадвалда келтирилган.

6-жадвал

Тиш пастасининг таркиби

Тиш пастаси компонентлари	Паста, намуналарининг таркиби , г								
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
Глицерин	11,5	16,5	22,5	17,5	18,0	22,5	22,5	17,5	22,5
Натрий гидрокарбонат	0,5	0,5	0,1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Чўктирилган кимёвий бўр	38,6	38,6	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0
Вазелин мойи	3,6	3,6	-	5,0	-	-	-	5,0	-
NaКМЦ глицерин асоси	-	-	14,8	30,0	29,98	29,98	29,98	29,98	18,98
35% ли бентонит гели	26,8	26,8	-	-	-	-	-	-	-
Ментол	-	-	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Далачой настойкаси	1,0	1,0	7,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Тирноқгул настойкаси	1,0	1,0	7,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Маврак дамламаси	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Тукли-баргли ханделия суюқ экстракти	2,0	2,0	10,0	2,0	2,0	2,0	7,0	2,0	10,0
Тозаланган сув	5,0	-	-	5,0	5,0	5,0	-	-	-

Изланишларнинг кейинги боскичида пасталарда МХ талабаларига биноан бир хиллик ва термо-коллоид турғунлик кўрсаткичлари ўрганилди. Тадқиқот натижаларига кўра кейинги изланишлар учун 8-9 таркибли пасталар танлаб олинди.

Пастанинг оптимал таркибини танлаш мақсадида, уларнинг структура-механик хоссалари ўрганилди. Ханделиянинг паста юмшоқ дори турлари икки А (№8) ва Б(№9) вариантларда олинди, улар асосий компонентларнинг таркиби билан фарқлансада, бироқ пастани шакллантириш учун зарур айрим таркибий қисмлар тенг миқдорда бўлди. Пастанинг мазкур вариантлари таркибини таққослаш шуни кўрсатдики, ханделиянинг суюқ экстракти ва настойкалар миқдорини беш баробар ошириш А вариантга нисбатан Б вариантда паста шаклини юмшоқ дори тури кўринишида ушлаб туриш учун Na-КМЦ қуюклаштирувчи миқдорини 1,5 баробардан кўпроқ камайтириш имконини беради. Бундай фарқ маълум бир даражада пастанинг структура

тузилиши ва унинг структура-механик хусусиятларига таъсир қилади. Шунинг учун ҳам ханделия пастасининг А ва Б вариантларини силжиш майдонидаги реологик хусусиятларини қиёсий ўрганиш жуда муҳимдир. Ушбу юмшоқ дори турларини структур таркиби ва уларнинг оқувчанлик ҳолатига айланишини энг муҳим тавсифи ташкил қилувчи моддалар ва қаватларнинг ички ишқаланиши, силжиш кучланиши ёки оқим тезлиги градиенти таъсирида юзага келадиган деформацион ўзгаришлар билан боғлиқ самарали қовушқоқлик ҳисобланади. Шунинг эътиборга олиб, «Реотест-2» ускунаси ёрдамида силжиш оқимида турли ҳароратда А ва Б пасталарининг қиёсий реологик текширувлари ўтказилди.

Тажриба натижаларига кўра, ханделия пасталари силжиш оқимида ноньютон оқимга эга. Бунда пастанинг А варианты нисбатан кам миқдорда Na-КМЦ қуюқлаштирувчисини сақловчи Б вариантга нисбатан барқарор тизим сифатида намоён бўлади, чунки ҳароратнинг 25°C дан 40°C гача кўтарилиши билан силжишнинг чегара кучланиши А вариантда 215 Па дан 160 Па гача, Б вариантда эса 65 Па дан 40 Па гача камаяди. Шунингдек, қаттиқлик коэффицентининг 35 Па.с дан 26 Па.с (Б пастаси учун 28 Па.с дан 21 Па.с гача) ва механик турғунликни 2,3 дан 1,9 гача (Б пастаси учун 2,1 дан 1,8 гача) камайиши кузатилди.

Қовушқоқлик оқимини активациялаш энергияси кўрсаткичлари А пастаси учун - $E_a = 27,4$ кДжмоль, Б паста учун эса - $E_a = 23,3$ кДжмоль ни ташкил қилди. Умуман олганда, бундай кўрсаткичларга эга пасталар юмшоқ дори тури сифатида амалий қўллаш учун яроқлидир. Шундай қилиб, ханделия пастаси намуналарини қиёсий реологик текширувлари натижалари шунини кўрсатдики, нисбатан кўп миқдорда Na-КМЦ қуюқлаштирувчисини ўзида сақловчи пастанинг А тури ташқи майдоннинг ўртача таъсирларини ушлаб туриш хусусиятига эга бўлган мустаҳкам тизим сифатида намоён бўлди. Нисбатан кам миқдорда қуюқлаштирувчи сақловчи пастанинг Б тури эса тез парчаланади ва силжиш оқимида бу жараён тезлашади.

Умуман олганда, пастанинг мазкур турлари пастанинг таркиби ва ҳароратга боғлиқ бўлган силжишнинг чегара кучланиши, структур қаттиқлик, механик мустаҳкамлик, қовушқоқлик оқимини активациялаш энергиясининг аниқ қийматлари билан тавсифланади. Бундай кўрсаткичларга эга пасталар юмшоқ дори тури сифатида амалий қўллаш учун яроқлидир. Изланишлар натижаларига кўра А вариантли паста билан кейинги тадқиқотлар давом эттирилди.

Стоматологик пастанинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини ўрганиш натижалари 7-жадвалда келтирилган.

Ўтказилган тадқиқот натижаларига асосан таклиф этилаётган стоматологик паста учун меъёрий хужжат (ТУ) ишлаб чиқилди ва «Torimed Pharm» МЧЖ базасида лаборатория шароитида тажриба намуналарини ишлаб чиқаришга розилик олинди (№ 1288-сонли хат, 12.09.2017 йил).

**Стоматологик пастаннинг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини
ўрганиш натижалари**

№ п/п	Аниқланган кўрсаткичлар	МҲ бўйича меъёрлар	Олинган натижа
1	Ташқи кўриниши	Тайёр паста қаймоқ рангли, ўзига хос ўсимлик экстрактлари хидига ва юмшоқ консистенцияга эга	мос
2	Бир хиллиги	МҲ талабларига биноан 4 та намунадан 3-тасида кўзга кўринадиган заррачалар бўлмаслиги керак	мос
3	Сувли ажратманинг рН кўрсаткичи	5,5-10,5	9,2
4	Қиздирилганда йўқотилган оғирлик, %	14 дан кўп бўлмаслиги керак	8,34
5	Дисперслиги, мкм	70-100	75
6	Термотурғунлик	40±2°C да термостатада 6 соатдан сўнг қаватларга ажралмаслиги керак	мос
7	Коллоид турғунлик	1500 ай/дақ тезликда центрифугирланганда 300 сек давомида қаватларга ажралмаслиги керак	мос
8	Микробиологик тозалиги	1 г препаратда мезофил аэроб ва факультатив-анаэроб микроорганизмларнинг умумий миқдори КОЕ/1 г, да $1 \cdot 10^2$ дан ошмаслиги, Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus ва моғор замбуруғлари бўлмаслиги керак	мос

Ишлаб чиқилган барча дори препаратлари Тошкент фармацевтика институтининг фармакология, физиология ва клиник фармация кафедрасида т.ф.д., профессор Х.У.Алиев раҳбарлигида клиника олди фармакологик текширувларидан ўтказилди. Тукли-баргли ханделиянинг суюқ экстрактининг яллиғланишга қарши фаоллиги - 42,48%, спазмолитик таъсири – 34,55%ни ташкил этди. Тукли-баргли ханделиянинг суюқ экстрактининг тукли-баргли ханделия дамламасига нисбатан биоэквивалентлиги - 53,71%, ханделия суртмасининг яллиғланишга қарши фаоллиги - 54,61%. Тадқиқотлар давомида ханделия гелининг ўткир токсиклиги, махсус яллиғланишга қарши ва капиллярларни мустаҳкамловчи фаоллиги, шунингдек маҳаллий қўзғатувчи таъсири ўрганилди. Шу нарса аниқландики, бирикмаларнинг токсиклиги таснифи бўйича ханделия гели 5-синфга, яъни амалда токсик бўлмаган моддалар синфига киради. Ханделия гелининг махсус фаоллиги ва ўткир токсиклиги Камистад препарати (Германия) билан қиёсий ўрганилди. Ўтказилган тадқиқотлар натижалари тақдим этилган дори воситаларида *таққослов препаратларига нисбатан махсус яллиғланишга қарши фаолликнинг кучли ривожланганлиги*, шунингдек зарарсизлигини тасдиқлайди.

Ишлаб чиқилган дори препаратларини сақлаш шароитлари ва яроқлилик муддати 21 ± 2 Сда табиий сақлаш шароитида аниқланди. Тажриба намуналари турли кадокловчи материалларга кадокланди. Табиий сақлаш шароитида ўтказилган текширув натижалари дори турларининг яроқлилик муддатини белгилаш имконини берди: тукли-баргли ханделиянинг суюқ экстракти, ханделия суртмаси ва гели учун - 2 йил, стоматологик пастаси учун – 1,5 йил.

ХУЛОСА

1. Илк бор ўтказилган биофармацевтик, структура-механик комплекс тадқиқотлар натижасида, тукли-баргли ханделия суюқ экстракти асосида яллиғланишга қарши маҳаллий аппликацион дори воситалари: гель, суртма ва пасталарнинг янги таркиб ва технологияси ишлаб чиқилди.

2. Ханделия гели, ханделия суртмаси ва стоматологик пастасининг оптимал таркиби танланди ҳамда уларнинг самарали технологияси ишлаб чиқилди. Уларнинг сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқилди. Тадқиқотлар натижаларига асосан тукли-баргли ханделия суюқ экстракти (ФМ 42-Уз 0922-2017) ва суртма (ФМ 42-Уз 0215-2017) дори турлари учун тегишли меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилди ҳамда ЎЗР ССВ «Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш» Бош бошқармаси қарори билан тасдиқланди.

3. Илк бор реология концепциясига мувофиқ, комплекс тадқиқотлар натижасида, тукли-баргли ханделия экстракти асосида ишлаб чиқилган юмшоқ дори турларининг (гель, суртма, паста) структура-механик хоссалари: пластиклиги, структура – қовушқоқлиги ва механик таъсирлар натижасида тиксотроплиги ўрганилди. Ушбу дисперс системаларнинг структура-механик қаттиқлиги, механик турғунлиги, оқувчанлиги, таркиб ва ҳароратга боғлиқлиги кўрсатилди.

4. Тукли-баргли ханделия суюқ экстракти ва ханделия суртмасининг клиник олди фармакологик тадқиқотлари ва клиника синовлари ўтказилди. ЎЗР ССВ «Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш» Бош бошқармасининг қарори билан тиббиёт амалиётида ишлатишга рухсат этилди (003-06 –сон «Тукли-баргли ханделия суюқ экстракти», 07-11 –сон «Ханделия суртмаси» гувоҳномалар).

5. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги қошидаги дори воситалари тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази фармакология қўмитаси қарори билан «Ханделия гели»ни клиник синовлардан ўтказишга рухсат берилган (15.09.2017 йилдаги 03-1/1523-сонли хати, клиник синовлар учун 12.05.2017 йилдаги баённомаси);

6. Ишлаб чиқилган дори шакллариининг яроқлилик муддатлари табиий шароитда аниқланди: суюқ экстракт, суртма ва гелнинг яроқлилик муддати 2 йил ва стоматологик паста учун 1,5 йил этиб белгиланди.

7.Таклиф этилган тукли-баргли ханделия суюқ экстракти, гель ва суртма дори турларига тажриба саноат ишлаб-чиқариш регламентлари ишлаб чиқилди ва тасдиқланди. Тукли-баргли ханделия суюқ экстракти, суртма ва гелини тайёрлаш технологияси «Torimed Pharm» МЧЖда ишлаб чиқариш шароитида апробациядан ўтказилди (2016 йил 19 сентябрь, 2 октябрь ва 2017 йил 17 майдаги далолатномалар).

8.Таклиф этилаётган стоматологик паста учун меъёрий хужжат (ТУ) ишлаб чиқилди ва «Torimed Pharm» МЧЖ базасида лаборатория шароитида тажриба намуналарини ишлаб чиқаришга розилик олинди (№ 1288-сонли хат, 12.09.2017 йил).

9. Илмий-тадқиқот ишлари натижалари «Маҳаллий хом ашёлардан яллиғланишга, аллергияга, диабетга қарши ва регенератив хусусиятга эга аппликацион фитодерматологик дори турлари технологиясини ишлаб чиқиш ва фармакологиясини ўрганиш» мавзусидаги Тошкент фармацевтика институти АДСС 15.28.3 Давлат гранти (лойиҳа қайд рақами: ПЗ-2014-0916095841) лойиҳасига киритилган ва фойдаланилган (2015-2017 йй., муаллиф иштирокисиз).

10. Тадқиқот натижалари асосида тайёрланган ва ЎзР ССВ томонидан тасдиқланган ўқув-услубий қўлланма Тошкент фармацевтика институти саноат фармацияси факультетининг «Фитокосметика асослари» мутахассислиги ўқув жараёнига татбиқ этилди (ЎзР ССВнинг тиббий таълимни ривожлантириш маркази билан келишилган, №4, 22.04.2013й.).

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ЗИЯМУХАМЕДОВА МУНОЖОТ МИРГИЯСОВНА

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НА
ОСНОВЕ ХАНДЕЛИИ ВОЛОСОЛИСТНОЙ**

15.00.01- Технология лекарств

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**

Ташкент – 2018

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.2.DSc/Far8.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском(резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.pharmi.uz) и в информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу: www.ziynet.uz.

Научный консультант:

Назарова Зарифа Алимджановна
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Маматханов Ахматхон Умарханович
доктор технических наук, профессор

Юнусова Халида Маннановна
доктор фармацевтических наук, профессор

Худойбердиев Маъруф Обидович
доктор технических наук, профессор

Ведущая организация:

Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. А.Султанова

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 года в ___ часов на заседании Научного совета DSc. 27.06.2017. Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г.Ташкент, Мирабадский район, ул.Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер ____). Адрес: 100015, г.Ташкент, Мирабадский район, ул.Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года.
(Реестр протокола рассылки № ____ от «___» _____ 2018 года.

И.И.Алимджанов

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

Р.Т.Туляганов

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, д.б.н., доцент

С.Н.Аминов

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире уделяется большое внимание методам лечения с использованием лекарственных растений. На сегодняшний день около 40% фармацевтической продукции в мире изготавливается из лекарственных растений. И по оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в ближайшие 10 лет доля фитопрепаратов в общих объемах потребления фармацевтических препаратов достигнет 60%.

В настоящее время во всем мире инфекционно-воспалительные заболевания кожи и слизистых оболочек являются относительно часто встречающимися клиническими синдромами болезней. Так, пиодермии, часто осложняющие течение хронических дерматозов, составляют 30-40% от всех заболеваний кожи. Гнойно-воспалительный процесс наиболее часто вызывается пиококками - стафилококками и стрептококками. Злоупотребление антибиотиками и синтетическими химиотерапевтическими средствами антибактериального и антимикотического действия, особенно при наружном применении, приводит к возникновению целого ряда нежелательных реакций организма, в том числе аллергических. Поэтому для лечения заболеваний кожи и слизистых оболочек по-прежнему актуален поиск современных антимикробных лекарственных средств из растений. Основным направлением развития отечественной фармацевтической промышленности является политика импортозамещения, которая проявляется в уменьшении доли лекарственных препаратов, производимых за рубежом, увеличении объема производства отечественных фармацевтических продуктов, особое внимание уделяя мерам конкурентноспособности. Процессы импортозамещения важны не только в экономическом и технологическом плане, но и для решения ряда социальных проблем и обеспечения национальной безопасности.

В республике особое внимание на фоне реформ, проводимых в системе здравоохранения, уделяется развитию фармацевтической промышленности, обеспечению населения качественными, безопасными и доступными лекарственными средствами. В четвертом направлении стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан намечены важные задачи дальнейшего развития фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и лечебно-профилактических предприятий доступными, эффективными лекарственными средствами и медицинскими изделиями, образованные свободные экономические зоны такие, как «Зомин-фарм», «Паркент-фарм», «Сирдарё-фарм», «Косонсой-фарм», «Бустанлик-фарм», «Нукус-фарм» являются приоритетными направлениями развития данной отрасли.¹ Для выполнения данных задач важное значение придается созданию новых, высоко эффективных лекарственных средств из местного сырья растительного происхождения.

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» // «Народное слово», 8 февраля 2017 года

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных постановлениями Президента Республики Узбекистан от 20 апреля 2017 года за № ПП-2911 «О мерах по созданию благоприятных условий для ускоренного развития фармацевтической промышленности республики», от 23 января 2018 года за № ПП-3489 «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI.«Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации. Научные исследования по созданию препаратов на основе лекарственного растительного сырья осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе, State Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology, Nankai University (Китай), Institute of Pharmaceutical Science (Индия), Mazandaran University of Medical Sciences (Иран), Université Cheikh-Anta-Diop (UCAD) (Сенегал), Universidade Federal de Ouro Preto (Бразилия), Engineering Center of State Ministry of Education for Standardization of Chinese Medicine Processing (Китай), Huazhong University of Science and Technology (Китай), Universitäts-Hautklinik Freiburg, Nimra College of Pharmacy (Индия), Sri Sai College of Pharmacy (Индия), SASTRA University (Индия). ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Пятигорской государственной фармацевтической академии, Харьковском национальном медицинском университете, Кубанской медицинской академии, (Российская Федерация), Ташкентском фармацевтическом институте (Узбекистан).

В результате исследований, проведенных в мире по созданию лекарственных форм на основе лекарственного растительного сырья, повышению биологической эффективности для применения в медицинской практике получен ряд научных результатов в том числе: получен куркумин из спиртового экстракта корневища куркумы, применяющегося против замедления процесса заживления ран (VNS Group of Institutions, India); проведено исследование по оценке плюроника лецитин органогель, содержащий рицинолевую кислоту (University of Toledo, USA); изучена мазь, содержащая сумму флавоноидов остролодочника серповидного (Huazhong University of Science and Technology, China); разработаны технологии гелей на основе *Hypericum perforatum* L, для лечения атопического дерматита (Universitäts-Hautklinik Freiburg, Germany); определены реологические свойства мази и подтверждены их защитные свойства (Башкирский государственный медицинский университет, Российская Федерация), исследованы реологические свойства гели на основе фитопрепаратов и

гидроколлоидов для лечения, профилактики заболеваний полости рта (Национальный фармацевтический институт, Украина).

В мире при лечении воспалительных заболеваний, по ряду приоритетных направлений проводятся исследования, в том числе: по разработке и производству аппликационных плёнок, гелей и трансдермальных систем, содержащих фитокомплексы из природного растительного сырья; оптимизации биофармацевтических характеристик лекарственных средств; установлению норм качества; сравнительному изучению структурно-механических свойств в зависимости от концентрации, технологии изготовления, а также проведению доклинических фармакологических исследований методами «in vitro» и «in vivo»..

Степень изученности проблемы. Необходимо отметить научное и практическое значение исследований по разработке лекарственных форм на основе ханделии волосистой, проведенных учёными Узбекистана, Х.Х.Халматовым, Х.У.Алиевым, Ф.Ф.Урмановой, Р.Т.Сафаровым.

Всесторонние исследования, проведенные учеными Ташкентского фармацевтического института Х.Х.Халматовым и Ф.Ф.Урмановой показали противовоспалительную и спазмолитическую активность ханделии волосистой и данное растение рекомендовано ими и получено разрешение Главного Управления по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз к медицинскому применению. Р.Т.Сафаровым изучена и подтверждена лечебная эффективность ханделии волосистой на экспериментальной модели пародонтита у больных пародонтитом, установлено благотворное влияние настоя ханделии волосистой на динамику изменений показателей клеточного звена иммунитета, функциональной активности лейкоцитов и сенсибилизации организма к десневому антигену и аутологическому смыву полости рта.

Разработка противовоспалительных лекарственных средств растительного происхождения, обладающие менее выраженными побочными действиями с большей терапевтической активностью, является весьма актуальным вопросом.

В настоящее время приобретают все большую популярность лекарственные средства растительного происхождения. В результате проведенных исследований Н.В.Никитиной, С.Н.Степанюк, С.С.Камаевой, Г.Ю. Меркурьевой, Л.П.Лежневой, М.А.Барсегян, С.И.Степановой, В.А.Лиходед, Е.А. Грибарской, Е.В.Пантюхиной, Н.В.Пятигорской, А.Т.Ногаевой, А.Б.Мазловым Г.И.Калинкиной, Б.Б.Сысуевым, R.Chiesa, M.Addy, A.Rizzo получены новые эффективные дерматологические лекарственные мази, содержащие фитопрепараты.

Проводятся научные исследования по изучению фармакологических свойств современных зубных паст, их влияние на воспалительные процессы в полости рта (А.Б.Мазлов), влияние антисептической зубной пасты на состояние микрофлоры полости рта (Д.Т.Мусаева и др.), по оценке эффективности антибактериальных средств при лечении заболеваний пародонта (Гажва С.И.).

Важное значение имеют научные изыскания исследователей Российской Федерации, таких как М.А.Джавахан, М.М.Мироновой, Е.В.Ковалевой А.В.Давидовой, В.А.Лиходед занимающихся изучением современных структурообразователей – эмульсий типа вода/масло и масло/вода с применением традиционных ионных эмульгаторов или их смесей: цетостеариловый спирт, глицерил моностеарат, полисорбаты (твины) и другие ПАВ.

В настоящей диссертационной работе впервые разработаны составы и технологии лекарственных препаратов противовоспалительного действия на основе биологически активных веществ цветков ханделии волосистой, изучены их физико-химические, технологические, биофармацевтические, фармакологические свойства и раскрыты научные основы применения их в медицинской практике.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология» в рамках плана научно-исследовательских работ прикладных проектов Ташкентского фармацевтического института «Разработка и совершенствование технологии лекарственных форм, а также изучение их качества и биофармацевтических показателей».

Целью исследования является разработка состава и технологии лекарственных форм гели, мази и пасты на основе жидкого экстракта ханделии волосистой отечественного происхождения противовоспалительного действия.

Задачи исследования:

на основе жидкого экстракта ханделии волосистой, используя методы математического планирования эксперимента, провести исследования по подбору оптимального состава и рациональной технологии аппликационных лекарственных форм: гели, мази и пасты противовоспалительного действия;

дать оценку качества разработанных лекарственных препаратов согласно требованиям нормативной документации;

определить структурно-механические свойства разработанных аппликационных лекарственных форм и изучить зависимость их от различных факторов;

разработать методы определения содержания действующих веществ и их стандартизации;

дать оценку разработанным лекарственным препаратам противовоспалительного действия с биофармацевтической точки зрения в опытах «in vitro», определить их биологическую активность и безопасность;

установить сроки годности и условия хранения лекарственных препаратов противовоспалительного действия;

на основании полученных результатов разработать нормативную документацию для представления в ГУП «Государственный центр по

экспертизе и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан для получения разрешения на медицинское применение предлагаемых лекарственных форм и представить на утверждение.

Объектом исследования выбран жидкий экстракт ханделии волосистой, который может быть применен в стоматологии для лечения пародонтита, в комплексном лечении больных угревой болезнью, при пиодермиях, осложнениях вторичной инфекцией в качестве противовоспалительного, рассасывающего средства.

Предмет исследования составляют подбор оптимального состава и рациональной технологии лекарственных форм на основе жидкого экстракта ханделии волосистой (гели, мази и пасты), контроль качества, определение технологических и структурно-механических характеристик, проведение биофармацевтических, фармакологических испытаний, подготовка нормативно-технической документации и рекомендация к внедрению в медицинскую практику.

Методы исследований. В исследованиях использованы технологические, физические, физико-химические, фармакологические методы и современные компьютерные программы. Оценка качества разработанных препаратов проведена в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей ГФ XI «Экстракты» и «Мази». В ходе качественного анализа и количественного определения лекарственных препаратов использованы методы спектрофотометрии (спектрофотометр НАСН DR/4000U, Германия), высокоэффективной жидкостной хроматографии (жидкостной хроматограф «Beckman System Gold», США), газохромато-масс – спектрофотометрические (GC-MS/HP 6990/5973 «Hewlett-Packard», США), для идентификации веществ - использование программной библиотеки Willey-275.l.

Фармакологические исследования по определению специфической активности и безвредности разработанных препаратов выполнены методами специальных фармакологических тестов на кафедре фармакологии, физиологии и клинической фармации Ташкентского фармацевтического института.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработаны составы и технологии получения аппликационных лекарственных форм: гели, мази и пасты на основе жидкого экстракта ханделии волосистой;

определены структурно-механические свойства мягких лекарственных форм: пластичность, структурная вязкость, способность дисперсных систем разжижаться в результате механической обработки (тиксотропность), а также доказаны что данные показатели являются основными при производстве, хранении и оценке качества мягких лекарственных форм;

определены специфическая активность и безвредность разработанных лекарственных препаратов, содержащих жидкий экстракт ханделии волосистой;

определены качественные и количественные показатели лекарственных препаратов жидкого экстракта ханделии волосистой, гели ханделии, мази ханделии и стоматологической пасты сложного состава, условия хранения и сроки годности, обеспечивающие их стабильность;

доказаны биофармацевтические свойства лекарственных форм в опытах «in vitro» и «in vivo».

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

в результате проведенных исследований разработаны нормативные документы на жидкий экстракт ханделии волосистой и мазь ханделии противовоспалительного действия;

на базе ООО «Torimed Pharm» апробированы технологии разработанных лекарственных препаратов: жидкого экстракта ханделии волосистой, мази и гели;

разработаны опытно-промышленные регламенты на жидкий экстракт ханделии волосистой, мазь и гель ханделии.

Достоверность результатов исследований. Результаты, полученные в ходе исследований, подтверждены на основе современных статистических методов анализа, химических, технологических, структурно-механических, фармакологических, биофармацевтических и результатами клинических испытаний. Проведенные исследования апробированы в опытно-промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования определяется возможностью производства оригинальных лекарственных средств на основе местного растительного сырья, не уступающих по терапевтической эффективности зарубежным препаратам-аналогам при значительно меньшей себестоимости. В результате проведенных исследований впервые разработаны оригинальные лекарственные препараты – на основе жидкого экстракта ханделии волосистой разработаны состав и технология гели, мази и пасты. При разработке составов и технологий лекарственных препаратов использованы методы математического планирования эксперимента.

Практическая значимость работы заключается в том, что на основании полученных данных жидкий экстракт ханделии волосистой, мазь и гель ханделии рекомендованы в медицинскую практику в качестве эффективных средств, проявляющих противовоспалительное действие; предлагаемые лекарственные препараты внедрены в промышленное производство.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов по разработке состава и технологии оригинальных лекарственных препаратов:

Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз утверждены нормативные документы на жидкий экстракт ханделии волосистой и мазь ханделии (ФС 42 Уз-0922-2017; ФС 42 Уз-1902-2017). Полученные составы дают возможность эффективного лечения стоматологических и дерматологических заболеваний противовоспалительного действия;

разработанные препараты жидкий экстракт ханделии волосистой и мазь ханделии зарегистрированы Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз (Рег.удостоверение № 003-06. 2006 г; № 07-11. 2011 г). Утверждение данных нормативных документов указывает на возможность производства экономически эффективных лекарственных средств на основе отечественного лекарственного растительного сырья;

разработаны и утверждены опытно-промышленные регламенты на жидкий экстракт ханделии волосистой, мазь ханделии и гель ханделии (даты утверждений: 15.12.2016 г; 29.12.2016 г; 29.07.2017 г). Разработка данных документов служит созданию нормативных основ разработки лекарственных препаратов противовоспалительного действия при лечении стоматологических и дерматологических заболеваний;

серийное производство жидкого экстракта ханделии волосистой, (приказ №440 от 16 октября 2006г) и мази ханделии (приказ №313 от 19 ноября 2011 г) налажено в ООО ««Togimed Pharm». В результате этого освоены технологии получения жидкого экстракта ханделии волосистой и мази ханделии. Производство данных препаратов позволит сократить импорт препаратов.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 6 международных и 9 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 27 научных работ, из них 11 научных статей, в том числе 8 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 189 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, охарактеризованы объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, названной **«Препараты лекарственного растительного сырья противовоспалительного действия: современное состояние и их применение»**, изложен обзор литературы, значение лекарственного растительного сырья в терапии заболеваний воспалительного

характера. Современное состояние лечения стоматологических заболеваний, общая характеристика лекарственных форм, предназначенных для практики стоматологии: жидкий экстракт, мягкие лекарственные формы. Приведены некоторые теоретические аспекты структурно-механических испытаний мягких лекарственных форм.

Во второй главе диссертации, названной **«Подбор состава и технологии жидкого экстракта ханделии на основе цветков ханделии волосолистной»**, приведены результаты исследований по подбору состава и технологии жидкого экстракта ханделии на основе цветков ханделии волосолистной, оценке качества, изучению физико-химических свойств, а также установлению сроков годности и условий хранения.

Оптимизацию процесса экстрагирования жидкого экстракта ханделии волосолистной проводили четырёхфакторным несимметричным дробным планом на основе латинского параллелепипеда первого порядка. В результате проведенных исследований выбран оптимальный режим экстракции. Жидкий экстракт получали методом ВНИИФ (1-метод) в соотношении 1:1, для экстрагирования использовали сырьё – цветки ханделии измельчённостью 3 мм, в качестве экстрагента был использован 96% этиловый спирт. С повышением температуры окружающей среды естественно экстрагирование происходит интенсивнее (при этом учитывалась средняя годовая температура). На качество полученного жидкого экстракта существенное влияние оказывают способ и время экстрагирования, с увеличением времени выдержки экстракта выход биологически активных веществ возрастает. Таким образом, на основе математического планирования эксперимента подобран оптимальный режим экстрагирования из цветков ханделии волосолистной.

Оценку качества разработанного жидкого экстракта ханделии волосолистной проводили в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи «Экстракты» (ГФ XI, вып.2) и соответствующей НД. Проведенные исследования позволили установить показатели качества ЖЭХВ, которые приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, содержание сухого остатка составляет не менее – 3 %, плотность $0,81-0,83 \cdot 10^3$ кг/м³, тяжелые металлы не более 0,01%. Микробиологическая чистота лекарственной формы соответствует предъявляемым к ней требованиям.

По результатам проведенных исследований разработан и утвержден Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники нормативный документ на экстракт ханделии волосолистной жидкий (ФС 42 Уз-0922-2017). Технология получения жидкого экстракта ханделии волосолистной апробирована в опытно-промышленных условиях (акт от 19 сентября 2016 г), также разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на данный препарат (дата утверждения 15 декабря 2016 г.).

Таблица 1

Результаты определения качественных показателей жидкого экстракта ханделии волосолистной

Определяемый показатель	Требования по НД	Результаты анализа
Описание	жидкость бурого цвета с характерным запахом, горько-пряного и слегка жгучего вкуса	соответствует
Подлинность	Сесквитерпеновые соединения азуленового ряда, флавоноиды	соответствует
Сухой остаток, %	не менее 3,0	соответствует
Плотность, кг/м ³	0,81-0,83 · 10 ³	соответствует
Тяжелые металлы, %	не более 0,01	соответствует
Микробиологическая чистота	В 1 мл препарата допускается наличие не более 10 ⁴ общего числа аэробных бактерий, не более 2 · 10 ² общего числа грибов и не более 10 ² энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий, при отсутствии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> и отсутствие <i>Salmonella</i> в 10 мл препарата.	соответствует
Номинальный объем, мл	23,75-26,25	соответствует
Количественное определение, %	Эфирные масла не менее 0,15	0,2289
	Сумма флавоноидов в пересчете на рутин не менее 0,29	0,3141

В третьей главе диссертации, названной **«Исследования по разработке гелевых лекарственных форм с жидким экстрактом ханделии волосолистной, предназначенных для стоматологической практики»**, приведены подбор состава и разработка технологии гели ханделии, результаты изучения структурно-механических и технологических свойств, оценки качества, изучения биологической доступности гели в опытах «in vitro», «in vivo» а также по установлению сроков годности и условий хранения.

Для научного обоснования предлагаемого состава гели ханделии был использован метод математического планирования эксперимента с использованием дробного четырёхфакторного плана эксперимента по латинскому кубу первого порядка. При разработке новой лекарственной формы – геля были выбраны следующие факторы: вид гелеобразователя (фактор А), их количество (фактор В), количество пластификатора (фактор С), а также термоустойчивость (фактор Д) разработанных композиций. При этом были подобраны вспомогательные вещества, обеспечивающие соответствующие качественные показатели и стабильность геля. Вид и количество подобранных вспомогательных веществ оценивались по следующим показателям: предельное напряжение сдвига (y^I), эффективная вязкость (y^{II}), сумма флавоноидов в пересчете на рутин (y^{III}), противовоспалительная активность (y^{IV}), проницаемость капилляров (y^V). Данные дисперсионного анализа экспериментальных данных по получению геля ханделии приведены в таблице 2.

Однородность дисперсии проверяли с помощью критерия Фишера, выявлено, что $F_{\text{эксп}} < F_{\text{табл.}}$. Это означает, что модель адекватна и на полноту процесса технологии геля ханделии, не оказывает существенного препятствия ни один из выбранных факторов.

Таблица 2

**Дисперсионный анализ экспериментальных данных по
получению геля ханделии**

Качественные показатели	Источник дисперсии	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F _{эсп.}	F _{табл.}
Предельное напряжение сдвига	Фактор А	2	6990624,16	3495312,08	0,252336	4,5
	Фактор В	2	7305389,95	3652694,98	0,263698	4,5
	Фактор С	2	6990624,16	3495312,08	0,252336	4,5
	Фактор D	2	7116609,01	3558304,505	0,256883	4,5
	Остаток	2	27703673,3	13851836,63	-	4,5
	Общая сумма	8	699574,006	-	-	4,5
Эффективная вязкость	Фактор А	2	887368,26	443684,13	0,244629	4,5
	Фактор В	2	887400,11	443700,05	0,244638	4,5
	Фактор С	2	887368,26	443700,05	0,244629	4,5
	Фактор D	2	1337141,41	668570,71	0,368623	4,5
	Остаток	2	-3627397, 6	-1813698,80-	-	4,5
	Общая сумма	8	371880,431	-	-	4,5
Количественное содержание суммы флавоноидов при пересчете на рутин	Фактор А	2	- 0,2597276	-0,1298638	-0,1904772	4,5
	Фактор В	2	-0,2597278	-0,12986388	-0,1904773	4,5
	Фактор С	2	-0,259728	-0,1298638	-0,1904772	4,5
	Фактор D	2	-0,259727	-0,12986338	-0,1904766	4,5
	Остаток	2	-1,3635626	-0,68178131	-	4,5
	Общая сумма	8	-0,3246529	-	-	4,5
Противовоспалительная активность	Фактор А	2	15456,0027	7728,001389	-0,3332746	4,5
	Фактор В	2	15469,4427	7724,721389	-0,3335644	4,5
	Фактор С	2	15456,0027	7728,001389	-0,3332746	4,5
	Фактор D	2	15609,1477	7804,573892	-0,3365768	4,5
	Остаток	2	-46376,186	-23188,0930	-	4,5
	Общая сумма	8	167,449445	-	-	4,5

Для оптимизации процесса получения геля ханделии была составлена таблица предпочтений для выделения лидера, как это обычно делают в турнирах: предпочтения отмечаются единицей, а отсутствие их – нулем. Для каждого уровня фактора подсчитывается предпочтение. «Лидер» (L) получает самое большое количество очков. При сравнении всех уровней факторов установлено, что вид гелеобразователя существенного влияния на качество полученных гелей не оказывает. Вместе с тем, концентрация гелеобразователя имеет следующие тенденции $v_1 < v_2 < v_3$; на показатели предельного напряжения сдвига и эффективную вязкость геля в значительной степени оказывает влияние концентрация глицерина, вводимого в качестве пластификатора $c_1 < c_2 < c_3$; на терапевтическую эффективность существенное влияние оказали вид и количество используемых вспомогательных веществ, как вид гелеобразователя, так и концентрация пластификатора. При этом, более высокую терапевтическую эффективность оказали гели, полученные на основе NaКМЦ. Высвобождение флавоноидов из геля, полученного на основе желатина показало самые

низкие значения. Лучший результат показал состав геля ханделии, содержащий: жидкий экстракт ханделии волосистой-20,0; лидокаина гидрохлорид-2,0; ментол-0,1; NaКМЦ – 6,0; глицерин– 10,0; вода очищенная до 100,0. Гель на основе Na-КМЦ был приготовлен по следующей технологии: отвешенное количество Na-КМЦ помещали в фарфоровую чашку и заливали водой очищенной с растворенным в ней лидокаином гидрохлоридом, оставляли для набухания на 30-40 мин. К набухшей массе Na-КМЦ добавляли глицерин, нагревали до 50-70°C и тщательно перемешивали. Ментол растворяли в жидком экстракте ханделии волосистой, затем вводили в гелевую массу и перемешивали до получения однородной массы.

Технологическая схема гели ханделии приведена на рис 1.

Оценку качества гели ханделии проводили в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи «Мази» (ГФ XI, вып.2) и соответствующей НД. Согласно данным, приведенным в таблице 3, анализируемые гели по качественным и количественным показателям соответствуют предъявляемым требованиям.

Таблица 3

Результаты изучения качественных характеристик гели «Ханделии»

Определяемый показатель	Нормативы по НД	Полученные результаты
Описание	гель однородный, бурого цвета, свободный от посторонних включений, с характерным специфическим запахом ментола.	соответствует
Подлинность	Рутин, лидокаин гидрохлорид. ВЭЖХ в ходе количественного определения. Ментол. ГХ в ходе количественного определения. Эфирные масла. ГХ следовые количества β-кариофиллен и хамазулен.	соответствует
Однородность	Согласно требованиям НД, не должно обнаруживаться видимых частиц в 3-х из 4-х проб	соответствует
Значение pH водного извлечения (1:10)	6,50-8,00	7,5
Потеря в массе при высушивании, %	Не должна превышать 14	13
Термостабильность	Не должно происходить расслаивания при выдерживании в термостате при температуре 40±2°C в течение 6-ти часов.	соответствует
Коллоидная стабильность	Не должно происходить расслаивания при центрифугировании со скоростью 1500 об/мин в течение 300 сек	соответствует
Микробиологическая чистота	В 1 г препарата допускается наличие общего числа аэробных бактерий и грибов (суммарно) не более 100, не более 10 энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий, при отсутствии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	соответствует
Количественное содержание, %	Сумма флавоноидов в пересчете на рутин не менее 0,03%	0,061
	Лидокаин гидрохлорид 0,018-0,022 в 1г геля	0,020
	Ментол 0,0009 -0,00110 в1г геля	0,0009

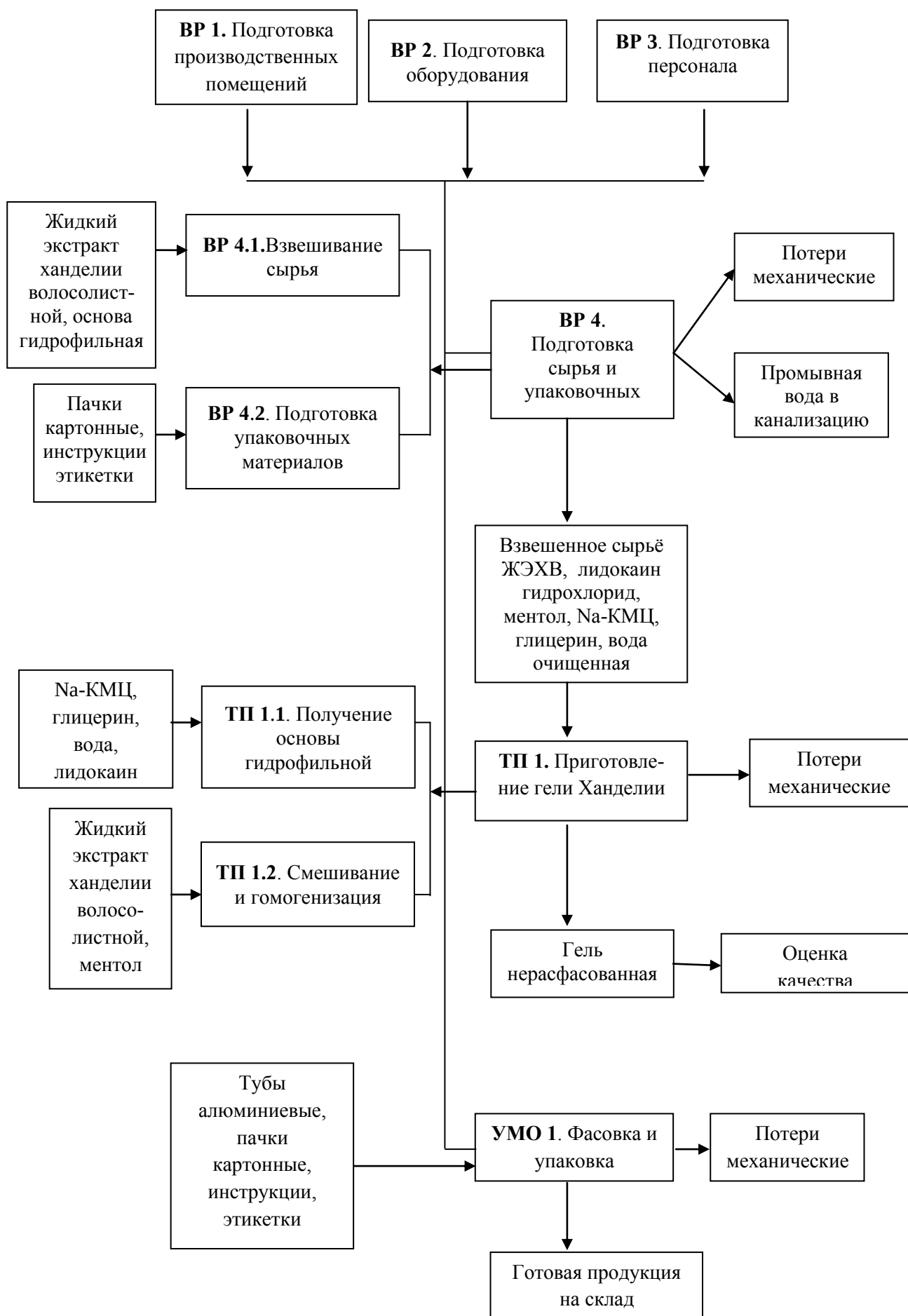


Рис.1. Схема технологического процесса производства геля ханделии

Изучение структурно-механических свойств гели ханделии проводили в сдвиговом потоке, генерированном в системе ячейки коаксиальных цилиндров S/S2 на приборе «Реотест-2» при различной температуре (25 °С, 40 °С, 55 °С).

Полученные результаты подтверждают наличие структуры в исследуемом геле по факту с ростом напряжения сдвига увеличивается градиент скорости и уменьшается эффективная вязкость под воздействием возрастающих сил деформации. Для проведения сравнительного анализа структурно-механического поведения гели построили реограммы в виде зависимости градиента скорости от напряжения сдвига для различной концентрации Na-КМЦ ($C_{\text{Na-кмц}}$) при постоянной температуре 25 °С (рис. 2).

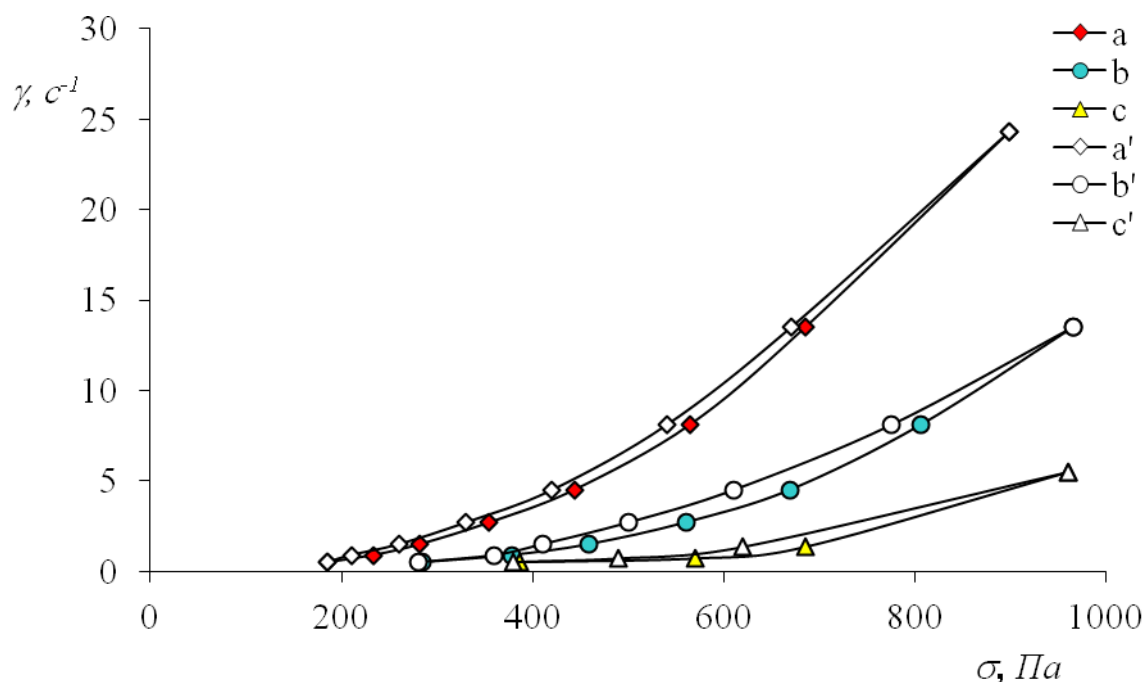


Рис.2. Зависимость градиента скорости (γ) от напряжения сдвига (σ) для гели «Ханделии», содержащего Na-КМЦ с $C_{\text{Na-кмц}}$: а - 5 %; б – 6 %; с – 7%.

Видно, что с повышением напряжения сдвига значение градиента скорости заметно интенсивнее, непрямолинейно растет. Это показывает реализации неньютоновского течения (поведения) гели «Ханделии» в сдвиговом потоке в результате деформационного изменения его геле-структуры под действием сдвига. Обратный процесс, непрерывное снижение напряжения сдвига сопровождается с некоторым смещением кривых в область больших значений градиента скорости и проявляется гистерезисный эффект, свидетельствующий о структурировании гели в потоке. Причем, наиболее выраженный гистерезисный эффект наблюдается при концентрации Na-КМЦ $C_{\text{Na-кмц}}=6\%$. Видимо, при данной концентрации Na-КМЦ в гели создается наиболее благоприятное условие для структурирования и ассоциирования деформационно-упорядоченных макромолекул в сдвиговом потоке. Это позволяет предполагать, что гель ханделии с такой концентрацией Na-КМЦ проявляет сравнительную устойчивость к воздействиям сдвигового потока.

Структурное превращение гели и переход его в состояние течения в сдвиговом поле сопровождается не только деформационными изменениями, но и скольжением компонентов между собой по направлению потока. Такие сложные реологические процессы оцениваются эффективной вязкостью ($\ln \eta_{эфф.}$), которая является важной характеристикой текучей системы, в данном случае, гели «Ханделии». С учетом полученных данных построили реограммы в виде зависимости $\ln \eta_{эфф.}$ от γ , которые приведены на рис.3, 4 и 5.

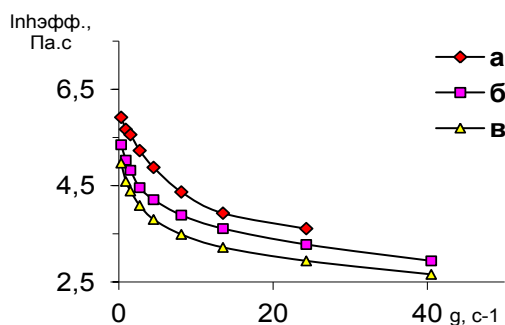


Рис.3. Зависимость эффективной вязкости ($\ln \eta_{эфф.}$) от градиента скорости (γ) для гели «Ханделии», содержащего 5 % Na-КМЦ в сдвиговом потоке при различной температуре: а - 25 °С; б - 40 °С; в - 55 °С.

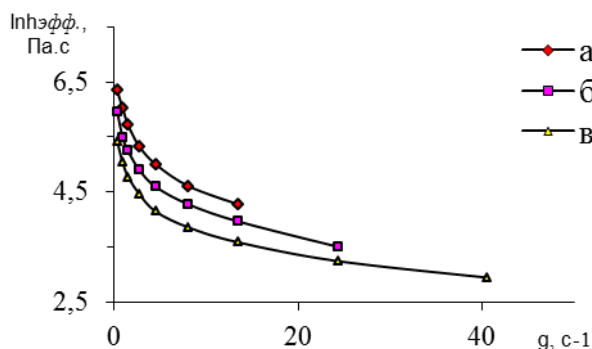


Рис.4. Зависимость эффективной вязкости ($\ln \eta_{эфф.}$) от градиента скорости (γ) для гели «Ханделии», содержащего 6 % Na-КМЦ в сдвиговом потоке при различной температуре: а - 25 °С; б - 40 °С; в - 55 °С.

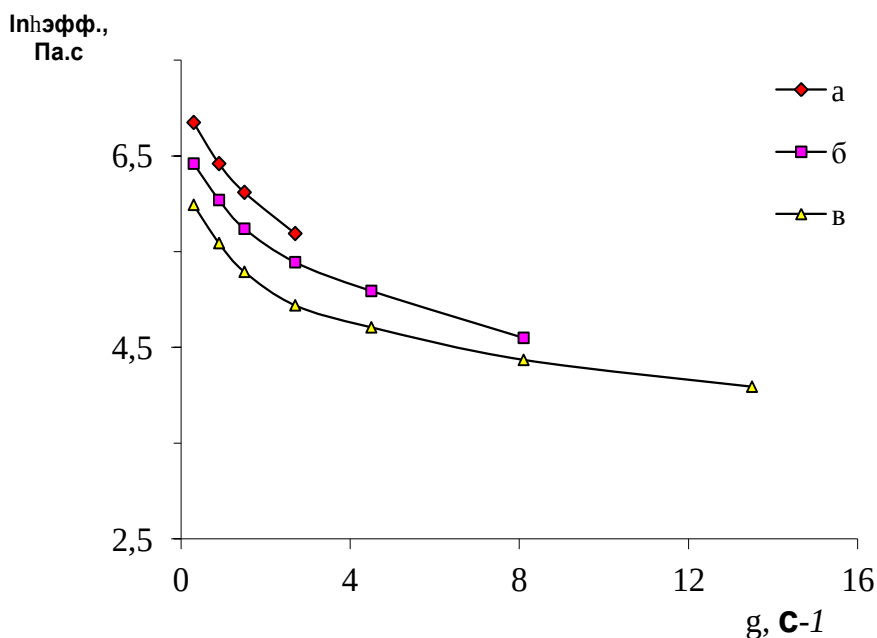


Рис.5. Зависимость эффективной вязкости ($\ln \eta_{эфф.}$) от градиента скорости (γ) для гели «Ханделии», содержащего 7 % Na-КМЦ в сдвиговом потоке при различной температуре: а - 25 °С; б - 40 °С; в - 55 °С.

Из рисунков видно, что кривые зависимости характерны для неньютоновской жидкости, т.е. происходит структурно-механическое превращение и переход «гель – в текучее состояние» и интенсивное

деформационное изменение Na-КМЦ в сдвиговом поле, генерированном в зазоре коаксиальных цилиндров. Кривые смещаются в область малых значений эффективной вязкости при повышении температуры в результате разрушения межмолекулярных связей, контактов и узлов в гели и повышения его текучести под действием сдвигового поля. Данное смещение сравнительно эффективнее реализуется в случае гели «Ханделии», содержащего 5% Na-КМЦ, чем при содержании 6 % и 7 % Na-КМЦ. Такое различие, безусловно, связано со сравнительно устойчивой структурной организации гели при содержании большого количества Na-КМЦ. Результаты изучения структурно-механических показателей геля, позволяют считать, что в сдвиговом поле гели «Ханделии» зависимо от концентрации Na-КМЦ ($C_{Na-кмц}=5\%, 6\%, 7\%$) и температуры ($t=25^{\circ}C, 40^{\circ}C, 55^{\circ}C$) разрушается и переходит в текучее состояние. Данное структурное превращение реализуется при определенных реологических условиях, т.е. значениях предельного напряжения сдвига и градиента скорости, а образцы гели характеризуются отчетливыми показателями структурной жесткости, механической стабильности, эффективной вязкости, энергии активации вязкого течения.

Для определения степени высвобождения действующих веществ из гелей нами была применена методика равновесного диализа по Л. Кривчинскому через полупроницаемую мембрану (целлофановая пленка) марки К-100 толщиной 50 мкм в 50 мл диализной среды в условиях термостатирования ($37^{\circ}C \pm 0,5^{\circ}C$). В качестве диализной среды использовали воду очищенную, а как модельные образцы нами взят гель, приготовленный на основе Na-КМЦ. Через определенные промежутки времени (1; 2; 3; 4; 5 ч) отбирали пробу диализата в количестве 5 мл, восполняя отобранное количество новой порцией очищенной воды в диализате. Количество высвободившегося в диализат суммы флавоноидов в пересчете на рутин определяли методом ВЭЖХ. (рис.6.).

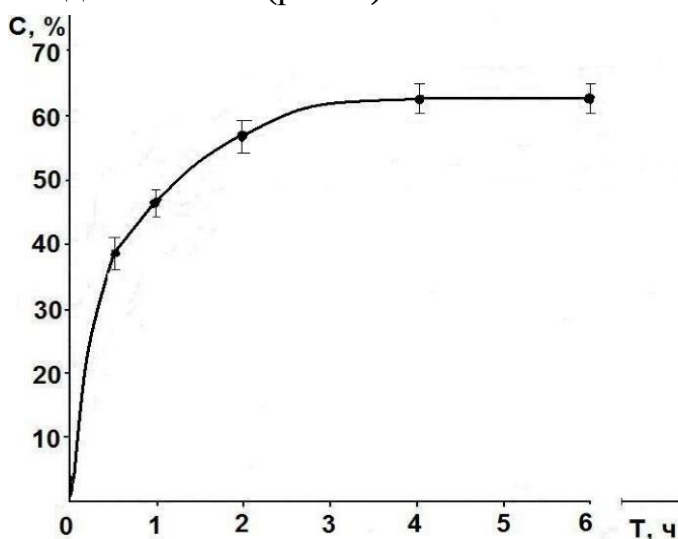


Рис.6. Кинетика высвобождения суммы флавоноидов из гели ханделии, приготовленный на основе Na-КМЦ

Как видно из рис. 6, биодоступность действующего вещества из гели достигала - 61,5%. Максимальная концентрация суммы флавоноидов в пересчете на рутин в диализате наблюдалась через 5 часов.

По результатам проведенных научно-исследовательских работ разработан и представлен в Государственный центр по экспертизе и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники Министерства здравоохранения Республики Узбекистан нормативно-технические документации на «Гель ханделии». На сегодняшний день препарат разрешен на клинические испытания (решение Президиума фармакологического комитета № 24, 15.12.2016. На основании проведенных работ на базе ООО «Torimed pharm» апробирована технология данного препарата (акт от 17 мая 2017 г.), также разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на гель ханделии (дата утверждения 29 июня 2017 г.).

В четвертой главе диссертации, названной **«Разработка технологии лекарственных форм на основе растительного сырья местного происхождения»**, приведены результаты по подбору состава, рациональной технологии, оценке качественных, количественных и реологических показателей, а также изучению стабильности мази ханделии на основе жидкого экстракта ханделии волосистой.

Проведен экспериментальный выбор оптимальной концентрации фитосубстанции жидкого экстракта ханделии волосистой и состава вспомогательных веществ. Концентрация жидкого экстракта ханделии волосистой в мази была выбрана 10% в результате предварительных фармакологических исследований и токсикологического изучения по противовоспалительной активности и отсутствия общетоксического действия. Определяющим фактором, обуславливающим эффективное действие лекарственного вещества в мазях является выбор мазевой основы. Нами были использованы традиционные основы, как гидрофобная, гидрофильная, эмульсионная и абсорбционная (таблица 4).

Таблица 4

Мазевые композиции основ с жидким экстрактом ханделии волосистой

Ингредиенты	Основа носитель, г			
	№1 гидрофобная	№2 гидрофильная	№3 эмульсионная	№4 абсорбционная
Вазелин	90,0		60,0	
Бентонит		35,0		
Глицерин		10,0		
Эмульгатор Т2			10,0	5,0
Вазелиновое масло				70,0
Воск				15,0
ЖЭХВ	10,0	10,0	10,0	10,0
Вода очищенная		45,0	20,0	

Технология приготовления мазей проводилась согласно общеизвестных. На первом этапе выбора оптимального состава мази критериями отбора были: однородность, термо-, коллоидная устойчивость. Все исследуемые мази однородны. Мази с ЖЭХВ, приготовленные на эмульсионной и абсорбционной основах после термостатирования, центрифугирования не изменились (расслоения не было), а мазь на гидрофильной основе расслоилась на 2 слоя. После первого этапа отбора неустойчивые мазевые составы №1,2 и №4 были исключены из объектов дальнейших исследований, как неустойчивые. Для дальнейших исследований использован состав мази № 3.

Результаты оценки качества мази ханделии приведены в таблице 5.

Согласно полученным данным анализируемая мазь по качественным и количественным показателям соответствует требованиям НД.

Таблица 5

Результаты определения качественных характеристик мази «Ханделии»

Определяемый показатель	Нормативы по НД	Полученные результаты
Внешний вид	мазь мягкой консистенции, жирная на ощупь и с характерным цветочным запахом и цветом	соответствует
Подлинность	<i>Рутин</i> . ВЭЖХ в ходе количественного определения.	соответствует
	<i>Сесквитерпеновые соединения азуленового ряда</i> с 1% раствор парадиметиламино-бензальдегида в концентрированной серной кислоте даёт красно-бурое окрашивание с осадком.	
Значение pH водного извлечения (1:10)	4,50-6,50	6,2
Однородность	Согласно требованиям НД, не должно обнаруживаться видимых частиц в 3-х из 4-х проб	соответствует
Коллоидная стабильность	Не должно происходить расслаивания при центрифугировании со скоростью 1500 об/мин в течение 300сек	соответствует
Термостабильность	Не должно происходить расслаивания при выдерживании в термостате при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 6-ти часов	соответствует
Микробиологическая чистота	В 1 г препарата допускается наличие общего числа аэробных бактерий и грибов (суммарно) не более 100, не более 10 энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий, при отсутствии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	соответствует
Количественное содержание, %	Сумму флавоноидов в пересчёте на рутин не менее 0,03%	0,039

Изучением реологических свойств мази ханделии в сдвиговом потоке было определено, что для мази ханделии при 25°C предельное напряжение сдвига составила $\sigma_{np} = 80 \text{ Па}$. При повышении температуры до 40°C и 55°C значение предельного напряжения сдвига понижается до 25Па, происходит частичное разрушение структуры мази под влиянием тепла до начала воздействия сдвигового потока.

Определено, что коэффициент жесткости η_p уменьшается от 18 Па.с на 1,8 Па.с, т.е. на порядок при повышении температуры от 25 °С до 40 °С, а на 1,25 раза когда достигается 55 °С. Можно предполагать, что в области выше 40 °С мазь становится весьма неустойчивой и теряет жесткость. Изменение температуры заметным образом влияет на механическую стабильность (S_m). Уменьшение механической стабильности от 1,9 на 1,6 с ростом температуры от 25 °С до 55 °С связано с расслаблением взаимодействий компонентов в результате роста тепловых движений в мази. Повышение температуры способствует смещению кривых в область малых значений эффективной вязкости. Такое смещение реограмм подтверждает разрушение структуры мази и перехода её в текучее состояние не только под действием сдвига, но и воздействием тепла.

Следует отметить, что в целом воспроизводимость полученных результатов сохраняется, т.е. значения эффективной вязкости, измеренные при повышении и снижении величины градиента скорости, практически совпадают и не проявляются гистерезисные эффекты. Это свидетельствует о том, что в сдвиговом поле течение мази характеризуется слоистым движением, и внутренние структурные изменения не сопровождаются тиксотропным эффектом, т.е. структурообразованием или формированием новой фазы (рис 7.). С ростом температуры значение динамической вязкости монотонно снижается ($t = 25^\circ\text{C}, \eta = 172 \text{ Па.с.}$; $t = 40^\circ\text{C}, \eta = 54,6 \text{ Па.с.}$; $t = 55^\circ\text{C}, \eta = 33,1 \text{ Па.с.}$). Такое изменение вязкости, прежде всего, обусловлено, тепловым разрушением структуры мази, вернее, разрывом межмолекулярных связей между компонентами в ней под действием тепла (рис.8).

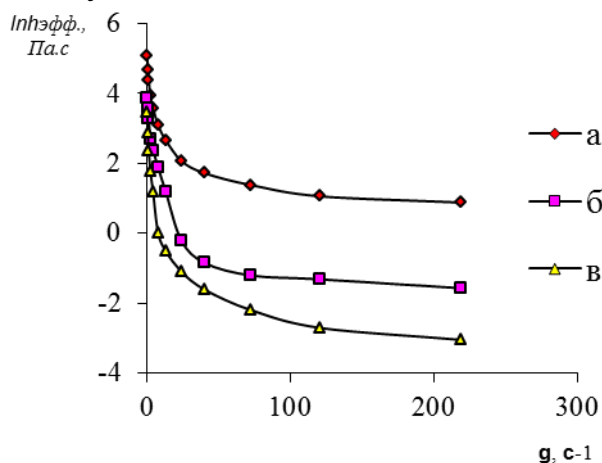


Рис. 7. Зависимость эффективной вязкости ($\ln \eta_{\text{эфф.}}$) от градиента скорости ($\dot{\gamma}$) для мази «Ханделии» при температуре: а) 25 °С; б) 40 °С; в) 55 °С.

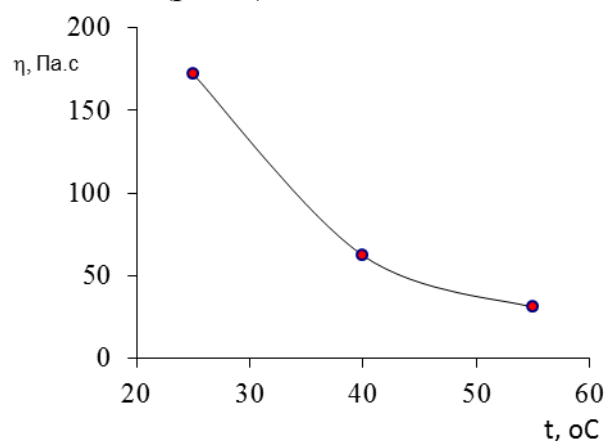


Рис. 8. Зависимость динамической вязкости (η) от температуры (t) для мази «Ханделии»

При снижении температуры исходная структура мази практически восстанавливается. Это свидетельствует о том, что в реализованном диапазоне сдвигового воздействия и тепла не происходят термомеханические процессы, связанные с деструкцией компонентов мази. В целом полученные результаты позволяют считать, что очевидно, биологическая активность мази

«Ханделии» практически сохраняется при сдвиге и изменении температуры в интервале 25 - 55 °С.

Полученное значение $E_a = 45,7 \text{ кДж/моль}$ для мази «Ханделии» находится в диапазоне энергии водородных связей 3 – 50 кДж/моль. Это показывает, что при слоистом течении мази в сдвиговом поле происходит разрыв на уровне водородных связей, а не ковалентных химических связей. Данный результат, безусловно, является очень важной характеристикой мази для определения её возможностей практического применения. Полученные данные позволяют прогнозировать условия хранения анализируемой мази ханделии и установить температурный режим не более 25°С.

Высвобождение действующих веществ из мази «Ханделии», приготовленной на эмульсионной основе, изучали методом равновесного диализа по известной методике, приведенной на с.45 для гели ханделии. В качестве диализной среды использовали карбонатный буфер. Через каждые 3 часа в течение 9 часов отбирали пробу диализата каждый раз восполняя отобранное количество новой порцией раствора диализата. Кинетика высвобождения суммы флавоноидов из мази «Ханделии» на эмульсионной основе изображена на рисунке 9.

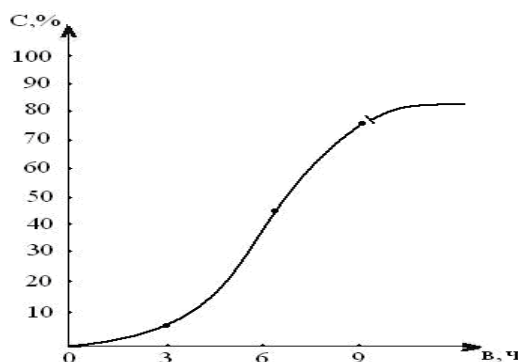


Рис.9. Кинетика высвобождения суммы флавоноидов из мази на эмульсионной основе с Т-2.

Биологическая доступность действующего вещества в мази ханделии составила от 45,0 до 75,0%, что обеспечивает достаточно хорошую биодоступность.

На основании проведенных работ разработан и утвержден Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники нормативный документ на мазь ханделии (ФС 42 Уз-0215-2017), данный препарат разрешен Министерством здравоохранения РУз к широкому применению в медицинской практике в качестве противовоспалительного средства (регистрационное удостоверение №07-06.2011г). На базе ООО «Torimed Pharm» апробирована технология данного препарата (акт от 2 октября 2016г), также разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на мазь ханделии (дата утверждения 29 декабря 2016 г.).

В пятой главе диссертации, названной **«Разработка технологии стоматологической пасты многокомпонентного состава»**, приведены

результаты исследований по разработке технологии комбинированной стоматологической пасты, оценке качества, структурно-механические свойства и изучению стабильности.

Для научно-обоснованного подхода к разработке технологии были проведены исследования по подбору составов пасты, содержащие: жидкий экстракт ханделии волосистой, настойку календулы, настойку зверобоя, настой шалфея, ментол, Na-КМЦ основу, мел осаждённый, вазелиновое масло, натрий гидрокарбонат, глицерин, вода очищенная.

Предварительными исследованиями была изучена совместимость фитопрепаратов со вспомогательными веществами, использующимся в технологии пасты. Были приготовлены пасты на основе фитопрепаратов на гидрофильной основе. Составы зубных паст приведены в таблице 6.

Таблица 6.

Составы зубных паст

Компоненты зубных паст	Составы образцов пасты, г								
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
Глицерин	11,5	16,5	22,5	17,5	18,0	22,5	22,5	17,5	22,5
Натрий гидрокарбонат	0,5	0,5	0,1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Мел химический осаждённый	38,6	38,6	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0
Вазелиновое масло	3,6	3,6	-	5,0	-	-	-	5,0	-
NaКМЦ глицериновая основа	-	-	14,8	30,0	29,98	29,98	29,98	29,98	18,98
35%ный бентонитовый гель	26,8	26,8	-	-	-	-	-	-	-
Ментол	-	-	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Настойка зверобоя	1,0	1,0	7,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Настойка календулы	1,0	1,0	7,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Настой шалфея	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
ЖЭХВ	2,0	2,0	10,0	2,0	2,0	2,0	7,0	2,0	10,0
Вода очищенная	5,0	-	-	5,0	5,0	5,0	-	-	-

На следующем этапе исследования согласно требованиям НД определены однородность и термо-устойчивость паст. В результате для дальнейших исследований выбраны составы пасты №8 и №9.

С целью оптимального подтверждения состава пасты проводилось изучение их структурно-механических свойств. Паста ханделии была получена в двух вариантах А (№8) и Б (№9), которые различались по содержанию основных компонентов, но некоторые составляющие, необходимые для формирования пасты были в одинаковом количестве.

Сопоставление состава этих вариантов пасты показало, что увеличение содержания жидкого экстракта ханделии и настоек по пять раз в варианте Б по сравнению с вариантом А способствует уменьшению количества загустителя Na-КМЦ более, чем в 1,5 раза для удержания формы пасты в виде мягкой лекарственной формы. Такое различие в определенной степени влияет на структурные организации пасты и их структурно-механические свойства. Поэтому, становится очень важным сравнительное изучение реологических свойств вариантов А и Б пасты ханделии в сдвиговом потоке для того, чтобы определить их структурных особенностей и поведений при воздействии внешних деформационных сил и факторов.

Самая важная характеристика структурного поведения и превращения данных мягких лекарственных форм в текучее состояние является эффективная вязкость, обусловленная внутренним трением составляющих и слоев, деформационным изменением компонентов под действием напряжения сдвига или градиента скорости потока. С учетом этого проводили сравнительные реологические исследования вариантов пасты А и Б в сдвиговом потоке на приборе «Реотест-2» при различной температуре.

Выявлено, что пасты «Ханделии» проявляют неньютоновские течения в сдвиговом потоке. При этом вариант пасты А ведет себя как устойчивая система, по сравнению с вариантом пасты Б, содержащий относительно малое количество загустителя Na-КМЦ, так как с ростом температуры от 25 °С до 40 °С предельное напряжение сдвига снижается от 215 Па до 160 Па для варианта А, а от 65 Па до 40 Па для варианта Б. Также происходит уменьшение коэффициента жесткости от 35 Па.с до 26 Па.с (для пасты Б от 28 Па.с до 21 Па.с) и механической стабильности от 2,3 до 1,9 (для пасты Б от 2,1 до 1,8). Значение энергии активации вязкого течения E_a = 27,4 кДжмоль для пасты А, а E_a = 23,3 кДжмоль для пасты Б. В целом можно считать, что пасты с такими показателями пригодны для практического применения в качестве мягкой лекарственной формы. Таким образом, результаты проведенных сравнительных реологических исследований образцов пасты ханделии показали, что вариант А, содержащий сравнительно большого количества загустителя Na-КМЦ ведет себя как устойчивая система, способная удерживать умеренных воздействий внешних полей. Вариант Б пасты, содержащий сравнительно малое количество загустителя легко разрушается и ускоряется течение в сдвиговом потоке. В целом варианты пасты проявляют неньютоновские течения, характеризуются конкретными значениями предельного напряжения сдвига, структурной жесткости, механической устойчивости, энергии активации вязкого течения, зависящего от состава и температуры. Пасты с такими показателями пригодны для практического применения в качестве мягкой лекарственной формы. В результате дальнейшие исследования проводились для пасты варианта А. Результаты изучения физико-химических и технологических свойств пасты стоматологической представлены в табл. 7.

Таблица 7

Результаты изучения физико-химических и технологических свойств пасты стоматологической

№ п/п	Определяемый показатель	Нормативы по НД	Полученные результаты
1	Описание	Готовая паста бледно-желтого цвета, со слабым своеобразным запахом растительных экстрактов, мягкой консистенции.	соответствует
2	Однородность	Согласно требованиям НД, не должно обнаруживаться видимых частиц в 3-х из 4-х проб	соответствует
3	Величина pH водного извлечения	5,5-10,5	9,2
4	Потеря в массе при высушивании, %	Не более 14	8,34
5	Дисперсность, мкм	70-100	75
6	Термостабильность	Паста не должна расслаиваться при термостатировании ($40\pm 2^{\circ}\text{C}$) в течение 6 ч.	соответствует
7	Коллоидная стабильность	Паста не должна расслаиваться при центрифугировании в течение 300сек при 1500 об/мин	соответствует
8	Микробиологическая чистота	В 1 г препарата допускается наличие общего количества мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов КОЕ/1 г, не более $1 \cdot 10^2$ при отсутствии Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus и плесневые грибы и дрожжи	соответствует

По результатам проведенных научно-исследовательских работ разработан нормативный документ (ТУ) для стоматологической пасты и получено согласие на производство стоматологической пасты на базе ООО «Torimed Pharm» опытные серии в лабораторных условиях (письмо № 1288 от 12.09.17).

Для всех разработанных лекарственных препаратов проведены доклинические фармакологические исследования на кафедре фармакологии, физиологии и клинической фармации Ташкентского фармацевтического института под руководством профессора, д.м.н. Х.У.Алиева. Противовоспалительная активность ЖЭХВ составила- 42,48%, спазмолитическое действие – 34,55%, биоэквивалентность ЖЭХВ по сравнению с настоем ханделии волосистой -53,71%, противовоспалительная активность мази «Ханделии» составила- 54,61%. В ходе исследований изучены острая токсичность, специфическая противовоспалительная и капилляроукрепляющая активность, а также местнораздражающее действие препарата гели ханделии. При этом установлено, что по классификации токсичности соединений препарат гель ханделии относится к 5 классу – практически нетоксичных веществ. Исследование специфической активности и острой токсичности гели ханделии проводили в сравнении с препаратом Камистад (Германия).

Результаты проведенных исследований подтверждают наличие у предлагаемых препаратов ярко выраженной *специфической противовоспалительной активности, сопоставимой с таковой препаратов-сравнения, а также безвредность.*

Установление условий хранения и сроков годности разработанных лекарственных препаратов проводили в условиях естественного хранения при 21 ± 2 С. Опытные образцы были упакованы в различные таро-упаковочные материалы. Результаты исследований проведенных методами естественного хранения позволили установить срок годности: для жидкого экстракта ханделии волосистой, мази и гели ханделии равный 2 годам, а для стоматологической пасты 1,5года .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В результате проведенных биофармацевтических, структурно-механических комплексных исследований на основе жидкого экстракта ханделии волосистой впервые созданы новые составы и технологии отечественных аппликационных лекарственных средств гели, мази, пасты противовоспалительного действия.

2.Подобран оптимальный состав и разработана эффективная технология получения гели, мази ханделии и стоматологической пасты. Установлены методы контроля качества и стандартизации. Разработаны и утверждены Главным Управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз Фармакопейные статьи на экстракт ханделии волосистой жидкий (ФС 42-Уз 0922-2017) и мазь ханделии (ФС 42-Уз 0215-2017).

3.Впервые проведен комплекс исследований структурно-механических свойств разработанных мягких лекарственных форм (мазей, гелей и паст) на основе экстракта ханделии волосистой методом практической реологии и установлено, что образцы характеризуются неньютоновскими поведениями, т.е. проявляют высоко вязкостные течения в сдвиговом поле. Показано, что структурно-механическая жесткость и механическая стабильность, текучесть в определенной степени зависят от состава и температуры, причем повышение температуры способствует улучшению текучести образцов.

4. Проведены доклинические фармакологические исследования и клинические испытания жидкого экстракта ханделии волосистой и мази ханделии. Решением Главного Управления по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз, разрешены для медицинского применения в качестве лекарственного средства (регистрационные удостоверения: № 003-06 «Жидкий экстракт ханделии волосистой», № 07-11 «Мазь ханделии»);)

5. Фармакологическим комитетом Государственного центра по экспертизе и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники МЗ РУз «Гель ханделии» разрешен к клиническим

испытаниям (письмо №03-1/1523; 15.09.2017, протокол клинического исследования 12.05.2017);

6. Определены сроки годности разработанных лекарственных форм: для жидкого экстракта, мази и гели в условиях естественного хранения 2 года и для стоматологической пасты 1,5 года.

7. Разработаны и утверждены опытно-промышленные регламенты получения жидкого экстракта ханделии волосолистной, мази, гели ханделии. Технологии получения жидкого экстракта, мази и гели ханделии апробированы на базе ООО «Torimed Pharm», (акты апробирования от 19 сентября, 2 октября 2016 г. и 17 мая 2017 г.).

8. Разработан нормативный документ (ТУ) для стоматологической пасты и получено согласие на производство стоматологической пасты на базе ООО «Torimed Pharm» опытные серии в лабораторных условиях (письмо № 1288 от 12.09.17).

9. Результаты научно-исследовательских работ включены и использованы в проекте Государственного гранта АДСС 15.28.3 Ташкентского фармацевтического института, регистрационный код проекта: ПЗ-2014- 0916095841 «Разработка технологии и фармакологическое изучение фитодерматологических аппликационных лекарственных форм из местного сырья, обладающих противовоспалительным, антиаллергенным, антидиабетическим и регенерирующим действием». (Без участия автора, 2015-2017 гг.).

10. Результаты исследований внедрены в учебный процесс Ташкентского фармацевтического института по специальности «Основы фитокосметики» факультета промышленной фармации в виде учебно-методического руководства, утвержденного МЗ РУз (согласовано с центром по Развитию медицинского образования МЗ РУз №4 от 22.04.2013 г.).

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

ZIYAMUKHAMEDOVA MUNOJOT MIRGIYASOVNA

**TECHNOLOGICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF
MEDICINAL FORMS BASED ON HANDELIA TRIHOPHYLLA WITH
ANTI-INFLAMMATORY ACTION**

15.00.01-Technology of drugs

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION
OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (DSc)**

Tashkent – 2018

The subject of doctoral dissertation (DSc) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in B2017.2.DSc/Far8.

Dissertation is carried out at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is placed on web page to address (www.pharmi.uz) and information-educational portal «ZiyoNet» at address: www.ziynet.uz.

Scientific consultant:

Nazarova Zarifa Alimdjanovna

Doctor of pharmaceutical sciences, professor

Official opponents:

Mamatkhanov Akhmathon Umarkhanovich

Doctor of technical sciences, professor

Yunusova Khalida Mannanovna

Doctor of pharmaceutical sciences, professor

Khudayberdiyev Maruf Obidovich

Doctor of technical sciences, professor

Leading organization:

**Uzbek chemical-pharmaceutical scientific-research
institute named after A.Sultanov**

Defense will take place «____» _____ 2018 ____ at the meeting of scientific council number DSc.27.06.2017. Far.32.01 at the Tashkent Pharmaceutical institute to address: 100015, Uzbekistan, Tashkent 100015 Tashkent, st.Aybek, 45. Phone/Fax: (99871) 256-37-38, e-mail: pharmi@pharmi.uz.

Doctoral dissertation is registered in the Information-resource centre at the Tashkent pharmaceutical Institute №____, it is possible to review it Information-resource centre (100015, Tashkent, st. Aybek, 45. Phone/Fax: (99871) 256-37-38.

Abstract dissertation sent out on «____» _____ 2018.

(mailing report № _____ «____» _____ 2018).

I.I.Alimdjanov

Chairman of scientific council on conferment of scientific degree, doctor of medical sciences, professor

R. T. Tulyaganov

Scientific secretary of the scientific Council on conferment of scientific degree, doctor of biology, Associate professor

S.N.Aminov

Chairman of scientific seminar at scientific council on conferment of scientific degree, doctor of chemical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation)

The aim of research work is to develop the composition and technology of dosage forms based on the liquid extract of *Handelia trichophylla* (gel, ointment and paste) of anti-inflammatory action based on local plant material.

The object of the research work was chosen the liquid extract of *Handelia trichophylla*, which can be used in dentistry for the treatment of periodontitis, in the complex treatment of patients with acne, with pyoderma, complications with secondary infection as an anti-inflammatory, resolving agent.

Scientific novelty of research work is as follows:

for the first time, compositions and technologies for obtaining the liquid extract of *Handelia trichophylla* and based on it gel, ointment and paste have been worked out;

the structural and mechanical properties of soft medicinal forms have been studied: plasticity, structural viscosity, the ability of disperse systems to liquefy as a result of mechanical processing (thixotropy), which are an objective control of the quality of dosage forms during production and storage;

specific activity and harmlessness of the developed medicinal preparations were determined.

the quantitative contents of the main active substances in the developed dosage forms were determined. The expiration dates and storage conditions for the proposed medicinal products have been ascertained, ensuring the safety of qualitative and quantitative indices;

in experiments «in vitro» and «in vivo» biopharmaceutical properties of drug forms have been proved.

Implementation of the research results. On the basis of scientific results on the development of the composition and technology of new preparations:

the head department for quality control of medicinal products and medical equipment of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan approved a regulatory document for liquid extract of *Handelia trichophylla* (PA 42 Uz-0922-2017) and for ointment of *Handelia* (PA 42 Uz-1902-2017). The obtained composition enables the effective anti-inflammatory treatment of dental and dermatological diseases;

the worked out preparation «Liquid Extract of *Handelia trichophylla* Extract» and «*Handelia* ointment» were registered by the Head Administration for Quality Control of Drugs and Medical Equipment of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Reg. Identification №. 003-06, 2006 y; № 07-11, 2011 y). The approval of this regulatory document indicates the possibility of producing cost-effective medicines based on domestic medicinal plant material.

were developed and approved the experimental industrial regulations for the liquid extract of the *Handelia trichophylla*, ointment of *Handelia*, gel of *Handelia* (date of approvals: 15.12.2016 y; 29.12.2016 y; 29.07. 2017 y). The development of these documents serves the creation of the regulatory framework for the development of a medicament of anti-inflammatory action in the treatment of dental and dermatological diseases;

serial production of the liquid extract of *Handelia trichophylla* (order № 440, October 16, 2006) and ointment of *Handelia* (order №. 313 of November 19, 2011) were established at Torimed Pharm LLC The production of this drug is import-substituting; As a result of this, the technologies for obtaining a liquid extract of *Handelia trichophylla* and ointment of *handelia* are mastered. The production of these drugs will reduce import.

The structure and volume of the thesis. The thesis consists of an introduction, 5 chapters, conclusion, a list of used literature and appendices. The volume of the thesis is 189 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Назарова З.А., Зиямухамедова М.М., Рахманова К.Ж. Изучение реологических свойств геля, содержащего жидкий экстракт ханделии волосистой // Фармацевтический журнал. – Ташкент.- 2008.-№2.-С.57-59.

2. Назарова З.А., Зиямухамедова М.М., Саидова М.Я. Гели- как лекарственные препараты, их характеристика, классификация и применение // Фармацевтический вестник Узбекистана.- Ташкент.- 2011.-№3.-С.59-64.

3. Мусаева Н.Ш., Зиямухамедова М.М., Рихсиева М.Т., Назарова З.А. Оценка клинической эффективности мази «Ханделии» в лечении угревой болезни. //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.- Ташкент.- 2011.- №2-3 .-С.15-17.

4. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А., Алиев Х.У. Изучение биологической активности гели ханделии // Фармацевтический журнал. – Ташкент.- 2012.-№1.-С.74-76.

5. Ходжаева И.А., Назарова З.А., Зиямухамедова М.М. Разработка технологии лекарственной формы мази на основе координационных соединений // Фармацевтический вестник Узбекистана.- Ташкент.- 2012.- №3.-С.10-13.

6. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А. Разработка состава и технологии гели ханделии // Фармацевтический вестник Узбекистана.- Ташкент.- 2015.- №3 .-С.33-37.

7. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А. Количественное определение суммы флавоноидов в гели ханделии методом ВЭЖХ // Фармацевтический журнал. – Ташкент.- 2015.-№4.-С.40-43.

8. Абдуллаева Ш.Ш., Назарова З.А., Зиямухамедова М.М. Разработка технологии фитопасты сложного состава антисептического действия// Фармацевтический вестник Узбекистана.- Ташкент.-2015.-№3.-С.38-41.

9. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А. Определение лидокаина гидрохлорида и ментола в составе геля ханделии // Фармация. – Москва.- 2016.-№1.-С.6-9.

10. Зиямухамедова М.М. Применение метода математического планирования для разработки технологии геля ханделии // Фармация, научно-практический журнал. Специальный выпуск. - Санкт-Петербург. - 2017.-С.81-84.

11. Ziyamukhamedova M.M. Comparative rheological studies of Handelia gel (at different concentrations of the base) // Health Education Research (№40. Reseech Gate., IF-1,31).-2017.- Issue 6 (2).- (December)/- Volume 32. «Oxford University Press».-P.1575–1581.

II бўлим (II часть, II part)

12. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А. Изучение стабильности лекарственных форм ханделии волосистой // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации».-Ташкент.- 2007.-С.215.

13. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А., Рахманова К., Султанова Г. Туклибаргли ханделия суюқ экстракти асосида гел технологиясини ишлаб чиқиш// «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» Республика илмий-амалий анжумани.- Тошкент.- 2007.-Б.216.

14. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А., Саидова Р.М. Изучение кинетики высвобождения суммы флавоноидов из мази ханделии опытом in vitro // Сборник материалов «XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: или Тез. докл. - Москва.-2008.-С.623-624.

15. Зиямухамедова М.М. Разработка технологии геля ханделии // «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» Талабалар, магистрлар, клиник ординаторлар ва ёш олимларнинг XVII-илмий амалий – анжумани материаллари.- Урганч.- 2010.-Б.63-64.

16. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А., О.Т.Азизов. Количественное определение ментола в гели ханделии методом газохромато-масс-спектрофотометрии //Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации».-Ташкент.- 2010.- С.227-228.

17. Зиямухамедова М.М., Алиев Х.У. Изучение противовоспалительной активности геля ханделии // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации».-Ташкент.- 2011.- С.380.

18. Зиямухамедова М.М. Исследование срока годности геля ханделии // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации».-Ташкент.- 2011.- С.328-329.

19. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А. Разработка технологии получения зубной пасты с фитопрепаратами // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации».-Ташкент.- 2012.- С.424-425.

20. Зиямухамедова М.М., Алиев Х.У., Назарова З.А. Изучение биоэквивалентности жидкого экстракта ханделии волосистой и мази «Ханделии» противовоспалительного действия // Матеріали VII науково-практичної конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації».-Харків.- 2013.- С.66.

21. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А. Изучение физико-химических и технологических свойств стоматологической пасты на основе спирто-водных извлечений // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации».-Ташкент.- 2013.- С.227-229.

22. Зиямухамедова М.М. К вопросу изучения реологических параметров стоматологического геля ханделии. // Сборник материалов III Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация-потенциал будущего».- Санкт-Петербург .- 2013.-С.163-164.

23. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А. Результаты исследования реологических свойств стоматологической пасты //Сборник материалов I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации».- Санкт-Петербург.-2013.- С.128-129.

24. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А., Алиев Х.У. Заявка на патент IAP20150252. Состав геля для лечения пародонтита. Агенство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан // Официальный бюллетень.-Ташкент.- 2016.- №12.(188).-С.13.

25.Зиямухамедова М.М., Холмуминов А.А., Назарова З.А. Реологические свойства пасты «Ханделии», содержащей Na-карбоксиметилцеллюлозу// Globus, научный журнал. По результатам XIX-й международной научно-практической конференции «Достижения и проблемы современной науки». -Санкт-Петербург.- 2017. -С.94-99.

26. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А. Изучение структурно-механических свойств мази ханделии // Материалы республиканской научно-практической конференции «Фармация: наука, образование, инновации и производство» (с международным участием).-Ташкент.- 2017.- С.329-330.

27. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А. Изучение структурно-механических свойств стоматологической пасты на основе растительных экстрактов // Збірник наукових праць «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології».- Харків.-2018.- С.87-89.

Автореферат «Фармацевтика журнали»да тахрирдан ўтказилди (19 март)

Босишга рухсат этилди 24 март 2018 йил.
Бичими 60x84 $\frac{1}{16}$, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3,9. Адади: 100. Буюртма: № ____.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.