

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Қўлёзма ҳуқуқида

УДК 615.07:615.065:615.22:615.012:542.9

ТИЛЛАЕВА Умида Махмуджановна

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

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

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

Тошкент – 2011

2

Диссертация иши ДАК Узфармсаноат А.Султанов номли Ўзбекистон кимё

фармацевтика илмий- тадқиқот институтида бажарилган

Илмий раҳбар: кимё фанлари доктори, профессор **Азизов
Умархон Мухторович**

Расмий оппонентлар: фармацевтика фанлари доктори, профессор
Урманова Флюра Фаридовна

кимё фанлари номзоди
Бекчанов Хасан Нуруллаевич

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

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

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институтининг Ахборот ресурс
марказида танишиш мумкин.

Автореферат «_____» _____ 2011 й да тарқатилди.

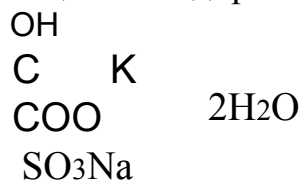
Д 087.12.01 ихтисослашган
кенгаш илмий котиби,
фармацевтика фанлари доктори М.Н. Алиходжаева

Ишнинг долзарблиги. Ўзбекистон Республикасида фармацевтика саноатини ривожлантириш ва аҳолини маҳаллий дори-дармонлар билан таъминлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Шу сабабли ўз имкониятларимиздан келиб чиққан ҳолда микробларга ва яллиғланишга қарши дори воситалари хилма-хиллигини ошириш,

маҳаллий дори воситалари ва тиббий буюмларни амалиётга татбиқ қилиш фан ва техника ривожланишининг устувор йўналишларидан.

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

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



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

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

Шундан келиб чиққан ҳолда, фенсулгал шамчаларин олиш, сифат

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

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

Тадқиқот мақсади. Фенсулгални юмшоқ дори воситалари таркибида стандартлаш ва сифатини назорат қилиш. Олинган дори шаклларига фармакопоя кўрсаткичларини ўрганиш, меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқиш. **Тадқиқот вазифалари:**

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

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

фенсулгални рационал дори шаклларида стандартлаш ва сифатини назорат қилиш ва уларни тиббиёт амалиётига тадбиқ қилинишидан иборат. **Тадқиқот усуллари.** Илмий изланишларда замонавий физик-кимёвий таҳлил усуллари (ЮҚХ, ЮССХ, УФ-спектрофотометрия) фойдаланилган ҳолда *in vitro*, *in vivo* усулларида фармакокинетик таҳлиллар амалга оширилди ва клиникагача бўлган фармакологик изланишлар олиб борилди. Стандартлаш усуллари ишлаб чиқиш препаратнинг бешта сериясида ХI Давлат фармакопеяси ва ТSt 42-01:2002 «Дори воситалари стандартлари. Асосий ҳолатлар» (Тошкент, 2002) тармоқ стандартлари асосида олиб борилди. Фенсулгални шамчалар таркибида стандартлаш ва сифатини назорат қилиш Agilent Technologies 8453 спектрофотометрида ва Agilent Technologies 1100 series изократик насосли ва спектрофотометрик детекторли ЮССХ да олиб борилди. Препаратларнинг микробиологик тозалигини ўрганиш ЎЗР ССВ ДВТТСНББ микробиологлари билан ҳамкорликда ХI ДФ талаблари ҳамда унга киритилган №1 ўзгаришлар асосида олиб борилди.

Тажрибалар натижаларини статистик қайта ишлаш Стъудент критерийси ёрдамида ўртача натижанинг ишончлилиқ чегараларини ҳисоблаш асосида олиб борилди. Миқдорий таҳлилнинг ўртача натижалари асосида Фишер кўрсаткичларини солиштириш асосида бир ўзгарувчили дисперсион таҳлил олиб борилди. Ишлаб чиқилган таҳлил усулларининг валидацияси сезгирлиқ даражаси, чизиқлилиқ, аниқлиқ ва қайталанувчанлиқ кўрсаткичлари асосида амалга оширилди.

Препаратларнинг сақланиш муддатлари табиий шароитда сақлаш билан ўрганилди.

Фармакокинетик изланишлар натижаларини математик моделлаштириш *in vivo* тажрибаларида 2 камерали моделни инобатга олган ҳолда олиб борилди. Клиникагача бўлган фармакологик изланишлар ДВТТСНҚББ ва Тошфарми фармакологлари иштирокида ўтказилди.

Химояга олиб чиқилаётган асосий ҳолатлар:

- фенсулгал субстанцияси ва вагинал шамчасининг сифат назорати ҳамда стандартизацияси бўйича самарали, модификацияланган УБ спектрофотометрия ва хроматоспектрофотометрия усуллари ишланганлиги.
- Вагинал шамчалар таркибидаги фенсулгал сифатини назорат қилишнинг туташ хроматография (ЮССХ) усули шароитининг оптимизацияланганлиги;
- Фенсулгални миқдорий таҳлил қилиш натижаларининг бир факторли дисперсион таҳлил натижалари;
- 3% фенсулгал суртмаси таркибидаги фенсулгални аниқлаш услубининг селективлиги ва қайталанувчанлигини ўрганиш натижалари;
- табиий сақланиш шароитида фенсулгал вагинал шамчаларининг фармакопея кўрсаткичларини ўрганиш натижалари;

- in vitro va in vivo тажрибаларида шамчалар таркибидан фенсулалнинг ажралиш динамикасини ўрганиш ва уларнинг ўзаро муносабати;

6

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

Ишнинг илмий янгилиги:

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

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

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

Олиб борилган клиникага ва клиник синовлар фенсулални янги шамча дори шаклида гинекологик касалликларни (вульвит, кольпит ва бошқ.) даволашга таъсир қилишга асос бўлди.

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

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

Изланишлар натижалари Тошкент фармацевтика институти фармацевтик кимё кафедрасида “Дори воситалари сифатини назорат қилишнинг замонавий

усуллари” фанидан ўқув жараёнига жорий қилинди.

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

7

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

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

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

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

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

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

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

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Фенсулгал субстанцияси сифатини назорат қилишнинг янги усуллари

ишлаб чиқиш ва мавжудларини такомиллаштириш

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

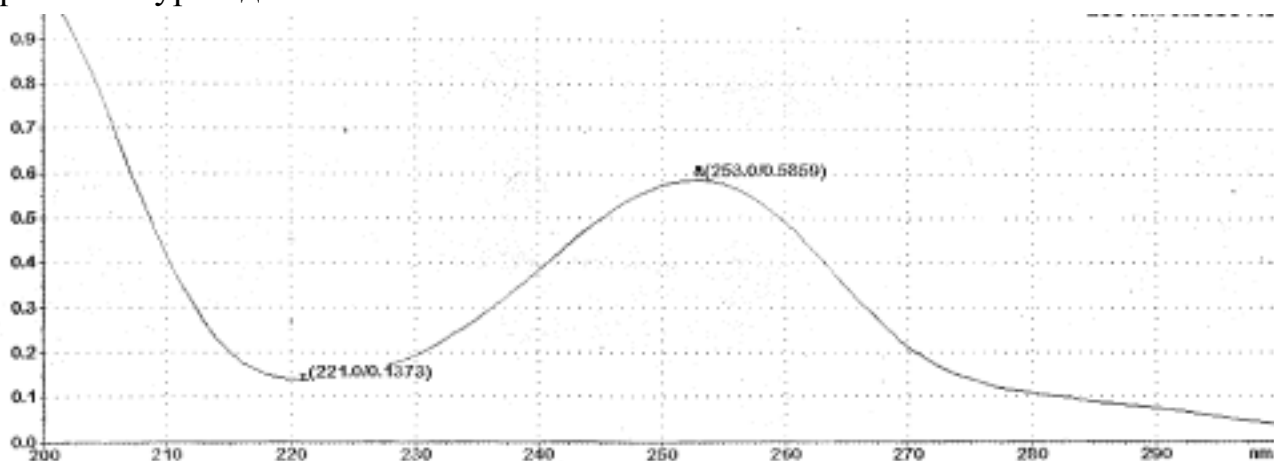
8

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

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

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

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



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

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

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

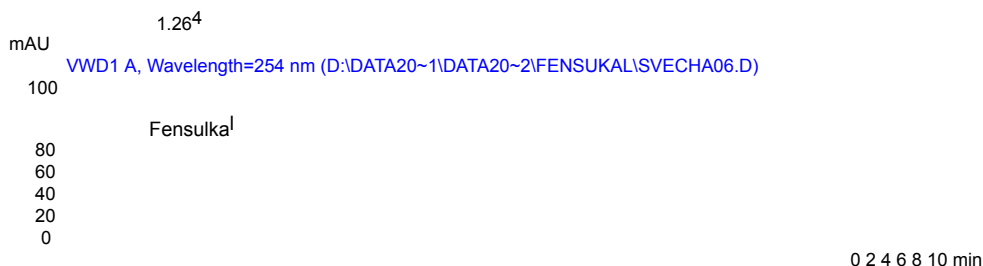
Фенсулгалнинг юқорида келтирилган чинлиги ва миқдорини аниқлаш

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

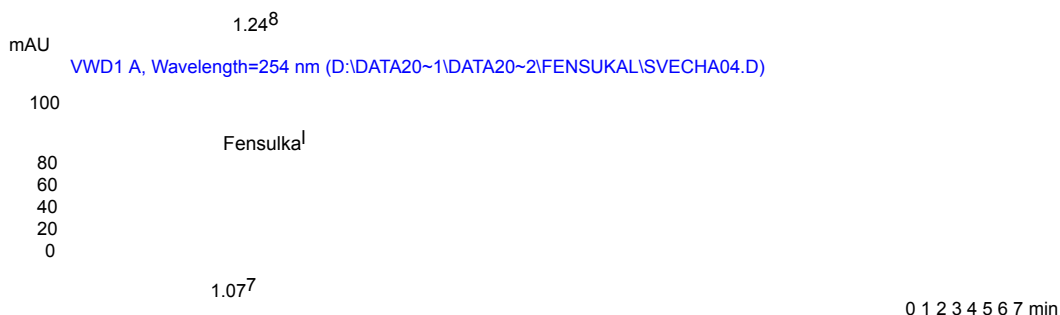
9

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

Изланишларни олиб бориш учун фенсулгалнинг хроматографик хоссаларини ўрганиш мақсадида ЮССХ усулида бир нечта қўзғалувчи ва Фенсулгалнинг хроматограммалари 2 ва 3 расмларда келтирилган. қўзғалмас фазаларда тажрибалар олиб борилди.



2-Расм. Фенсулгал ишчи стандарт намунасининг хроматограммаси



3-Расм. Фенсулгал текширилувчи намунасининг хроматограммаси

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

10

Шундай қилиб, фенсулгал чинлиги ва миқдорини аниқлашнинг оптимал шароитлари қуйидагича:

- аналитик колонка ўлчамлари 150x3,0 мм, 3.5 мкм ўлчамли Zorbax Eclipse XDB C18 сорбенти билан тўлдирилган.
- колонка ҳарорати – уй шароити;
- детектрлаш – 254 нм

- қўзғалувчи фаза: филтрланган ва газсизлантирилган метанол ва сув аралашмаси (25:75);
- инъектор ички ҳажми – 20 мкл;
- қўзғалувчи фаза тезлиги – 0,6 мл/мин.

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

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

1-жадвал

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

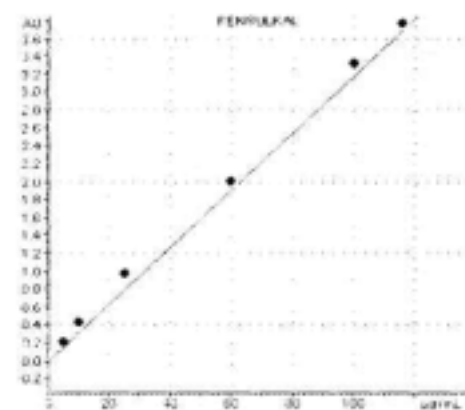
Фенсулқал массаси, г	$X, \%$	S^2	S	ΔX	$\varepsilon, \%$
УБ-спектрофотометрия	99,0	0,078	0,83 7	0,99	0,9
Хроматоспектрофотометрия	99,16	0,31	0,51	0,69	1,9
ЮССХ	99,08	0,42	0,64	0,8	1,5

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

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

Чизиқлилиқ аналитик асбобнинг модел эритмаларнинг таҳлилда келтирилганга нисбатан 25%-1000% оралиғидаги концентрациялари оралиғидаги жавобига нисбатан аниқланди. Олинган натижалар чизиқлилиқ УБ–спектрофотомет 0.001 мг/млдан 0

Calibration Curve:



Ряд1

16000	10000	0	54,24	3649,44	7350,09
14000	8000	6000			11039,68
12000	4000	2000			14765,4

мкг/мл

а) б) 4-расм. Фенсулкалнинг чизиқли
графиги. а) УБ-спектрофотометрия б)
ЮССХ

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

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

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

2-жадвал

Фенсулкал миқдорий таҳлил усулларининг бир факторли дисперсион
таҳлил таҳлили натижалари

	Квадратлар ар суммаси	Эркинлик даражаси	Ўртача квадрат	$F_{\text{хисоб}}$ S^2/S	$F_{\text{жадвал}}$ (0,05;4;10)
Таҳлиллар аро	$S_{\text{сп}}=0,468$	$5-1=4$	$S^2=0,3093$	0,73	3,99

Таҳлил ичида	$S_{\text{ош}}=4,194$	$15-5=10$	$S = 0,419$		
Умумий йиғинди	$S = 4,386$	$15-1=14$	-		

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

12

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

Фенсулкални юмшоқ дори шаклларида сифатини назорат қилиш ва стандартлаш

Фенсулкал вагинал шамчалари технологлар билан ҳамкорликда олинди. Шамчалар дори моддаси ва шамча асосидан ташкил топган массани қуйиш йўли билан олинди. Мойловчи модда сифатида юмшоқ совун, глицерин ва этанолнинг 1:1:5 нисбатдаги аралашмасидан фойдаланилди. Тортиб олинган асос ҳажми 100 мл бўлган конуссимон колбага жойланиб, массанинг 2/3 қисми эриб кетгунга қадар $80-85^{\circ}\text{C}$ ҳароратдаги сув ҳаммомида ушлаб турилди. Қолган қолдиқ колбани чайқатиш билан эритиб олинди. Тортиб олинган олдиндан яхшилаб майдаланган дори моддаси (майдалиги «энг кичик» даражасигача ГФ Х, с.857) яритилган асосга суспензия типиде киритилди. Аралашмани тўлиқ гомогенизация бўлгунга қадар чайқатиб турилди. Олинган аралашма билан қолип катакчалари 2,6 г дан тўлдирилди ва 20-30 дақиқага музлаткичга қўйилди. Қориштириш коэффициенти ҳисоблаш йўли билан топилди.

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

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

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

Фенсукалнинг УБ-спектрофотометрия усулида чинлиги текширилувчи ва

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

Фенсулкал вагинал шамчаларининг микдорий таҳлил натижалари 3-жадвалда келтирилган.

13

3-жадвал

**Фенсулкал микдорини аниқлаш натижалари
($n=5$; $P=95\%$; $t(P;f) = 2,78$)**

Услуг	Шамчани нг ўртача тортими, г	$\bar{X}$	S^2	S	ΔX	$\varepsilon, \%$
		Фенсулкал шамчаси				
УБ спектрофотометрия	2,6058	0,0986	0,0000031	0,00079	0,0021	2,2
ЮССХ	2,5992		0,0000054	0,001	0,0028	3,0

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

Фенсулкални шамчалар таркибадаги микдорини аниқлашнинг кейинги валидация кўрсаткичи тўғрилиқ бўлди. Тўғрилиқни аниқлаш учун қўшимча қўшиш усули билан 3 хил концентрациялар оралиғида 9 та текширувлар олиб борилди. Услугнинг тўғрилигини баҳолаш аниқ микдорда қўшилган таъсир қилувчи модданинг фоизлардаги кўсаткичини, стандарт четланиш, вариация коэффиценти (ВК) ва ўртача натижанинг ишончлилиқ интервалини ҳисоблаш билан олиб борилди ($P=95\%$).

4-жадвал

**Шамчалар таркибидаги фенсулкални аниқлашнинг УБ
спектрофотометрия усулининг тўғрилигини ўрганиш натижалари**

Концентрация даражаси ва (%) намуна белгиси	Фенсулкал, мг		Олинган натижа, %
	Тортим	Топилган микдор	
W -70-1	6,99	7,02	100,57

W -70-2	7,01	7,10	101,42
W -70-3	7,32	7,41	101,28
W -100-1	9,98	10,20	102,31
W -100-2	10,1	10,18	100,80
W -100-3	10,3	10,2	99,03
W -130-1	12,9	12,80	99,77
W -130-2	13,0	13,04	100,31
W -130-3	13,1	13,1	100,39
Статистик тавсифлар, %			Натижалар
Энг кичик кўрсаткич			99,03
Энг юқори кўрсаткич			102,31
Ўртача натижа			100,65
Стандарт чекланиш			0,959
Вариация коэффиценти (ВК)			0,952
Ишончлилик оралиғи (P=95%)			100,65±0,74%

**Шамчалар таркибидаги фенсулкали ЮССХ усулида тўғрилигини
ўрганиш натижалари**

Концентрация даражаси ва (%) намуна белгиси	Фенсулгал, мг		Олинган натижа, %
	Тортим	Топилган миқдор	
W -70-1	7,010	7,02	99,3
W -70-2	7,011	7,10	98,7
W -70-3	7,020	7,41	99,8
W -100-1	10,001	10,20	98,5
W -100-2	10,110	10,18	99,3

W -100-3	10,301	10,2	98,7
W -130-1	12,899	12,80	99,1
W -130-2	13,010	13,04	99,4
W -130-3	13,012	13,1	99,1
Статистик тавсифлар, %			Натижалар
Энг кичик кўрсаткич			99,1
Энг юқори кўрсаткич			99,4
Ўртача натижа			99,1
Стандарт чекланиш			0,409
Вариация коэффиценти (ВК)			0,410
Ишончлилиқ оалиғи (P=95%)			99,1±0,38%

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

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

Бугунги кунда фенсулгалнинг қуйидаги дори шакллари: 0,1 г таблетка, 0,5% ва 3% суртмалари тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат этилган. Ҳозирги пайтда “Galenika” МЧЖ да фенсулгалнинг 3% суртмасини ишлаб чиқариш йўлга қўйилган.

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

чиқилган УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ услубларида олиб борилди ва уларнинг натижалари 6-жадвалда келтирилган.

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

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

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

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

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

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

Шамчалардан фенсулкалнинг ажралишини Крувчинский асбобида қуйидаги шароитларда ўрганилди: диализ мухити - рН 7,0-7,2 буфер эритма; ярим ўтказувчи мембрана – С-100 маркали 20 см²целлофан пардаси. Натижада

16

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

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

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

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

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

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

Шамчалар таркибидан фенсулкалнинг in vivo тажрибаларида ажралиб чиқиш кинетикаси ЎзР ФА Биокимё институти ходимлари билан ҳамкорлигида олиб

борилди. Фенсулкалнинг миқдори қуёнлар қон зардобидан аниқланди.

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

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

7-жадвал

17

**Қуёнлар қон зардобдаги фенсулкалнинг фармакокинетик
кўрсаткичлари**

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

Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, фенсулкалнинг қондаги максимал концентрацияси уни қўллашдан 1 соат ўтказ кузатилади ($p < 0,05$). Максимал концентрацияга эришгандан кейин фенсулкал 504.03 мин тезликда бошқа органлар ва тўқималарга тарқалади. Препаратнинг элиминацияси камрок

тезликда содир бўлади, $K_p \cdot t^{-1} = 0,0182$.

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

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

18

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

ХУЛОСАЛАР

1. Фенсулални субстанцияда ва шамчаларда стандартлаш учун сифат назорати ва хроматографик (ЮССХ) ҳамда спектрофотометрик таҳлилнинг, туташ унификациялаштирилган ягона тизими услуги ишлаб чиқилди ва валидацияланди.
2. Шамчалар таркибида фенсулални сифатини назорат қилишда селектив усулни танлаш учун ишлаб чиқилган услублар (УБ-спектрофотометрия, хроматоспектрофотометрия, ЮССХ) нинг бир омилли дисперс таҳлили ўтказилди.
3. Шамча таркибида фенсулални стандартлаш ва сифат назоратини баҳолашнинг асосий фармакопоя кўрсаткичлари (чинлик, қариндош аралашмалар, тозалик ва миқдорий таҳлили) бўйича услублар ишлаб чиқилди. Ишланган дори шаклининг оптимал сақланиш муддати тажрибада асаоланди.
4. “Фенсулал 3% суртмаси” таҳлилида ЮССХ услубининг қайтарувчанлиги ва селективлиги ўрганилди. Фенсулалнинг ушбу дори тури учун меъёрий хужжатида “Чинлик”, “Тозалик” ва “Миқдорий таҳлил” кўрсаткичларини аниқлаш бўйича ўзгартиришлар ишлаб чиқилди.
5. Шамча таркибидан фенсулални *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида ажратиб олиш динамикаси ўрганиб чиқилди. Уларнинг корреляция даражаси белгиланди ($r=0.85$).

6. Фармакокинетик тадқиқотларнинг *in vivo* тажрибаларида олинган натижаларини математик моделлаш ўтказилди. Фенсулгални ректал киритишда кумуляциянинг йўқлиги белгиланди.
7. Фенсулгал шамчасига Вақтинча фармакопея мақоласи ишлаб чиқилди ва тасдиқланди (ВФС 42 Уз – 1222-2008). Клиникагача ва клиник синовлар натижалари асосида ишлаб чиқилган фенсулгал шамчалари самарадор, кам захарли, яллиғланишга қарши ностероид препарат сифатида ЎзР ССВ ДВТТСНҚ ББси Фармакологик қўмитаси томонидан тиббиётда қўллаш учун тавсия этилди.

ЧОП ЭТИЛГАН ИШЛАР

1. Тиллаева У.М., Азизов У.М. Разработка хроматоспектрофото метрического метода определения количественного содержания фенсулкала в суппозиториях// Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2005.-№4.- С.33-35
2. Тиллаева У.М., Азизов У.М. Study of phensulkal releasing velocity from suppositories with method *in vitro*// World congress of pharmaceutical sciences. 66 th congress of FIP.- Brazil. S. Bahia, 2006.- P.176
- 19
3. Тиллаева У.М., Азизов У.М. // Study on correlation between metronidazole discharge velocity from suppositories in experiments *in vitro*. World congress of pharmaceutical sciences. 67 th congress of FIP.- Beijing, 2007.- P.171
4. Тиллаева У.М., Азизов У.М. Quality control and standardization of vaginal suppository Phensulkal // World congress of pharmaceutical sciences. 67 th congress of FIP.- Beijing, 2007.- P.170
5. Тиллаева У.М., Азизов У.М. и др. Суппозитории: характеристика, оценка качества и перспективность развития в Республике Узбекистан// Фармацевтический вестник Узбекистана, 2007.- №2, С.8-14
6. Тиллаева У.М., Азизов У.М. Высокоэффективная жидкостная хроматография в контроле качества вагинальных суппозиторий «Фенсулгал»// Фармацевтический вестник Узбекистана, 2008.- №1, С.48-49
7. Тиллаева У.М., Азизов У.М. Валидация методики высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для контроля качества вагинальных суппозиторий «Фенсулгал»// Вестник Южно-Казахстанской академии, Республиканский научный журнал, 2009.- № 4 (45), С. 101-104
8. Тиллаева У.М., Азизов У.М. Use of high-performanse liquid chromatography in the analysis of suppositories fensulkal// World congress of pharmaceutical sciences. 69 th congress of FIP.- Istanbul, Turkey, 2009 - P.162
9. Тиллаева У.М., Азизов У.М. Разработка методики выделения и количественного определения фенсулкала из биологического объекта// Материал научно-практической конференции “Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации”, Ташкент, 2009. – С. 172

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

РЕЗЮМЕСИ

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

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

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

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

20

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

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

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

Тадқиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: “Фенсулгал шамчаси”га ВФМ ишлаб чиқилди ва тасдиқланди. Ишлаб чиқилган ЮССХ

услуги "Фенсулгал суртмаси 3%"нинг меъёрий хужжатига "Чинлик", "Тозалик" ва "Микдорий таҳлил" фармакопея сифат кўрсаткичлари бўйича ўзгаришлар киритиш учун таклиф қилинди. Тадқиқот натижалари Тошкент фармацевтика институти ўқув жараёнига татбиқ этилди.

Қўллаш соҳаси: фармацевтика саноати ва тиббиёт.

РЕЗЮМЕ

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

Ключевые слова: фенсулка, α – кетокислоты, контроль качества, мягкие лекарственные формы, математическое моделирование. **Объекты исследования:** субстанции фенсулкала, «Суппозитории Фенсулгал», «Мазь фенсулгал 3%».

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

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

21

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

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

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

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

Результаты исследования внедрены в учебный процесс Ташкентского фармацевтического института.

Область применения: фармацевтическая промышленность и медицина.

Resume

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

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

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

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

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

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

22

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

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

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

Sphere of usage: pharmaceutical industry, medicine.