

**ПОЛИМЕРЛАР КИМЁСИ ВА ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.K/FM/T.36.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ПОЛИМЕРЛАР КИМЁСИ ВА ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ

ШУКУРОВ АКОБИРХОН ИБОДУЛЛО ЎҒЛИ

**ДОРИВОР КЎЗ ПЛЁНКАЛАРИ: ОЛИНИШИ, ТУЗИЛИШИ,
ХУСУСИЯТИ ВА ИШЛАБ ЧИҚАРИШ ТЕХНОЛОГИЯСИ**

02.00.05 – Целлюлоза ва целлюлоза-қоғоз ишлаб чиқариш кимёси ва технологияси

**ТЕХНИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Шукуров Ақобирхон Ибодулло ўғли

Доривор кўз плёнқалари: олиниши, тузилиши, хусусияти ва ишлаб
чиқариш технологияси..... 3

Шукуров Ақобирхон Ибодулло угли

Глазные лекарственные плёнки: синтез, структура, свойства и
технология производства..... 21

Shukurov Akobirkhon Ibodullo o`g`li

Eye drug films: synthesis, structure, properties and production
technology..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published..... 42

**ПОЛИМЕРЛАР КИМЁСИ ВА ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.К/ФМ/Т.36.01РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ПОЛИМЕРЛАР КИМЁСИ ВА ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ

ШУКУРОВ АКОБИРХОН ИБОДУЛЛО ЎҒЛИ

**ДОРИВОР КЎЗ ПЛЁНКАЛАРИ: ОЛИНИШИ, ТУЗИЛИШИ,
ХУСУСИЯТИ ВА ИШЛАБ ЧИҚАРИШ ТЕХНОЛОГИЯСИ**

02.00.05 – Целлюлоза ва целлюлоза-қоғоз ишлаб чиқариш кимёси ва технологияси

**ТЕХНИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент - 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/Т1506 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Полимерлар кимёси ва физикаси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (polchemphys.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Саримсоқов Абдушкур Абдухалилович
техника фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Набиева Ирода Абдусаматовна
техника фанлари доктори, профессор

Мирзохидов Хайрулла Абдуллаевич
кимё фанлари номзоди, доцент

Етакчи ташкилот:

Тошкент кимё-технология институти

Диссертация химояси Полимерлар кимёси ва физикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.K/FM/T.36.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100128, Тошкент шаҳри, Абдулла Қодирий кўчаси, 7^б уй. Тел.:(+99871) 241-85-94, факс: (+99871) 241-26-60, e-mail: polymer@academy.uz)

Диссертация билан Полимерлар кимёси ва физикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин. (__ рақами билан рўйхатга олинган.) (Манзил: 100128, Тошкент шаҳри, Абдулла Қодирий кўчаси, 7^б уй. Тел.:(+99871)241-85-94).

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2021 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси.)

С.Ш.Рашидова

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

М.М.Усманова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш котиби, к.ф.н., катта илмий ходим

В.О.Кудишкин

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD)диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда кўз инфекция-яллиғланиш касалликлари орасида вирус этиологияли кератитлар алоҳида аҳамиятга эга. Умумжаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра ер юзининг 80-90 % аҳолиси герпес вирусининг бир ёки бир нечта тури билан зарарланган ва кўзнинг ушбу вирус билан касалланиши энг кўп учрайди ҳамда барча офтальмологик касалликларнинг 62% ни ташкил этади. Бугунги кунда кўзнинг вирусли касалликларини даволашни такомиллаштириш, янги авлод дори воситаларини яратиш кимёгарлар, фармакологлар ва тиббиёт ходимлари олдида турган долзарб муаммолар ҳисобланади.

Бугунги кунда жаҳонда нафақат янги дори воситаларини яратиш, балки маълум биологик фаол моддаларнинг такомиллашган турлари ва ушбу дори воситаларининг қўлланилиш усуллари, организмда мавжуд бўлишини ва таъсир этиш давомийлигини бошқариш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Замонавий тиббиётда дори воситаси таъсирини узайтирувчи ва алоҳида ҳолатларда ноёб бўлган полимер биоэрувчи плёнкалар кўринишидаги дори воситалари кенг тарқалмоқда. Офтальмологияда дори воситасининг тез-тез инстилляция қилиш заруратини камайтириш, кўз билан дори воситаси контактланиш вақтини узайтириш ва дори воситасининг таъсир муддатини узайтириш мақсадида полимер таркибли биоэрувчан кўз доривор плёнкаларини яратиш муҳим амалий аҳамиятга эга.

Республикамизда маҳаллий хом ашёлар асосида янги дори воситалар яратишни ривожлантиришда илмий изланишларни юқори даражада ташкил этиш ва маҳаллий фармацевтика саноатини ривожлантириш бўйича кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, полимер таркибли янги дори шакллари яратиш борасида муҳим натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси¹, 2030 – йилгача бўлган илм-фанни ривожлантириш концепциясида² «...фармацевтика маҳсулотлари ишлаб чиқаришни ошириш...» вазифалари белгилаб берилган. Бу борада, кўз вирусли касалликларини даволаш учун вирусларга қарши таъсир этувчи биологик фаол модда тутган, дори воситасини доимий қўлланилишини ва ортиқча сарфини камайтирувчи, шунингдек таъсир этиш муддати узайтирилган, терапевтик дозанинг доимийлиги таъминладиган ва ножўя таъсирлари чекладидиган полимер таркибли кўз доривор плёнкаларини яратишга йўналтирилган илмий-амалий тадқиқотлар муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» Фармони.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 29октябрдаги ПФ-4947-сон «Илм-фанни 2030 йилгача ривожлантириш концепциясини тасдиқлаш тўғрисида» Фармони.

14 февралдаги ПҚ-3532-сон “Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги ҳамда Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 30 декабрдаги ПҚ-4554-сон “Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги Қарорлари, шунингдек, мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларини ривожланиши устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» ҳамда VII. «Кимёвий технологиялар ва нанотехнологиялар» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг кўпгина мамлакатларида таркибида биологик фаол модда сақловчи, таъсир муддати узайтирилган ва маълум муҳитда эриш хусусиятига эга плёнка кўринишидаги янги дори воситаларини яратиш бўйича илмий изланишлар жадал олиб борилмоқда. Чоп этилган нашрларнинг кўпчилиги турли полимерлар асосида томчи, гел ва инъекция шаклидаги дори воситаларини олиш ҳамда уларнинг офтальмология амалиётида қўлланилишига бағишланган. Кўз касалликларида қўлланиладиган полимер таркибли дори воситаларини яратиш ва қўллаш бўйича олиб борилган илмий йўналишларни ривожлантиришга J.A.Schulman, G.A.Peyman, H.Kimura, M.Hashizoe, R.Langer, Ю.Ф.Майчук, Г.А.Азаматова, Г.Я.Гайсина, М.Т.Азнабаев ва бир қатор илмий мактаблар катта ҳисса қўшишган. Кўз касалликларида қўлланиладиган томчи, эмулсия, гидрогель, инъекция кўринишидаги дори воситаларида биологик фаол модданинг шаклланиш қонуниятларини ўрганиш соҳасига В.D.Kuppermann, J.A.Haller, G.A.Williams, C.Chou, H.Almeida, P.Lobao, C.Frigerio, Л.А.Бадикова, Р.Х.Мударисова ва бошқа олимлар томонидан олиб борилган илмий изланишларни алоҳида таъкидлаб ўтиш зарур. Республикада мазкур йўналиш ривожига С.Ш.Рашидова, Г.Р.Рахмонбердиев, А.С.Тўраев, А.А.Саримсоқов, Ҳ.Э.Юнусов, Э.Н.Билолов, Ф.А.Бахриддинова, К.М.Имомалиева ва бошқалар ўз илмий изланишлари билан тиббий полимерлар синтези, биопарчаланувчан, биоэрувчан полимер таркибли дори воситаларини яратиш ва полимерларнинг тиббиёт амалиётида кенг қўллаш муаммоларини ҳал этишга ўз ҳиссаларини қўшган.

Ушбу изланишларга қадар адабиётларда офтальмологик вирусларнинг кўпайиши ва ривожланишига бевосита таъсир кўрсатадиган, биологик фаол моддаларни ўз ичига олган, токсик бўлмаган, полимер таркибли доривор кўз плёнкаларини олиш ва ишлаб чиқариш технологиясини яратиш кам ўрганилган. Тозаланган натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) ва интерферон индуцирловчи, вирусга қарши хусусиятга эга полимер таркибли биологик фаол модда асосида кўз доривор плёнкаларини олиш таъсир муддати узайтирилган, терапевтик дозанинг доимийлиги таъминланган ва ножўя таъсирлари

камайтирилган янги авлод дори воситаларини яратиш истикболини юзага келтиради.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот иши режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти Полимерлар кимёси ва физикаси институти илмий тадқиқот ишлари режасининг А-11-15 рақамли “Вирус ва шамоллашга қарши плёнка шаклидаги оригинал “ГлазАвир” дори воситасини ишлаб чиқариш технологияси” (2015-2017 йй.); ИЗ-20170920233 “Кўзда учрайдиган вирусли касалликларга қарши нанотузилишга эга “ГлазАвир” дори плёнкалари технологиясини яратиш ва ишлаб чиқаришни ўзлаштириш” (2018-2019 йй.) амалий ва инновацион лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади кўзнинг вирусли касалликларини даволаш учун полимер таркибли оригинал доривор кўз плёнкаларини олиш, уларнинг физик-кимёвий, физик-механик, тиббий-биологик хоссаларини тадқиқ этиш ва ишлаб чиқариш технологиясини яратишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тозаланган Na–КМЦнинг турли сифат кўрсаткичларига эга намуналаридан плёнка олиш шароитларини аниқлаш ва доривор кўз плёнкалар олиш талабларига мос келадиган сифат кўрсаткичларни белгилаш;

таркибида турли миқдорда биологик фаол модда тутган доривор кўз плёнкалар олиш ва полимер асосда биологик фаол модданинг шаклланиш қонуниятларини тадқиқ қилиш;

доривор кўз плёнкаларининг тузилиши, физик-кимёвий, физик-механик ва тиббий-биологик хоссаларини ўрганиш ҳамда олинган плёнкаларнинг хоссаларига биологик фаол модда миқдорининг таъсирини аниқлаш;

доривор кўз плёнкасининг оптимал таркибини танлаш, доривор кўз плёнкаларининг тажриба намуналарини олиш ва уларнинг таркибидаги биологик фаол модда миқдорини аниқлаш усулларини ишлаб чиқиш;

доривор кўз плёнкасининг ишлаб чиқариш технологиясини яратиш ва ушбу технологиянинг қайтарувчанлигига эришиш.

Тадқиқотнинг объекти – доривор кўз плёнкалари, турли алмашиниш даражаси ва полимерланиш даражасига эга Na-КМЦ намуналари ҳисобланади.

Тадқиқотнинг предмети – Na-КМЦнинг турли алмашиниш ва полимерланиш даражасига эга намуналаридан плёнка олиш шароитларини тадқиқ этиш, биологик фаол модданинг полимер таркибида шаклланиш қонуниятлари, доривор кўз плёнкаларини олиш шароитларини тадқиқ этиш олинган доривор кўз плёнкаларнинг физик-кимёвий, физик-механик ва тиббий-биологик хоссаларидан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда Фурье ИҚ-, УБ-спектроскопия, рентгенография, вискозиметрия, физик-механика кимёвий анализ усуллар, биологик фаол модданинг вирусга қарши активлигини аниқлаш ва бошқа физик-кимёвий усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор тозаланган Na–КМЦ ва биологик фаол модда асосида кўздаги вирусли касалликларни даволашга йўналтирилган нанотузилишли доривор кўз

плёнкалари олинган;

илк бор доривор кўз плёнкаларининг оптимал ўлчами, қалинлиги ва шакли ҳамда уларнинг физик-кимёвий, физик-механик ва тиббий-биологик хусусиятлари аниқланган;

илк бор вирусли касалликларни даволашга йўналтирилган доривор кўз плёнкаларини ишлаб чиқариш усули ва технологияси яратилган;

илк бор доривор кўз плёнкаларининг экспериментал ҳайвонларда вирусга қарши фаоллиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагиларда иборат:

доривор кўз плёнкаларининг оптимал таркиби, шакли ва ўлчамлари аниқланган;

доривор кўз плёнкалар ишлаб чиқариш усули ва технологияси яратилган ва мазкур усулнинг қайтарувчанлигига эришилган ҳамда ушбу технология асосида тиббий-биологик тадқиқотлар учун намуналар олинган;

доривор кўз плёнкалари таркибидаги биологик фаол модда миқдорини аниқлаш усули ишлаб чиқилган;

доривор кўз плёнкалари таркибидаги биологик фаол модданинг вирусга қарши фаоллиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Доривор кўз плёнкаларининг олиниши ва уларнинг физик-кимёвий, физик-механик ҳамда тиббий-биологик хоссаларини ўрганиш бўйича олиб борилган тажрибалар натижалари замонавий физик-кимёвий усуллар ёрдамида олинди. Тадқиқот натижалари асосида, кимёвий жараёнлар кинетикаси назариясига мувофиқ ҳолда ҳулосалар қилинган. Олинган илмий ва амалий натижалар республика ва халқаро илмий анжуманларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор биоэрувчан полимер ва биологик фаол модда асосида таъсир муддати узайтирилган вирусга қарши юқори фаолликга эга оригинал доривор кўз плёнкаларининг олиш имкониятлари ўрганилган ва олинган намуналарининг “таркиби-тузилиши-хоссалари” ўртасидаги корреляцион боғлиқлик аниқланган. Биоэрувчан полимер асосда биологик фаол модда нанозаррачаларининг шаклланиш қонуниятлари ўрганилган ҳамда кўз доривор плёнкасининг эриш жараёнида биологик фаол модданинг полимер асосдан ажралиб чиқиш кинетикаси аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, биоэрувчан полимер ва биологик фаол модда асосида кўз учун доривор плёнкалар олиш усулини яратиш, ушбу усулнинг қайтарувчанлигига эришиш ҳамда ишлаб чиқариш технологиясини йўлга қўйишдан иборат. Мазкур технология асосида кўздаги вирусли касалликларга қарши самарали таъсир қиладиган доривор кўз плёнкалар олиш имкониятлари кўрсатилган. Мазкур тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш кўзнинг вирусли касалликларини даволашда янги самарли дори воситаси ва даволаш усулларини ишлаб чиқишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Доривор кўз плёнкалари: олиниши, тузилиши, хусусияти ва ишлаб чиқариш технологияси бўйича олинган илмий натижалар асосида:

кўзда учрайдиган вирусли касалликларни даволашга йўналтирилган плёнка шаклидаги дори воситаларни олиш технологиясидан И-ФА-2017-6-1 сонли “Коллаген асосида «Биоплант» инъекцион препаратини ишлаб чиқаришни ташкил этиш” мавзусидаги инновацион лойиҳасида биопарчаланувчан полимер плёнкалар олишнинг технологик босқичларида фойдаланилган. (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2020 йил 28 октябрдаги 4/1255-2325-сон маълумотномаси). Натижада плёнка шаклидаги имплант инъекцион препарат олиш имконини берган.

биопарчаланувчан ва биоэрувчан табиий полимерлар асосида нанотузилишга эга, вирусли касалликларни даволашга йўналтирилган, плёнка шаклидаги оригинал дори воситаларини олиш ва тадқиқ этиш усуллари 011500212 рақамли “Баъзи турдаги кўз касалликларини ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштиришда офталмология амалиётида янги дори шакллари ишлаб чиқиш ва жорий этиш” бўйича илмий тадқиқот ишида амалиётга жорий этилган. (Тошкент тиббиёт академиясининг 2020 йил 16 декабрдаги №03-3038-сон далолатномаси). Натижада амбулатор амалиёт учун янги даволаш усуллари ишлаб чиқиш имконини берган.

биоэрувчан табиий полимерлар танлаш ва уларнинг тузилиши, реологик хоссалари, плёнка ҳосил қилиш хусусиятлари ҳамда полимер асосда биологик фаол модданинг шаклланиш қонуниятлари “УНИТЕХПРОМ БДУ” унитар корхонасида амалиётга жорий этилган. (“УНИТЕХПРОМ БДУ” унитар корхонасининг 2020 йил 29 октябрдаги №10/900рақамли хати). Натижада полимер асосида янги шаклдаги дори воситаларининг тажриба намуналари олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация бўйича олинган асосий натижалар 3 та халқаро ва 9 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий нашрларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, шу жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш қисми, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 119 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объектлари ва предметлари белгиланган, Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг

устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, унинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончилиги асосланган, назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этиш истиқболлари бўйича хулоса қилинган ҳамда нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

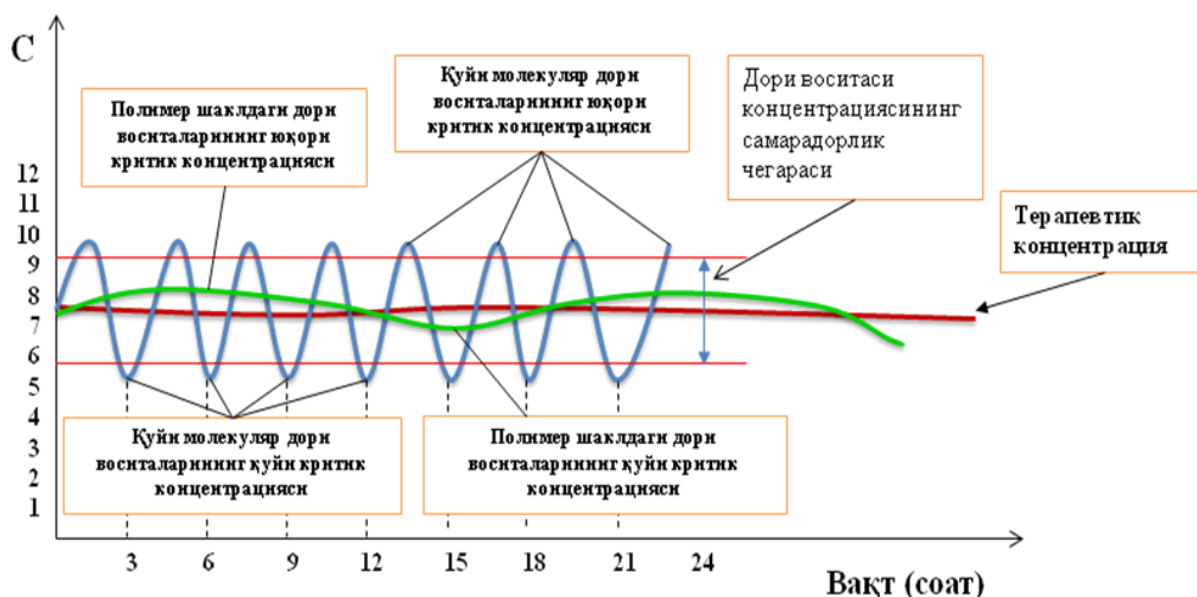
Диссертациянинг **“Кўздаги вирусли касалликларни даволашга йўналтирилган дори воситаларининг олиниш усуллари ва уларнинг физик-кимёвий, физик-механик ҳамда тиббий-биологик хоссалари”** номли биринчи бобида кўздаги вирусли касалликларга қарши қўлланиладиган турли шаклдаги дори воситаларининг синтез усуллари ҳамда уларнинг физик-механик, физик-кимёвий хоссалари, тузилиши тавсифларига тегишли шунингдек, биологик фаол моддалар таъсир муддатини узайтиришда қўлланиладиган биоэрувчан полимерлар таҳлилига бағишланган адабиётлар шарҳи келтирилган.

Диссертациянинг **“Объектлар, доривор кўз плёнкалар олиниши ва тадқиқ этиш усуллари”** номли иккинчи бобида тозаланган Na-КМЦ эритмаларини тайёрлаш усуллари, доривор кўз плёнка олиш шароитлари, олинган доривор кўз плёнкаларининг сифат кўрсаткичларини аниқлаш ва уларнинг физик-кимёвий тадқиқ этиш усуллари бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Вирусга қарши доривор кўз плёнкаларининг олиниши ва уларнинг физик-кимёвий, физик-механик ҳамда тиббий биологик хоссалари”** номли учинчи бобида тозаланган Na-КМЦнинг турли концентрацияли эритмаларини тайёрлаш, турли миқдорда биологик фаол модда тутган доривор кўз плёнкалари эритмаларини олиш, олинган эритмалар асосида плёнка олиш шароитларининг ўзига хослиги бўйича тадқиқот натижалари, олинган доривор кўз плёнкалари намуналарининг физик-кимёвий, физик-механик, тиббий-биологик хоссаларига тегишли маълумотлар келтирилган.

Маълумки, организмга киритиладиган дори воситасининг терапевтик концентрациясини бошқариш жуда муҳим ҳисобланади. Тиббиёт амалиётида, терапевтик концентрацияни юқори ва пастки чегара оралиғидасақлаш учун дори воситасининг такрорий қўллаш вақтини назорат қилиш қийин. Дори воситаси танага киритилиши билан аввал терапевтик концентрация кўтарилиб, кейин пасаяди. Кўпинча дори воситасининг терапевтик концентрацияси бироз муддат юқори чегарадан ошиб кетади ва дори воситаси соғлом органларга салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Маълум вақтдан сўнг эса дори воситасининг терапевтик концентрацияси пастки чегарадан тушиб кетади ва дори воситасининг самарадорлиги камайиб кетади. (Расм.1.).

Биз таклиф этаётган муаллифлик ёндашуви натижасида, таркибида биологик фаол модда пролонгация қилинган биоэрувчан полимер асосида янги шаклдаги дори воситалари яратилди ва уларни тиббиёт амалиётида қўллаш орқали юқорида келтирилган муаммолар ижобий ҳал этилди.



1-расм. Қуйимолекуляр ва полимер шаклдаги дори воситаларининг терапевтик концентрациялари ўзгаришининг вақтга боғлиқлиги.

Биоэрувчан вирусга қарши полимер таркибли плёнкалар шаффоф, эластик, овал шаклида ва қирралари силлиқ бўлиши керак. Бундай шаклдаги плёнкалар олиш учун дастлаб тозаланган Na-КМЦнинг сувдаги 1-3 %ли эритмалари тайёрланди, тайёрланган эритмалар гел фракция ва эримай қолган қисмлардан тозalandи ҳамда тозаланган эритмалар асосида плёнкалар олинди. Олинган плёнкаларнинг физик-механик хоссалари ва тозаланган Na-КМЦнинг алмашилиши ва полимерланиши даражаси ўртасидаги боғлиқлик ўрганилди. (1-жадвал)

1-жадвал

Турли АД ва ПДга эга тозаланган Na-КМЦ асосида олиган плёнкаларнинг физик-кимёвий ва физик-механик кўрсаткичлари

Na-КМЦнинг физик-кимёвий кўрсаткичлари		Плёнка қалинлиги Na-КМЦ, мкм	Na-КМЦ плёнкасининг физик-механик кўрсаткичлари		Na-КМЦплёнкасининг тўлиқ эриб кетиш вақти (соат)
АД	ПД		МРа	ε, %	
0,62	210	40	36,2	4,3	2,0
	650	42	61,5	5,9	4,0
0,68	190	38	36,0	4,0	1,8
	630	40	61,0	5,5	3,8
0,75	180	41	35,8	3,8	1,6
	600	39	60,3	5,3	3,7
0,82	160	40	35,4	3,2	1,4
	600	42	59,3	5,0	3,4
0,87	150	40	35,0	3,0	1,2
	620	40	56,8	4,3	2,9

1-жадвалдан кўришиб турибдики, Na-КМЦнинг АД ортиши билан биоэрувчан плёнкаларнинг физик-механик кўрсаткичлари пасайиб боради. Бунга сабаб сифатида АД ортиши билан Кун сегментини камайиши ва полимер

таркибидаги карбоксиметил гуруҳлари сонининг ортишини келтиришимиз мумкин. Шунингдек Na-КМЦнинг АД ортиши билан ушбу плёнкаларнинг кўз ёши муҳитида эрувчанлиги ортади ва тўлиқ эриш вақти камайиб боради. Олинган натижалардан оптимал таркиб танлашда фойдаланилди.

Na-КМЦнинг 1-3 % ли эритмаларидан олинган плёнкаларнинг бўкиш даражаси, тўлиқ эриш вақти ва плёнка қалинлиги аниқланди. Эритма концентрацияси ортиши билан плёнкаларнинг плёнка қалинлиги ва эриш вақти ортди. Олинган натижалар таҳлили асосида Na-КМЦнинг 2 % ли эритмасидан олинган плёнкалар оптимал намуна сифатида танланди. Ушбу концентрацияли эритмалардан олинган плёнкаларнинг қалинлиги 40 ± 2 мкм, тўлиқ эриш вақти 3-4 соатни ташкил этади. Na-КМЦ эритмасидан тўғридан-тўғри олинадиган плёнкаларнинг физик-механик кўрсаткичлари паст бўлганлиги сабабли, ушбу плёнкалар доривор кўз плёнкалари олиш учун талаб этиладиган меъёрларга жавоб бермайди. Na-КМЦдан олинадиган плёнкаларнинг физик-механик ва эластиклик кўрсаткичларини яхшилаш мақсадида таркибида 0,1–1,0 % микдорда глицерин (пластификатор) тутган намуналар олинди. Олинган намуналарда пластификатор микдори ортиши билан узилиш ва чўзилиш мустахкамлиги ортиб бориши кузатилди. Буни плёнка олиниш жараёнида макромолекуланинг ориентацияланиши билан изоҳлаш мумкин. Олинган натижалар таҳлили асосида пластификаторнинг оптимал микдори танланди.

Кўздаги вирусли касалликларга қарши биоэрувчан доривор кўз плёнкалар олиш учун полимер асос сифатида тозаланган Na-КМЦдан фойдаланилганда, Na-КМЦнинг ишқорийлиги юқори бўлганлиги сабабли олинган кўз плёнкалари кўз суюқлиги билан мос келмайди ва кўзнинг конъюнктивал қопчасига салбий таъсир қилади. Шу каби жиҳатларга эътибор қаратган ҳолда, биз кўз суюқлиги билан мос келадиган рН қийматига эга бўлган Na-КМЦ плёнкаларини олиш имконияти кўриб чиқдик. Бунинг учун турли АД ва ПД қийматларига эга бўлган Na-КМЦ намуналари эритмалари хлорид кислотаси билан нейтралланди. Полимер эритмаси таркибида ҳосил бўлган натрий хлорид концентрацияси физиологик эритма таркибидаги NaCl концентрациясига яқин эканлиги аниқланди. Na-КМЦ эритмаларини нейтраллаш жараёнида таркибида карбоксиметил ва карбоксиметилат анион функционал гуруҳларидан иборат сополимерлар олинди.

Турли ПД ва АДга эга Na-КМЦ намуналаридан плёнкалар олинди. Олинган плёнкаларнинг физик-механик хоссаларига эритма рН кўрсаткичининг таъсири ўрганилди. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ПД-600 ва АД-0,82га тенг бўлган Na-КМЦ намунасининг рН кўрсаткичи 8,6 га тенг ва бунда полимер таркибида карбоксиметил гуруҳлари йўқ эканлиги ва рН кўрсаткичи 7,4 га тенг намунада карбоксиметилат анион гуруҳларининг микдори 60 % эканлиги потенциометрик титрлаш усули орқали аниқланди (2-жадвал).

Олинган натижалар асосида Na-КМЦ плёнкалари олишнинг дастлабки оптимал шароитлари таҳлил қилинди. Бунда қуйидаги таркиб: Na-КМЦ эритмаси концентрацияси – 2%; рН кўрсаткичи – 7,4; плёнка қалинлиги $40 \pm$ мкм оптимал деб олинди.

Na-КМЦ плёнкаларининг физик-механик хоссаларига эритма рН кўрсаткичининг таъсири

№	Na-КМЦ эритмасининг 2(%оли) рН кўрсаткичи	Карбоксил ва карбоксиметил анион гуруҳлар нисбати, %	Плёнка қалинлиги(мкм)	Плёнканинг физики-механик кўрсаткичлари		Плёнканинг физиологик эритмада бўқиш даражаси (60 дақ.)	Плёнканинг тўлиқ эриб кетиш вақти (соат)
				МПа	Е, %		
1	8,6	0:100	45	60,2	5,1	205,0	3,5
2	8,1	11:89	40	65,9	4,7	185,0	5,6
3	7,4	40:60	43	74,3	4,1	171,0	6,9
4	6,7	52:48	45	82,6	3,8	156,0	8,4

Тадқиқотларнинг кейинги босқичида доривор кўз плёнкалар олиш ва уларни шакллантириш бўйича ишлар олиб борилди.

Бунда турли АД ва ПДга эга бўлган Na-КМЦ намуналаридан эритмалар тайёрланди ва олинган эритмалар таркибига турли миқдорда биологик фаол модда киритган ҳолда доривор биоэрувчан плёнкалар олинди (3-жадвал).

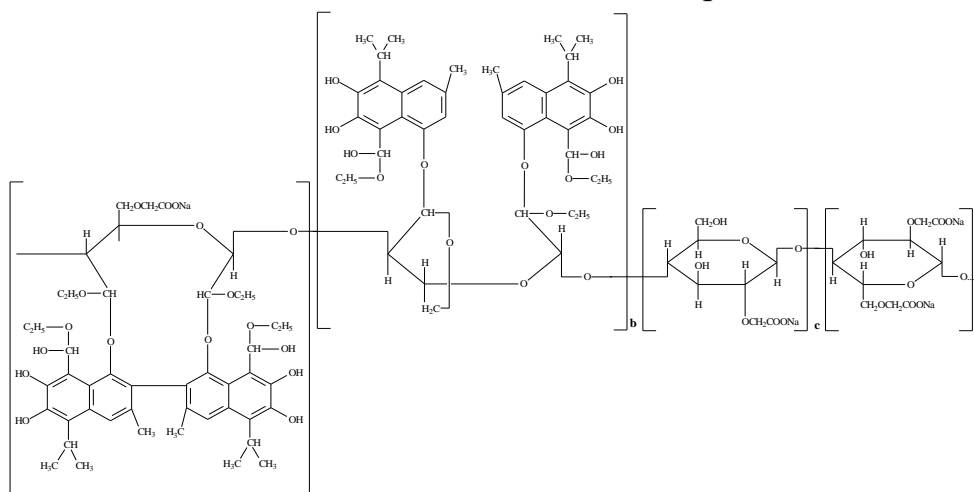
Таркибда турли миқдорда биологик фаол модда тутган доривор кўз плёнкаларининг физик-механик кўрсаткичлари

Тозаланган Na-КМЦ		Биологик фаол модда миқдори, %	Плёнка қалинлиги (мкм)	Узилиш мустаҳкамлиги (МПа)	Чўзилиш мустаҳкамлиги (%)	Тўлиқ эриш вақти (соат)
АД	ПД					
0,62	680	10	41	75,7	5,5	4,9
		20	42	69,1	5,3	6,2
		30	40	64,5	5,0	7,9
0,82	600	10	42	68,6	6,8	4,5
		20	41	62,8	6,5	5,7
		30	42	60,2	6,3	6,8

3-жадвалдан кўриниб турибдики, биологик фаол модда миқдори ортиши билан Na-КМЦнинг АД ва ПДга боғлиқ бўлмаган ҳолда плёнкаларнинг узилиш ва чўзилиш мустаҳкамлиги пасайиб борган. Шунингдек, тўлиқ эриш вақти ортиб борган.

Биологик фаол модда асосида зарур физик-механик хусусиятларга эга бўлган доривор кўз плёнкалар (ДКП) олиш имконияти мавжуд эмас. Шунинг учун ДКПдаги биологик фаол модда миқдорини тартибга солиш ва зарур физик-механик хусусиятларга эга плёнкалар тайёрлаш учун турли АД ва ПДга эга тозаланган Na-КМЦ намуналаридан фойдаланилди.

Маълумки, ЦелАгрип биологик фаол моддаси диалдегид Na–КМЦнинг полифенол-госсипол билан ҳосил қилган кимёвий бирикмаси ҳисобланади³.



Биологик фаол модда ва Na–КМЦнинг полимерланиш даражаси ва сувда эрувчанлиги бир-биридан фарқ қилиши полимер асосда биологик фаол модданинг шаклланишида муҳим аҳамият касб этади. Ушбу полимерлар эритмаларидан олинган плёнкалар зарур физик-механик хусусиятларга эга бўлади. Шунингдек, вирусга қарши хусусиятга эга бўлган биологик фаол моддасини полимер асосдан биологик суюқликка ўтиш тезлигини тартибга солиш мумкин.

ДКПларнинг физик-кимёвий хусусиятлари эрувчанлик даражаси, бўқиш даражаси ва ДКПларининг ИҚ- ва УБ-спектрлари билан баҳоланади (4-жадвал).

4-жадвал

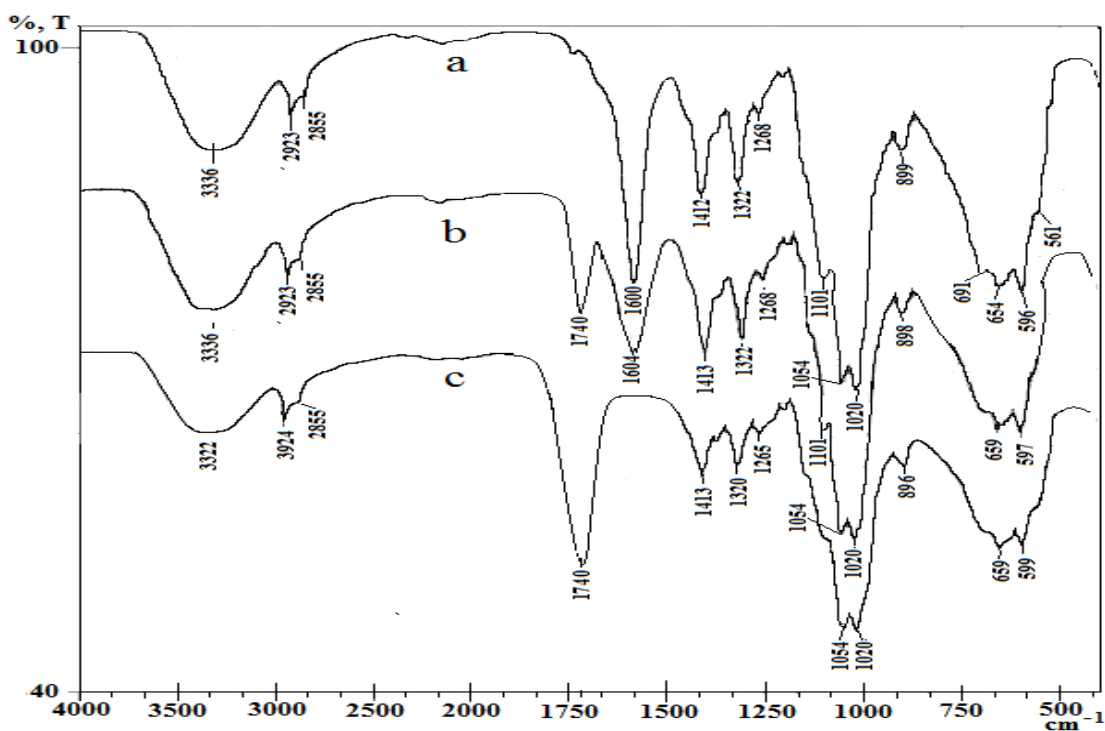
Турли қалинликдаги ДКПларининг сифат кўрсаткичлари

(C Na-КМЦ 2,0 %, биологик фаол модда миқдори 20%)

Na–КМЦнинг кўрсаткичлари		Плёнка қалинлиги (мкм)	Бўқиш даражаси (%) (1 соат)	Тўлиқ эриш вақти (соат)
АД	ПД			
0,82	600	62	400	8,2
		51	320	6,9
		40	280	5,7

Юқорида айтиб ўтилганидек, тозаланган Na-КМЦнинг ишқорийлиги юқори бўлганлиги сабабли, олинган плёнкаларни тўғридан-тўғри ДКП сифатида қўллаш имконияти мавжуд эмас. Олинган плёнкаларни ДКП сифатида қўллаш учун уларнинг рН кўрсаткичлари кўз учун зарарсиз даражага келтирилиши керак. Бунда, ДКПнинг рН кўрсаткичлари кўз суюқлигига мос даражага келтирилди. Ушбу жараёнда NaКМЦ-НКМЦсополимери ҳосил бўлиши таҳлил қилинди. (2-расм)

³Патент РУз № IAP 04811 от 03.02.2010 // Соплимер натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и госсипола, обладающий активностью против вируса гриппа и острых респираторных вирусных инфекций, и способ его получения.



2-расм. ДКП намуналарининг ИҚ-спектрлари
 a. Na-КМЦ; b. Сополимер NaКМЦ-НКМЦ; c. Н-КМЦ

ДКП таркибида Na-Н-КМЦ сополимери бўлиши плёнканинг физик-механик хусуиятларини пасайтиради, лекин плёнканинг тўлиқ эриш вақтини узайтиради. Бу эса ўз навбатида ДКПларининг таъсир этиш муддатини узокроқ таъминлаб туриш имконини беради (1-расм). Физик-механик хусуиятларини эса пластификатор қўшиш орқали яхшилаш мумкин.

Доривор кўз плёнкалари таркибидаги биологик фаол модда миқдорини аниқлаш учун УБ-спектроскопия усулидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди.

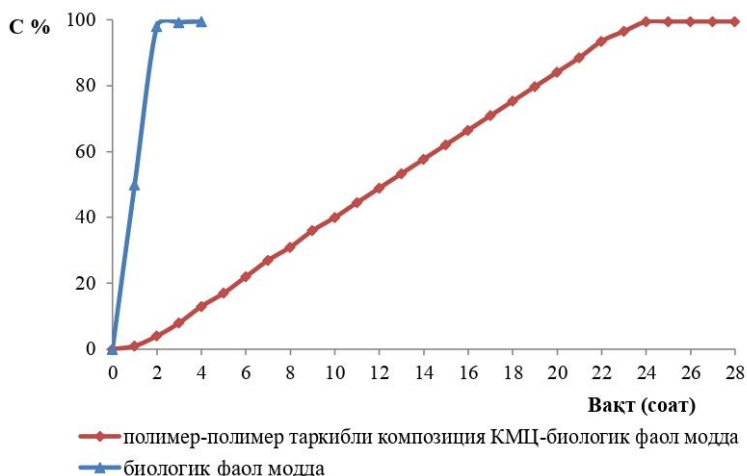


1-Na-КМЦ
 2-ДКП

3-расм. Na-КМЦ ва ДКПнинг УБ-спектри

3-расмдан кўриниб турибдики, ултрабинафша нурларнинг 200-450 нм. бўлган соҳасида Na-КМЦ плёнкалари оптик жиҳатдан шаффоф. Na-КМЦ плёнкаларидан фарқли ўлароқ биологик фаол модда тутган ДКП 245, 290 ва 372 нм. соҳаларда биологик фаол моддага ҳос максимум қийматларни намоён этади. Ушбу илмий натижалар асосида ДКП таркибидаги биологик фаол модда миқдорини аниқлаш усули ишлаб чиқилди.

ДКПларининг эриш жараёнида, дастлаб полимер асоснинг бўқиши содир бўлади. Ушбу босқич ўз-ўзидан содир бўладиган физиологик жараён бўлиб, биологик фаол модданинг полимер асосдан ажралиб чиқиши секинлик билан амалга ошади. Доривор кўз плёнкалари таркибидаги биологик фаол модданинг полимер асосдан ажралиб чиқиш кинетикаси бўйича тадқиқотлар ҳам УБ-спектроскопия усули ёрдамида олиб борилди. (4,5-расм)

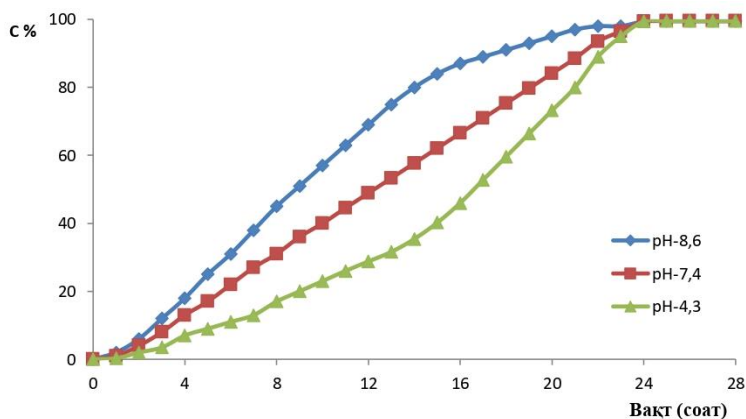


4-расм. ДКП таркибидан биологик фаол модда ажралиб чиқишининг вақтга боғлиқлиги.

ДКП эритмаларининг оптик зичликлари ҳар соатда автоматик тарзда ўлчаб борилди ва эритма таркибидаги биологик фаол модданининг миқдори ва тўлиқ ажралиб

чиқиш вақти таҳлил қилинди. (4-расм). Олинган тадқиқот натижаларига кўра, ДКП эритмаларининг оптик зичлиги вақт ўтиши билан ортиб борди ва 24 соатдан кейин ўзгармасдан қолди. Бундан ДКП 24 соатгача терапевтик концентрацияни таъминлаб беради деган ҳулосага келишимиз мумкин.

Шунингдек, ДКП таркибидаги биологик фаол модданинг ажралиб чиқиш тезлигига рН кўрсаткичининг таъсири ўрганилди. (5-расм)



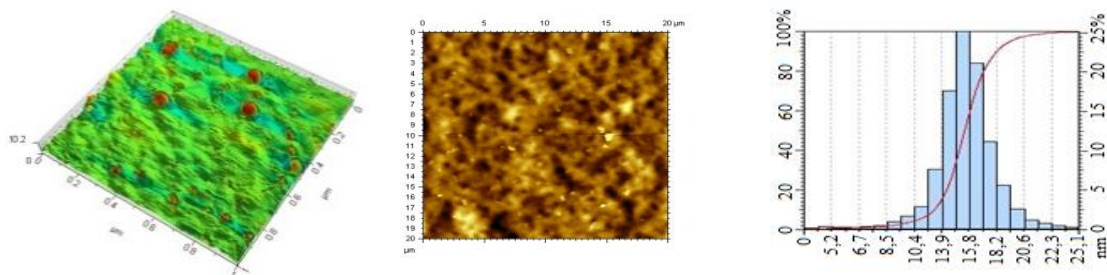
5-расм. Турли рН кўрсаткичларига эга ДКП таркибидан биологик фаол модда ажралиб чиқишининг вақтга боғлиқлиги

5-расмдан кўриниб турибдики, ДКПларнинг рН кўрсаткичлари пасайиши билан биологик фаол

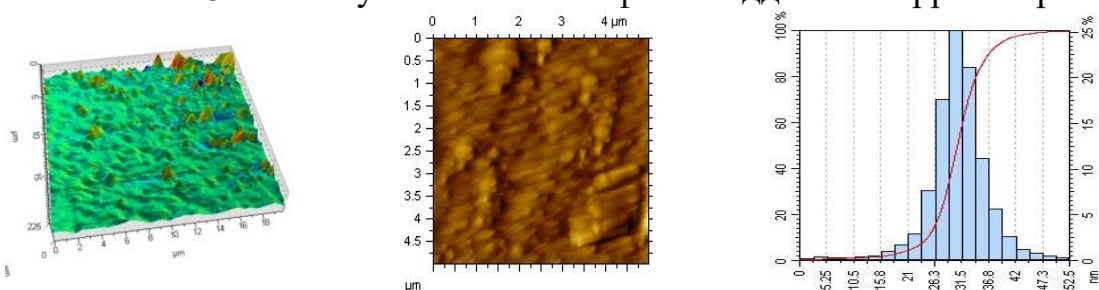
модданинг ДКПдан ажралиб чиқиш тезлиги камайиб боради. ДКПнинг рН кўрсаткичи 8,2 га тенг бўлган намунада биологик фаол модданинг ажралиб чиқиш тезлиги энг юқори. Бу эса ДКПнинг таъсир муддатини етарлича узайтириш имкониятини камайтиради. Шунингдек, ушбу ДКПлари ишқорийлиги юқори бўлганлиги сабабли кўзга салбий таъсир кўрсатади. рН кўрсаткичи 4,3 га тенг бўлган ДКПлар етарлича шаффофликга эга бўлмаганлиги учун кўзнинг кўриш даражасига салбий таъсир қилади. Тадқиқот

натижаларига кўра, рН кўрсаткичи 7,6 га тенг бўлган ДКПлари энг мақбул намуна сифатида танланди. Ушбу ДКПлари кўзга салбий таъсир қилмайди, таъсир муддати етарлича узайтирилган ва оптик жиҳатдан шаффоф ҳисобланади.

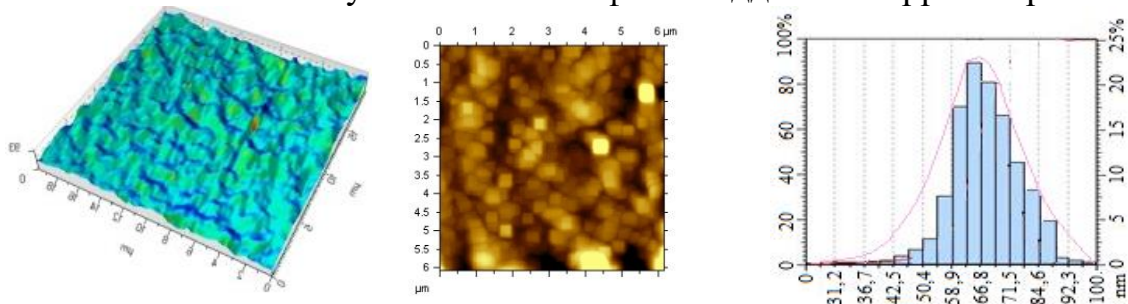
Тадқиқотнинг кейинги босқичида ДКП таркибида биологик фаол модданинг шаклланиши ўрганилди.



а. Ўлчами 5-24нм. бўлган биологик фаол модда нанозаррачалари



б. Ўлчами 14-52нм. бўлган биологик фаол модда нанозаррачалари



с. Ўлчами 46-95 нм. бўлган биологик фаол модда нанозаррачалари

6-расм. ДКП таркибида биологик фаол модда нанозаррачаларининг шаклланиш электрон микрофотографияси.

а. 10%, б. 20%, с. 30%биологик фаол модда тутган ДКП.

Полимер асосдан фаркли ўлароқ, нисбатан кичик полимерланиш даражасига эга бўлган биологик фаол модда таркибида госсиполнинг катта ўлчамли гидрофоб хусусиятга эга бўлган қисмлари мавжуд. Шунинг учун, доривор кўз плёнкалари олинишининг қуритиш босқичида полимер асос структурасида биологик фаол модданинг нанозаррачалари шаклланади. Полимер асос ва биологик фаол модданинг эриш хусусиятлари бир-биридан фарқ қилганлиги сабабли, эрувчанлиги нисбатан яхши бўлган NaKMЦ

биологик фаол модда атрофини ўраб олади ва натижада агрегация жараёни содир бўлишига тўсқинлик қилади.

Таркибида турли миқдорда (10%, 20%, 30%) биологик фаол модда тутган КДП намуналарида нанозаррачалар шаклланишини ўрганиш мақсадида атом кучланиш микроскопияси (АКМ) усули ёрдамида тадқиқотлар олиб борилди (6-расм).

АКМ усули ёрдамида олиб борилган тадқиқотлар натижаларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, КДП таркибида биологик фаол модданинг миқдори ортиши билан нанозаррачалар ўлчами ортиб боради. Бу жараёни қисман бўлсада агрегация бўлиши билан изоҳлаш мумкин. Биологик фаол модда нанозаррачаларининг ўлчами КДПнинг тиббий-биологик ҳоссаларига таъсири ўрганилди. Олинган натижалар асосида ўлчами 5-24 нм. бўлган нанозаррачалар тутган намунанинг (10%) терапевтик эффекти нисбатан пастлиги ва ўлчами 46-95 нм. бўлган нанозаррачалар тутган намунанинг (30%) токсиклик даражаси белгиланган меъёрлардан юқори эканлиги аниқланди. Шунингдек, ўлчами 14-52 нм. бўлган нанозаррачалар тутган намунанинг (20%) барча тиббий-биологик хусусиятлари кўз учун қўлланиладиган дори воситалари олиш учун қўйилган талабларга мос эканлиги бўйича ҳулосалар қилинди.

Доривор кўз плёнкаларнинг тиббий-биологик тадқиқотлари проф. Э.Билолов раҳбарлигида ЎзР ССВ Тошкент тиббиёт академиясининг, Офтальмология кафедрасида ва ЎзР ФА Иммунология институтида бажарилган.

Доривор кўз плёнкаларнинг кўз вирусига қарши фаоллигини Россия федерацияси ССВ академик Н.Ф.Гамалей номидаги Эпидемиология ва микробиология илмий тадқиқот марказида бажарилган.

Янги дори воситасини терапевтик самарадорлигини ўрганиш бўйича, тажриба ўтказишга тайёрланиш босқичида офтальмологик герпетик инфекциянинг модели яратилди.

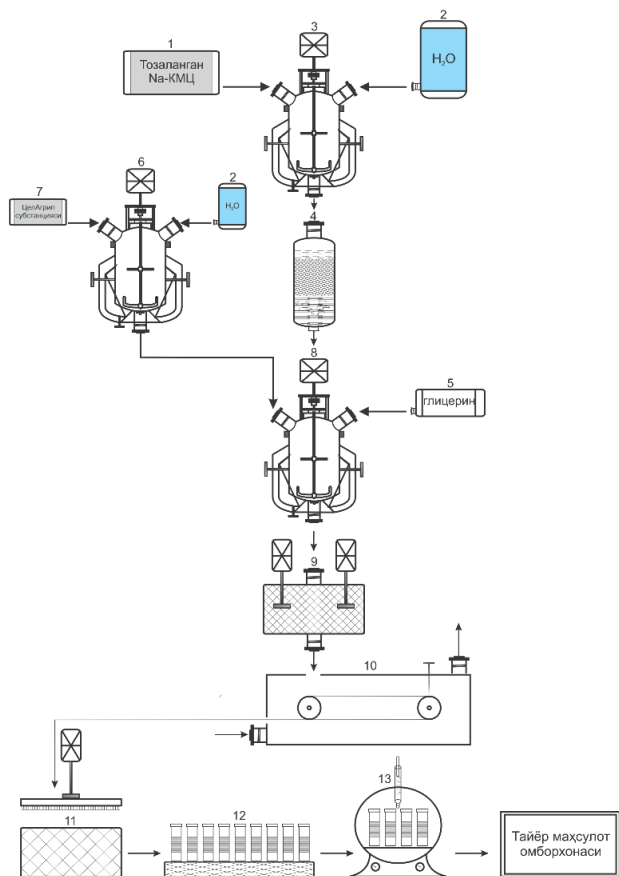
Экспериментал (моделлаштирилган) герпетик кератитда КДПнинг вирусга қарши фаоллигини баҳолаш натижалари КДП янги дори воситаси қўлланган куёнлардаги ўртача ҳаёт давомийлиги (70 кун), 0,007% ли «Актипол» (45 кун) дори воситасини қўллаш билан анъанавий усулда даволанган куёнлардаги кўрсаткичдан 1,55 марта юқорилигини, патологияни ривожланишини (33,3 кун) назорат гуруҳи ЎХДдан 2,1 баровар кўплигини кўрсатди. Маълумотлар экспериментал герпетик кератитни даволашда КДПнинг самарадорлигини яққол намоён бўлганидан гувоҳлик беради.

Симптоматик белгиларни таҳлил қилиш асосида аниқландики, КДП 0,007% ли «Актипол» дори воситасига нисбатан солиштирилганда герпесли кератитдаги инфекция жараён фаоллигини пасайтиришда яққол ифодаланган самарани намоён этади. Бундан ташқари, КДП меъёрий иммунстимуловчи ва маҳаллий симптоматик даволаш самарасини кўрсатиши, бизнинг фикримизча КДП таркибидаги таъсир этувчи доривор моддани шиллик қават билан чегараланган юзадаги контакти ҳисобига юзага келади.

Диссертациянинг **“Вирусга қарши доривор кўз плёнкаларининг ишлаб чиқариш усуллари ва сифат ҳамда хавсизлик кўрсаткичларини баҳолаш”** номли тўртинчи бобида доривор кўз плёнкаларининг ишлаб чиқариш усули ва

технологиясини яратиш, ушбу усулнинг қайтарувчанлигига эришиш, шунингдек мазкур технология асосида тажриба-синов намуналарини олиш, ҳамда олинган намуналарнинг сифат ва хавсизлик кўрсаткичлари бўйича маълумотлар келтирилган.

Олиб борилган тадқиқот ишлари натижалари асосида доривор кўз плёнкалари ишлаб чиқаришнинг асосий принципиал технологик схемаси ишлаб чиқилди (7-расм).



1. Тозаланган Na-KMЦ тортиш учун тарози;
2. Дистилланган сув учун махсус ўлчов идиши;
3. Na-KMЦ эритмасини тайёрлаш учун реактор;
4. Na-KMЦ эритмасини филтрлаш узели;
5. Глицерин учун махсус ўлчов идиш;
6. Биологик фаол модда эритмасини тайёрлаш учун реактор;
7. Биологик фаол моддани ўлчаш учун тарози;
8. КДП эритмасини тайёрлаш учун реактор;
9. УТ – диспергатор;
10. Плёнка қўйиш ва қуритиш узели;
11. Кесувчи ускуна;
12. Флакonga қадоқлаш ускунаси;
13. ДКП стерилизация қилиш.

7-расм. Вирусга қарши активликка эга бўлган доривор кўз плёнкалари ишлаб чиқаришнинг технологик схемаси.

Хом-ашёни тайёрлаш ва тортишдан олдин хоналар ва жиҳозлар ишлаш ҳолатига келтирилади.

Дастлаб тарозида (1) керакли миқдорда тозаланган Na-KMЦ тортиб олинади. Реактор (3) зарур ҳажмда дистилланган сув (2) билан тўлдирилади ва тортиб олинган Na-KMЦ билан аралаштирилади. Кейин маҳсулот филтрланади (4). Олинган филтрат реакторга (8) жойлаштирилади ва глицерин (5) қўшилади. Ушбу жараёнга параллел равишда реакторда биологик фаол модда эритмаси тайёрланади (6). Олинган биологик фаол модда эритмаси филтрат солинган реакторга (8) қуйилади ва иккала эритма аралаштирилади. Олинган эритма ултратовушли дисперсаторда (9) дисперсланади. Кейинги босқичда, ДКП эритмаси плёнка қўйиш мосламасига (10) махсус бурамали ва қалинлигини бошқариш мумкин бўлган пичоқ билан қуйилади ва қуритилади. Олинган плёнка кесиш мосламасига (11) узатилади ва пластик идишларга қадоқланади (12), олинган ДКП УБ-спектроскопия усулида стерилланади (13) ва тайёр маҳсулот омборига топширилади.

ХУЛОСА

“Доривор кўз плёнкалари: олиниши, тузилиши, хусусияти ва ишлаб чиқариш технологияси” мавзусида фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Доривор кўз плёнкаларини олиш шароитларини аниқлаш мақсадида тозаланган Na–КМЦ турли намуналаридан плёнкалар олиш усуллари ишлаб чиқилди. Олинган полимер плёнка намуналарининг физик-кимёвий, механик хоссалари ўрганилиб, доривор кўз плёнкалари олиш талабларига жавоб берувчи сифат кўрсаткичлари аниқланди.

2. Таркибида турли миқдорда биологик фаол модда тутган доривор кўз плёнкалар олиш усуллари ишлаб чиқилди. Бунда ДКП таркибида биологик фаол модда миқдори ортиши билан полимер асосда шакллланган нанозаррачаларнинг ўлчамлари ортиб бориши ва физик-механик кўрсаткичлари пасайиши бўйича хулосалар қилинди.

3. Доривор кўз плёнкаларининг тузилиши, физик-кимёвий, физик-механик ва тиббий-биологик хоссалари ўрганилди ҳамда олинган плёнкаларнинг хоссаларига биологик фаол модда миқдорининг таъсири аниқланди. Полимер асосда биологик фаол модданинг наноўлчамли заррачалари шаклланиш қонуниятлари ўрганилди. Бунда таркибида 20 % биологик фаол модда тутган намуналарда 14-52 нм ўлчамли нанозаррачалар шаклланиши аниқланди ҳамда ушбу намуналар юқори терапевтик хоссани намён қилиши бўйича хулосалар олинди. Шунингдек, биологик фаол модданинг полимер асосдан ажралиб чиқиш кинетикаси ўрганиш натижасида терапевтик концентрация давомийлиги 24 соатни ташкил этиши аниқланди;

4. Дориворкўз плёнкаларининг оптимал таркиби танланди. Олинган илмий тадқиқот натижаларига кўра, ДКПларининг мақбул кўрсаткичлари қуйидагича: плёнка шакли – узунлиги 7-9 мм, эни 4-6 мм, бўлган овал шаклда, плёнка массаси – 6 ± 1 мг, плёнка таркибидаги биологик фаол модда миқдори – 20 %, плёнка қалинлиги – 40 ± 5 мкм, доривор кўз плёнкасининг 1% ли эритмаси рН кўрсаткичи 7,4-7,6 эканлиги аниқланди. Шунингдек, доривор кўз плёнкалари таркибидаги биологик фаол модда миқдорини аниқлаш усуллари ишлаб чиқилди ва мазкур усул вақтинчалик фармакология мақоласига киритилди;

5. Доривор кўз плёнкасининг ишлаб чиқариш усули ва технологияси яратилди ва ушбу технологиянинг қайтарувчанлигига эришилди. Мазкур технология асосида клиникагача бўлган ва клиник синов тадқиқотлари учун етарли миқдорда ДКПларининг тажриба-синов намуналари олинди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.02/30.12.2019.К/ФМ/Т.36.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ИНСТИТУТЕ ХИМИИ И ФИЗИКИ ПОЛИМЕРОВ**

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ФИЗИКИ ПОЛИМЕРОВ

ШУКУРОВ АКОБИРХОН ИБОДУЛЛО УГЛИ

**ГЛАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПЛЁНКИ: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА,
СВОЙСТВА И ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА**

02.00.05 – Химия и технология целлюлозы и целлюлозно-бумажного производства

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО ТЕХНИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2020.2.PhD/T1506.

Диссертация выполнена в Институте химии и физики полимеров.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (polchemphys.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Саримсаков Абдушкур Абдухалилович
доктор технических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Набиева Ирода Абдусаматовна
доктор технических наук, профессор

Мирзохидов Хайрулла Абдуллаевич
кандидат химических наук, доцент

Ведущая организация:

Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2021 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc. 02/30.12.2019.K/FM/T.36.01 при Институте химии и физики полимеров по адресу: 100128, г. Ташкент, ул. Абдулла Кадыри, 76 . Тел. (99871) 241-85-94; факс: (99871) 241-26-61, e-mail: polymer@academy.uz

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии и физики полимеров за № ____ (Адрес: 100128, г. Ташкент, ул. Абдулла Кадыри 76, Тел. (99871) 241-85- 94)

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2021 года.

(протокол рассылки № ____ от _____ 2021 года).

С.Ш.Рашидова

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

М.М.Усманова

Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней, к.х.н.,
старший научный сотрудник

В.О.Кудышкин

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире среди инфекционно-воспалительных заболеваний глаз кератит вирусной этиологии занимает особое место. По данным Всемирной организации здравоохранения 80-90% населения планеты инфицировано одним или несколькими типами вируса герпеса и наиболее часто встречается заболевание глаз этим вирусом, которое составляют около 62% всех офтальмологических заболеваний. Сегодня совершенствование лечения вирусных заболеваний глаз, создание лекарств нового поколения являются актуальными проблемами, стоящими перед химиками, фармакологами и медиками.

На сегодняшний день в мире проводятся исследования не только для создания новых лекарств, но и для улучшения типов определенных биологически активных веществ и способов применения этих лекарств, их доступности в организме и продолжительности действия. В современной медицине широко распространены препараты в виде полимерных биорастворимых пленок, которые продлевают действие препарата и в редких случаях являются уникальными. В офтальмологии имеет важное практическое значение снизить потребность в частом введении лекарства, продлить время контакта лекарства с глазом и создать биорастворимые полимерсодержащие офтальмологические, лекарственные пленки для глаз, с целью продления промежутка времени влияния лекарственного средства.

В Республике при разработке создания новых лекарств на основе местного сырья предпринимается широкий комплекс мер по организации научных исследований и развитию местной фармацевтической промышленности, и достигаются значительные результаты в создании новых полимерных форм лекарств. Стратегия действий¹ по дальнейшему развитию Республики Узбекистан «Концепции развития науки до 2030 года²» ставит задачи «... увеличения производства фармацевтических препаратов ...». В связи с этим научные и практические исследования направлены на создание глазных лекарственных пленок, содержащих противомикробные препараты, для лечения вирусных заболеваний глаз, уменьшающих постоянное применение и инактивацию препарата, а также продление продолжительности действия, обеспечение стабильности терапевтической дозы и ограничение побочных эффектов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует решению ряда задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», Президента Республики Узбекистан № УП-3532 от 14 февраля 2018 года «Ускоренное развитие

¹Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

² Указу Президента Республики Узбекистан УП-6097 от 29 октября 2020 года «Об утверждении концепции развития науки до 2030 года»

фармацевтической отрасли» Постановление Президента Республики Узбекистан от 30 декабря 2019 года № ПП-4554 «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии в Республике. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий в Республике Узбекистан по разделам: VI. «Медицина и фармакология» и VII. «Химические технологии и нанотехнологии».

Степень изученности проблемы. Во многих странах мира усиленно развиваются научные работы по исследованию в создании и их применение в практике новой лекарственной формы биологически активного вещества длительного действия, растворимого в определенных средах. Значительное количество публикаций посвящено получению различных лекарственных средств на основе полимеров разных видов в форме капель, гелей и пленок, применяемые в офтальмологии. Schulman J.A., Peyman G.A., Kimura H., Hashizoe M., Langer R., Майчук Ю.Ф., Азаматова Г.А., Гайсина Г.Я., Азнабаев М.Т. и ряд научных школ ввели огромный вклад в развитие научных направлений по созданию и применению полимерных лекарственных веществ, используемы в глазных заболеваниях. В области изучения закономерности формирования биологически активного вещества в лекарственных средствах в форме капель, эмульсий, гидрогелей, инъекционных форм, применяемых при глазных заболеваниях, надо отдельно подчеркнуть научные исследования проведенные В.Д.Купперманн, J.A.Haller, G. A.Williams, C.Chou, H.Almeida, P.Lobao, C.Frigerio, Л.А.Бадиковой, Р.Х.Мударисовой и другими учеными. В нашей Республике в этом направлении С.Ш.Рашидова, Г.Р.Рахмонбердиев, А.С.Тураев, А.А.Саримсаков, Ҳ.Э.Юнусов, Э.Н.Билолов, Ф.А.Бахриддинова, Имомалиева К.М. и другие ввели свой вклад со своими научными исследованиями при синтезе медицинских полимеров, создании биodeградируемых, биорастворимых полимерных лекарственных средств и решении проблем по широкому применению полимеров в медицинской практике.

До вышеуказанных исследований в литературе мало изучены получение и создание производственной технологии нетоксичных полимерных лекарственных глазных пленок, содержащих в своем составе биологически активные вещества и оказывающие непосредственное влияние на размножение и развитие офтальмологических вирусов. Получение глазных лекарственных пленок на основе очищенной карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) и биологически активного вещества полимерного состава имеющего интерферон индуцирующее противовирусное свойство проявляет перспективы создания пролонгированных лекарственных средств нового поколения со стабильной терапевтической дозой и минимизированными побочными эффектами.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательскими планами Института химии и физики полимеров Академии наук Республики Узбекистан по государственным грантам: А-11-15 «Разработка технологии производства оригинальных противовирусных и противовоспалительных глазных лекарственных пленок «ГлазАвир» (2015-2017 гг.), ИЗ-20170920233 «Разработка технологии и освоение производства наноструктурированных, биорастворимых, противовирусных глазных лекарственных пленок «ГлазАвир»» (2018-2019 гг.).

Целью исследования является создание глазных лекарственных пленок нового поколения для лечения вирусных заболеваний глаз и изучение их свойств, проведение медико-биологических и доклинических испытаний и разработка способов технологии их производства.

Задачи исследования:

определение условий получения пленок из образцов очищенной Na-КМЦ с различными свойствами, определение показателей качества, соответствующих требованиям получения лекарственных пленок для глаз;

получение лекарственных пленок для глаз с различным содержанием биологически активных веществ и изучение закономерностей образования биологически активных веществ на полимерной основе;

изучение структуры, физико-химических, физико-механических и медико-биологических свойств глазных лекарственных пленок и определение влияния количества биологически активного вещества на свойства получаемых пленок;

подбор оптимального состава глазной лекарственной пленки. Разработка методов получения экспериментальных образцов лекарственных пленок для глаз оптимального состава и определение в них количества биологически активного вещества;

разработка технологии производства глазной лекарственной пленки и достижение обратимости этой технологии;

Объектом исследования - являются глазные лекарственные пленки, на основе Na-КМЦ, имеющие разные степени замещения и полимеризации и высокой степени чистоты.

Предмет исследования – изучение образцов Na-КМЦ с разной степенью замещения (СЗ) и степенью полимеризации (СП), закономерностей образования биологически активных веществ на полимерной основе, изучение условий получения лекарственных пленок для глаз, также физико-химических, физико-механических и медико-биологических свойств.

Методы исследования. В исследованиях использованы ИК, УФ-спектроскопия, рентгенография, вискозиметрия, физико-механические и химические анализы, методы определения противовирусной активности биологически активных веществ и другие методы.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

впервые на основе очищенной Na-КМЦ и биологически активного

вещества «ЦелАгрип» получены наноструктурированные глазные пленки для лечения вирусных заболеваний глаз;

впервые определены оптимальный размер, толщина и форма лекарственных пленок для глаз, их физико-химические, физико-механические и медико-биологические свойства;

впервые разработан способ и технология получения глазных лекарственных пленок, направленных на лечение вирусных заболеваний;

впервые определена противовирусная активность глазных лекарственных пленок у экспериментальных животных.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены оптимальный состав, форма и размер глазных лекарственных пленок;

разработан способ и технология получения глазных лекарственных пленок и достигнута обратимость производства, на основе которой получены образцы для медико-биологических исследований;

разработана методика определения количества биологически активного вещества в глазных лекарственных пленках;

определена противовирусная активность и содержание биологически активного вещества в глазных лекарственных пленках.

Достоверность результатов исследования. Экспериментальные результаты по получению и исследованию физико-химических, физико-механических, медико-биологических свойств установлены с применением современных физико-химических методов. Выводы в работе сделаны на основе результатов исследований в соответствии с теорией кинетики и термодинамики химических процессов. Подтверждением достоверности полученных научно-практических результатов являются публикации в рецензируемых журналах, обсуждение результатов работы на республиканских и международных научных конференциях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная и практическая значимость результатов исследования заключается в выявлении корреляционной взаимосвязи между «составом-структурой-свойствами» оригинальных глазных лекарственных пленок с высокой противовирусной активностью длительного действия на основе биодоступного полимера (Na-КМЦ) и биологически активного вещества «ЦелАгрип». Определена кинетика разделения биологически активного вещества в процессе растворения ГЛП и изучены закономерности образования наночастиц биологически активного вещества в структуре биорастворимого полимера.

Практическая значимость результатов исследования заключается в создании способа производства лекарственных пленок для глаз на основе местного сырья, достижении обратимости этой технологии. На основе этой технологии можно получить лекарственные глазные пленки, эффективные против вирусных заболеваний глаз. Практическая реализация результатов исследований способствует разработке новых эффективных лекарственных средств и методу лечения вирусных заболеваний глаз.

Внедрение результатов исследования. Полученные научные результаты по изучению состава, структуры, свойств и разработке способа производства глазных лекарственных пленок использованы:

разработка технологии получения пленочных лекарственных средств, направленных на лечение вирусных заболеваний глаз использована при выполнении инновационного проекта И-ФА-2017-6-1 «Организация производства инъекционного препарата «Биоплант» на основе коллагена». (справка Академии наук Республики Узбекистан № 4/1255-2325 от 28 октября 2020 года). В результате получены имплант пленки в форме пленок.

способы получения и исследования наноструктурных оригинальных пленочных лекарственных средств на основе биоразлагаемых и биоразстворимых природных полимеров, направленных на лечение вирусных заболеваний, были внедрены в практику научно-исследовательской работы 011500212 по «Разработке и внедрению новых лекарственных форм в практике Офтальмологии при усовершенствовании способов диагностики и лечения глазных заболеваний некоторых типов». (Протокол Ташкентской медицинской академии №03-3038 от 16 декабря 2020 года). В результате разработан новый способ лечения для амбулаторной практики.

выбор биоразстворимых полимеров и их структура, реологические и пленкообразующие свойства, а также закономерности формирования биологически активного вещества на основе полимера были внедрены в практику в «УНИТЕХПРОМ БГУ». (Письмо МО РБ БГУ УП «УНИТЕХПРОМ БГУ» №10/900 от 29 октября 2020 года). В результате были получены опытные образцы лекарственных средств новой формы на основе полимера.

Апробация результатов исследования. Основные результаты по диссертации представлялись на 3 международных и 9 Республиканских научных конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 6 статьи, из них 4 в Республиканских и 2 в зарубежном журнале, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объём диссертации составляет 119 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложена научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику

результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием «Способы получения лекарственных средств для лечения вирусных заболеваний глаз и их физико-химические, физико-механические и медико-биологические свойства» отражен обзор литературы по методам синтеза лекарственных средств различных форм, применяемые при лечении вирусных заболеваний глаз и их физико-химические, физико-механические свойства, структурные характеристики, а также анализ биоразстворимых полимеров, используемых для увеличения времени воздействия биологически активных веществ.

Во второй главе диссертации «Объекты, методы получения и исследования лекарственных пленок глаза» представлена информация о способах приготовления очищенных растворов Na-КМЦ, условиях производства глазных лекарственных пленок, определении показателей качества получаемых глазных лекарственных пленок и физико-химических методах исследований.

В третьей главе диссертации «Получение противовирусных препаратов глазных пленок и их физико-химических, физико-механических и медико-биологических свойств» приведены данные экспериментального исследования, приготовление растворов различных концентраций очищенных образцов Na-КМЦ, получение растворов глазных лекарственных пленок, содержащих различные количества биологически активного вещества, формование пленок на основе полученных растворов. Получены результаты исследования специфики условий, данные о физико-химических, физико-механических, медико-биологических свойствах образцов глазных лекарственных пленок.

Известно, что при приеме лекарств очень важно контролировать терапевтическую концентрацию вводимого в организм препаратов.

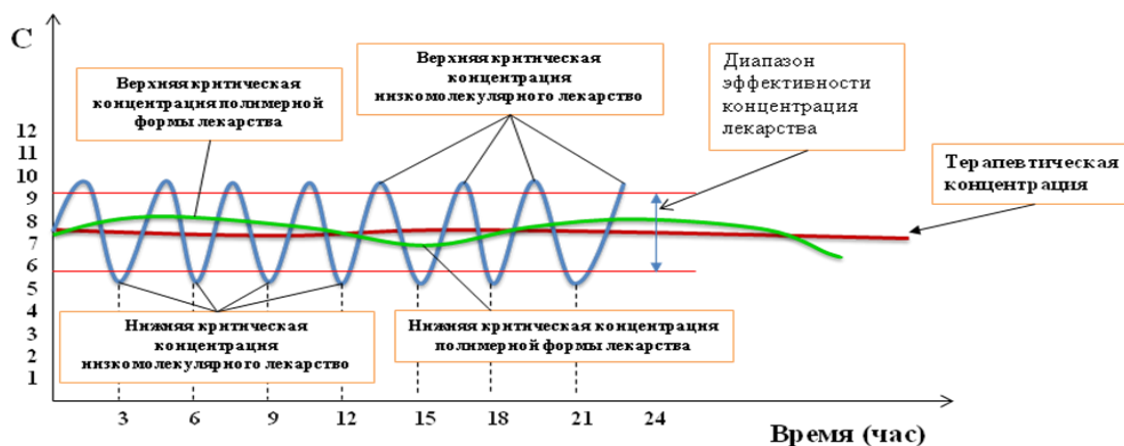


Рис. 1. Изменение терапевтической концентрации низкомолекулярных и полимерных форм лекарственных препаратов во времени

На практике трудно контролировать время повторных приемов препарата, чтобы поддерживать терапевтическую концентрацию между верхним и нижним пределами. Во многих случаях терапевтическая концентрация лекарственных препаратов повышается в некоторое время выше границ, в результате

лекарственные препараты отрицательно влияют на здоровые органы. Через некоторое время терапевтическая концентрация лекарства опускается ниже нижней границы и эффективность лекарства снижается. В результате в предложенном нами, авторском подходе, созданы лекарственные препараты новых форм на основе полимеров, содержащие в составе пролонгированные биорастворимые биологические активные вещества и их применение в практике, положительно решает выше приведенные проблемы. (Рис.1.).

Как видно из рис.1. при введении в организм полимерных форм лекарств их эффективная терапевтическая концентрация в организме длительно поддерживается чем при приеме низкомолекулярных лекарств.

Таблица 1

Влияние значений СЗ и СП высокоочищенных образцов Na-КМЦ на физико-механические свойства пленок и сроки полного их биорастворения

Физико-химические свойства Na-КМЦ		Толщина пленок Na-КМЦ, мкм	Физико-механические показатели пленок Na-КМЦ		Сроки полного биорастворения пленок Na-КМЦ, час
СЗ	СП		МПа	ε, %	
0,62	210	40	36,2	4,3	2,0
	650	42	61,5	5,9	4,0
0,68	190	38	36,0	4,0	1,8
	630	40	61,0	5,5	3,8
0,75	180	41	35,8	3,8	1,6
	600	39	60,3	5,3	3,7
0,82	160	40	35,4	3,2	1,4
	600	42	59,3	5,0	3,4
0,87	150	40	35,0	3,0	1,2
	620	40	56,8	4,3	2,9

Пленки, содержащие биорастворимый противовирусный полимер, должны быть прозрачными, эластичными, овальными по форме и гладкими по краям. Для получения таких пленок были приготовлены 1-3% - ные растворы очищенной Na-КМЦ в воде, приготовленные растворы очищены от гелиевых фракций и нерастворимых частей, в результате на их основе получены пленки высокой степени прозрачности. Изучены физико-химические и физико-механические свойства полученных пленок и установлены изменения их физико-механических свойств в зависимости от степени замещения и степени полимеризации КМЦ (таблица 1.).

Как видно из таблицы 1, физико-механические характеристики биорастворимых пленок снижаются с увеличением СЗ Na-КМЦ. Это объясняется тем что, с увеличением СЗ уменьшается сегмент Куна и увеличивается количество гидрофильных карбоксиметильных групп в макромолекуле КМЦ. Кроме того, с увеличением СЗ Na-КМЦ эластичность полученных пленок увеличивается, а общее время растворения уменьшается. Результаты исследований были использованы при выборе оптимальных значений СЗ КМЦ.

Определены степени набухания, время полного растворения и толщина пленок, полученных из 1-3% -ных растворов Na-КМЦ. По мере увеличения концентрации раствора КМЦ в единице объема толщина пленки и время растворения пленок увеличивались. На основании анализа полученных результатов в качестве оптимального образца были выбраны пленки, полученные из 2% -ного раствора Na-КМЦ. Толщина пленок, полученных из этих концентрированных растворов, составляет 40 ± 2 мкм, общее время растворения – 3-4 часа в зависимости от СЗ и СП КМЦ. Из-за низких физико-механических характеристик пленок, полученных непосредственно из раствора Na-КМЦ, эти пленки по показателям качества не соответствуют стандартам, необходимым для производства медицинских глазных пленок. С целью улучшения физико-механических свойств пленок, полученных из Na-КМЦ, были взяты образцы, содержащие глицерин (пластификатор) в количестве 0,1-1,0%. Наблюдалось, что прочность на разрыв и относительное удлинение увеличивалось с увеличением количества пластификатора в полученных образцах. Данный факт объясняется ориентацией макромолекул КМЦ в процессе формования к пленок. На основании анализа полученных результатов было выбрано оптимальное количество пластификатора.

Таблица 2

Результаты сроков набухания и полного растворения пленок Na-КМЦ в зависимости от измерения соотношения карбоксиметильных и карбоксиметилатанионных групп

№	Значения рН 2% растворов Na-КМЦ	Соотношение карбоксильных и карбоксиметилат анионных групп, %	Толщина плёнок в мкм	Физико-механические показатели плёнок		Степень набухания плёнок в физиологическом растворе в % за 60 мин.	Срок полного растворения плёнок, мин.
				MPa	E, %		
1	8,6	0:100	45	60,2	5,1	205,0	3,5
2	8,1	11:89	40	65,9	4,7	185,0	5,6
3	7,4	40:60	43	74,3	4,1	171,0	6,9
4	6,7	52:48	45	82,6	3,8	156,0	8,4

При использовании очищенной Na-КМЦ, в качестве полимерной основы при получении биорастворимых глазных лекарственных пленок против вирусных заболеваний глаза, выявлено, что полученные глазные пленки несовместимы с глазной жидкостью из-за высокой щелочности Na-КМЦ, что отрицательно влияет на конъюнктивальный мешок глаза. Рассмотрена возможность получения пленок Na-КМЦ со значением рН,

соответствующим предъявляемым требованиям. Для этого растворы образцов Na-КМЦ с разными значениями СЗ и СП нейтрализовали соляной кислотой до значений рН раствора 7,4-7,6. Было определено, что концентрация хлорида натрия, образующегося в процессе нейтрализации полимера, близка к концентрации NaCl в физиологическом растворе.

Пленки были получены из образцов Na-КМЦ с различными СП и СЗ. Изучено влияние рН раствора на физико-механические свойства полученных пленок. Исследования показали, что рН образцов Na - КМЦ с СП-600 и СЗ-0,82 имеет значение рН 8,6 и полимер не имеет карбоксиметильных групп в Н-форме. После нейтрализации раствора до значения рН-7,4 содержание карбоксиметилат анионных групп составляло 60%, которое определено потенциометрическим методом титрования. (Таблица 2)

На основании полученных результатов установлены оптимальные условия производства пленок Na-КМЦ: концентрация раствора КМЦ - 2%; значение рН - 7,4. Оптимальными считались толщина пленки $40 \pm \text{мкм}$.

Таблица 3.

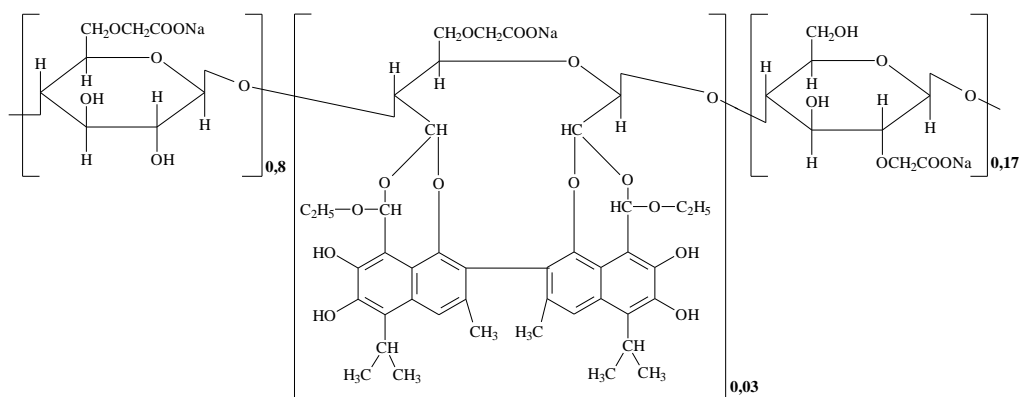
Физико-механические свойства глазных лекарственных пленок, содержащих разное количество биологически активного вещества

Очищенная Na-КМЦ		Содержание субстанции, %	Толщина пленки (мкм)	Разрывная прочность (МПа)	Разрывное удлинение (%)	Время полного растворения (час)
СЗ	СП					
0,62	680	10	41	75,7	5,5	4,9
		20	42	69,1	5,3	6,2
		30	40	64,5	5,0	7,9
0,82	600	10	42	68,6	6,8	4,5
		20	41	62,8	6,5	5,7
		30	42	60,2	6,3	6,8

На следующем этапе исследований проведены исследования по изготовлению и формированию глазных лекарственных пленок. Были приготовлены растворы из образцов Na-КМЦ с разной СП и СЗ и получены глазные лекарственные пленки содержащие различные количества биологически активного вещества «ЦелАгрип». (Таблица 3.)

Из таблицы 3., видно, что с увеличением количества биологически активного вещества прочность на разрыв и относительное удлинение Na-КМЦ, независимо от СЗ и СП, уменьшались. Также было отмечено увеличение времени полного растворения пленок.

Известно, что биологически активное вещество ЦелАгрип представляет собой химическое соединение полифенол-госсипола, образованного при взаимодействии диальдегида Na-КМЦ с полифенолом-госсиполом³:



Не представляется возможным получение глазных лекарственных пленок (ГЛП) с необходимыми физико-механическими свойствами на основе биологически активного олигомера ЦелАгрип. Поэтому образцы очищенной Na-КМЦ с разной СЗ и СП использовали для регулирования количества биологически активного вещества «ЦелАгрип» в ГЛП и получения пленок с необходимыми физико-механическими свойствами. Разница в степени полимеризации и растворимости в воде биологически активного вещества ЦелАгрип и Na-КМЦ играет важную роль в образовании биологически активного вещества на полимерной основе. Пленки, полученные из растворов этих полимеров, обладают необходимыми физико-механическими свойствами. Также можно регулировать скорость перехода биологически активного вещества «ЦелАгрип», обладающего противовирусными свойствами из полимерной основы в слезную жидкость.

Физико-химические свойства ГЛП оценивают по степени растворимости, степени набухания, а также по ИК- и УФ-спектрам ГЛП. (Таблица 4.)

Таблица 4.

Показатели качества ГЛП разной толщины
(С Na-КМЦ 2,0%, количество биологически активного вещества ЦелАгрип в ГЛП 20%)

№	Показатели Na-КМЦ		Толщина пленки (мкм)	Степень набухания (%) (1 час)	Время полного растворения (час)
	СЗ	СП			
1	0,82	600	62	400	8,2
			51	320	6,9
			40	280	5,7

Как упоминалось выше, из-за высокой щелочности очищенных Na-КМЦ невозможно наносить полученные пленки непосредственно в виде ГЛП. Чтобы

³Патент РУз № IAP 04811 от 03.02.2010 // Соплимер натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и госсипола, обладающий активностью против вируса гриппа и острых респираторных вирусных инфекций, и способ его получения.

использовать полученные пленки в качестве ГЛП, необходимо довести значения рН до безопасного уровня для глаз до 7,4-7,6. При этом образуется сополимер NaКМЦ-НКМЦ состав которого можно установить ИК-спектрокопическим методом. (Рис. 2.)

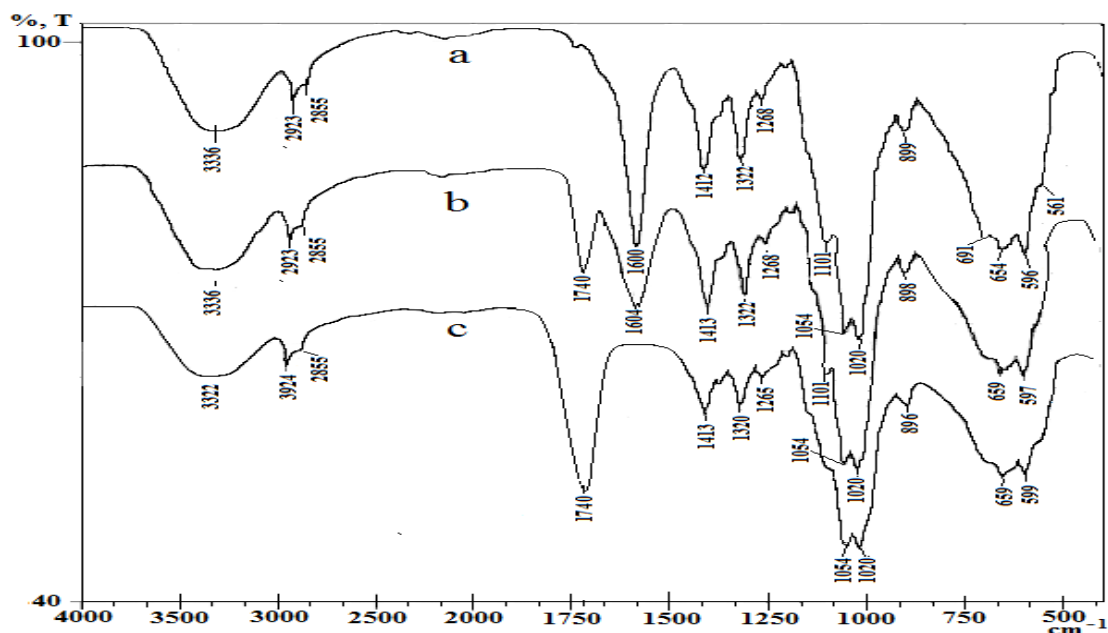
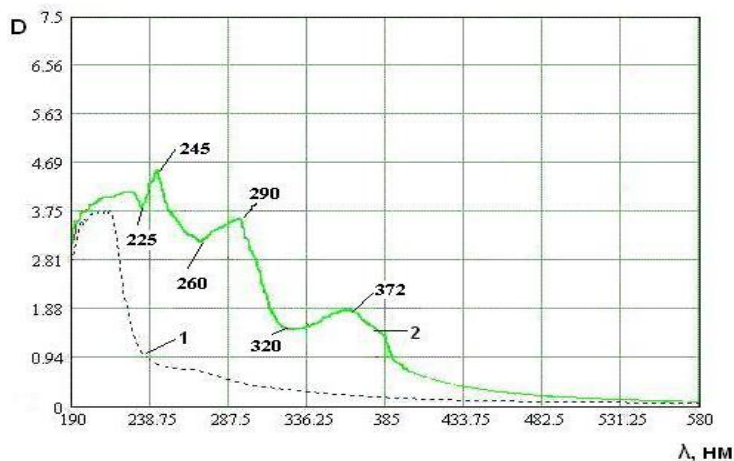


Рис. 2. ИК-ФУРЬЕ спектры высокоочищенных образцов Na-КМЦ
a. Na-КМЦ; **b.** Сополимер NaКМЦ-НКМЦ; **c.** Н-КМЦ

Присутствие сополимера в ГЛП снижает физико-механические свойства пленки, но продлевает время полного растворения пленки в слезной жидкости.

При этом, одновременно увеличивается время сохранения терапевтической концентрации активного компонента в слезной жидкости как представлено на Рис.1.



1-Na-КМЦ
 2-ГЛП

Рис. 3. УФ - спектры пленок Na-КМЦ и ГЛП.

УФ - спектрокопическим методом были определены концентрации биологически активного компонента в растворах глазных лекарственных пленок.

Как видно из рис.3., ультрафиолетовые спектры растворов Na-КМЦ и глазных лекарственных пленок сняты в диапазоне 200–450 нм. Пленки Na-КМЦ в исследованном диапазоне оптически прозрачны. В отличие от пленок Na-КМЦ, пленки ГЛП с биологически активным веществом Целагрип

проявляют максимумы при 245, 290 и 372 нм. характерные для биологически активного вещества. На основе представленных научных результатов был разработан метод определения количества биологически активного вещества в ГЛП.

В процессе растворения ГЛП сначала происходит набухание полимерной основы. Эта стадия представляет собой спонтанный физиологический процесс, при котором высвобождение биологически активного вещества из полимерной основы происходит медленно. Исследования кинетики освобождения биологически активного вещества из полимерной основы, также проводилось с помощью УФ – спектроскопического метода. (Рис.4,5.)

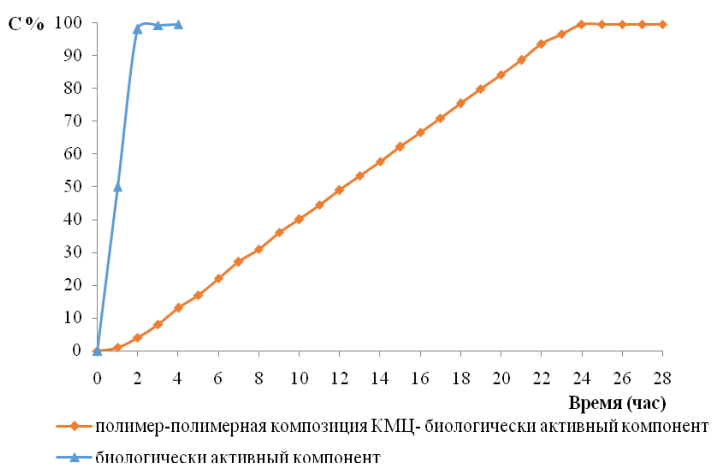


Рис. 4. Кинетика перехода биологически активного компонента из полимерных пленок в физиологический раствор во времени.

Оптические плотности растворов ГЛП измерялись автоматически каждый час, а также анализировались количества биологически активного вещества в растворе. (Рис.4) согласно результатам исследования, оптическая плотность растворов ГЛП во времени увеличивалась и оставалась неизменной через 24 ч. Из этого можно сделать вывод, что ГЛП обеспечивает терапевтическую концентрацию до 24 часов.

Также изучалось влияние рН на скорость разделения биологически активных веществ в ГЛП. (Рис.5.)

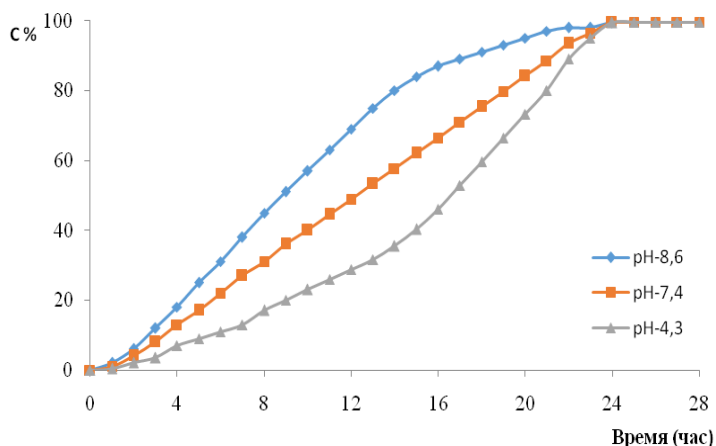
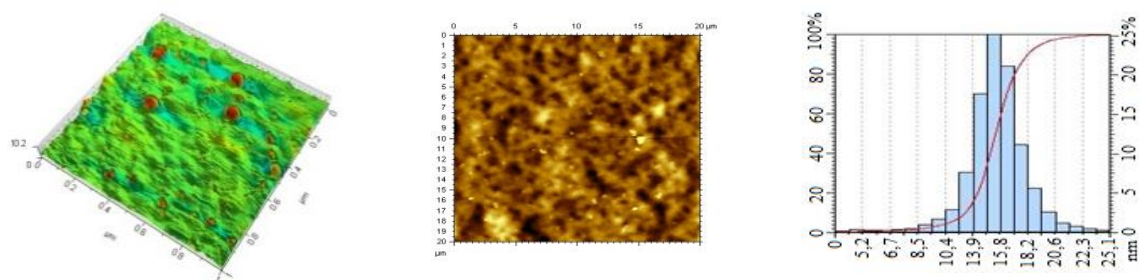


Рис 5. Кинетика высвобождения биологически активного компонента из полимерной матрицы при различных значениях рН во времени.

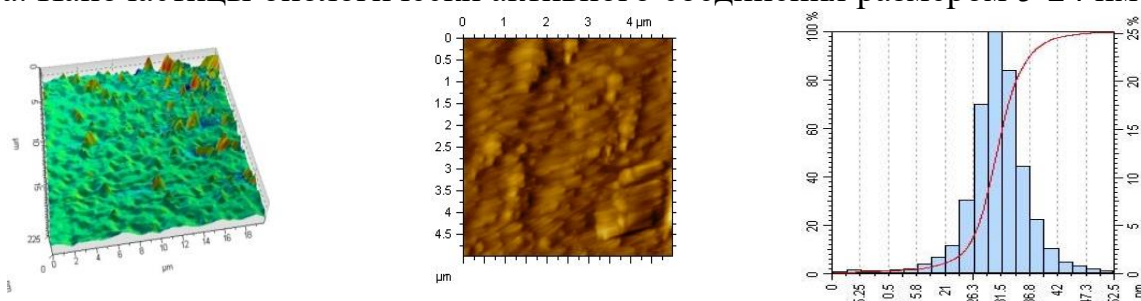
Как видно из рис.5., при уменьшении значений рН растворов ГЛП, скорость освобождения биологически активного вещества в растворе ГЛП с рН 8,2 наиболее высока. Это снижает возможность пролонгации действия ГЛП. Кроме того, данная ГЛП негативно влияет на глаза из-за своей высокой щелочности. ГЛП с рН 4,3 так же негативно влияет на зрение глаза, поскольку она не

обладает достаточной прозрачностью. По результатам исследований в качестве наиболее оптимального образца был выбран ГЛП с рН 7,4. Эта ГЛП не оказывает отрицательное воздействие на зрение, время пролонгации достаточно продолжительно и она имеет высокую оптическую прозрачность.

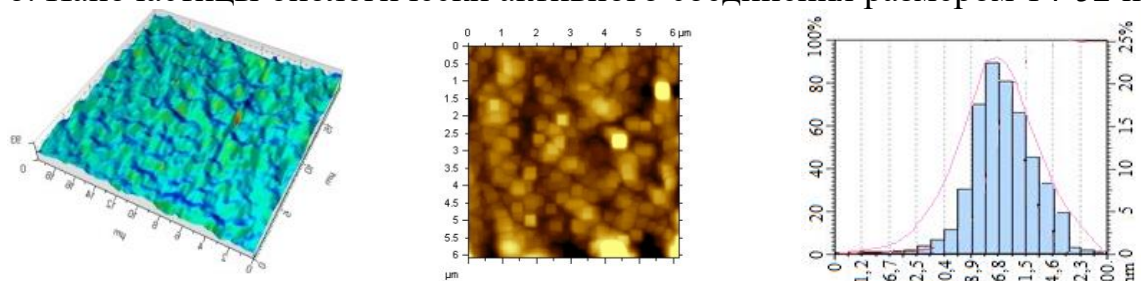
На следующем этапе исследований изучено распределение биологически активного соединения в структуре ГЛП. В отличие от полимерной основы биологически активное соединение, имеющее относительно невысокую степень полимеризации, содержит связанный госсипол, обладающий гидрофобными свойствами. На этапе сушки раствора ГЛП в структуре формирующейся полимерной пленки, образуются наночастицы биологически активного соединения. Поскольку скорости осаждения полимерной основы и биологически активного соединения различаются, макромолекулы Na-КМЦ с относительно хорошей растворимостью, окружают молекулы биологически активного соединения и предотвращают их агломерацию, что способствует формированию наночастиц биологически активного вещества в структуре пленок Na-КМЦ.



а. Наночастицы биологически активного соединения размером 5-24 нм



б. Наночастицы биологически активного соединения размером 14-52 нм



с. Наночастицы биологически активного соединения размером 46-95 нм

Рис. 6. Электронные микрофотографии ГЛП и однородность распределения наночастиц биологически активного соединения в структуре плёнок.

а. 10%, б. 20%, с. 30% содержание биологически активного соединения

С целью изучения образования наночастиц в образцах ГЛП, содержащих в различные количества (10%, 20%, 30%) биологически активные соединения, были проведены исследования пленок ГЛП с использованием атомно-силовой микроскопии (АСМ). (Рис. 6.)

На основании результатов медико-биологических испытаний ГЛП содержащих различные количества и размер наночастиц биологически активного соединения установлено, что:

- образцы ГЛП содержащие 10% биологически активного соединения, с размером наночастиц 5-24 нм. проявляют низкую терапевтическую активность;

- образцы ГЛП содержащие 30% биологически активного соединения, с размером наночастиц 46-95 нм. проявляли относительно высокие значения токсичности;

- образцы ГЛП содержащие 20% биологически активного соединения, с размером наночастиц 14-51 нм. проявляли высокую терапевтическую активность и низкую токсичность в пределах установленных норм для лекарственных средств.

Медико-биологические исследования глазных лекарственных пленок выполнены на кафедре офтальмологии Ташкентской медицинской академии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Э.Билоловым и в Институте иммунологии Академии наук Республики Узбекистан.

Противовирусную активность глазных лекарственных пленок определяли в Научном центре эпидемиологии и микробиологии Российской Федерации им. академика Н.Ф. Гамалеи.

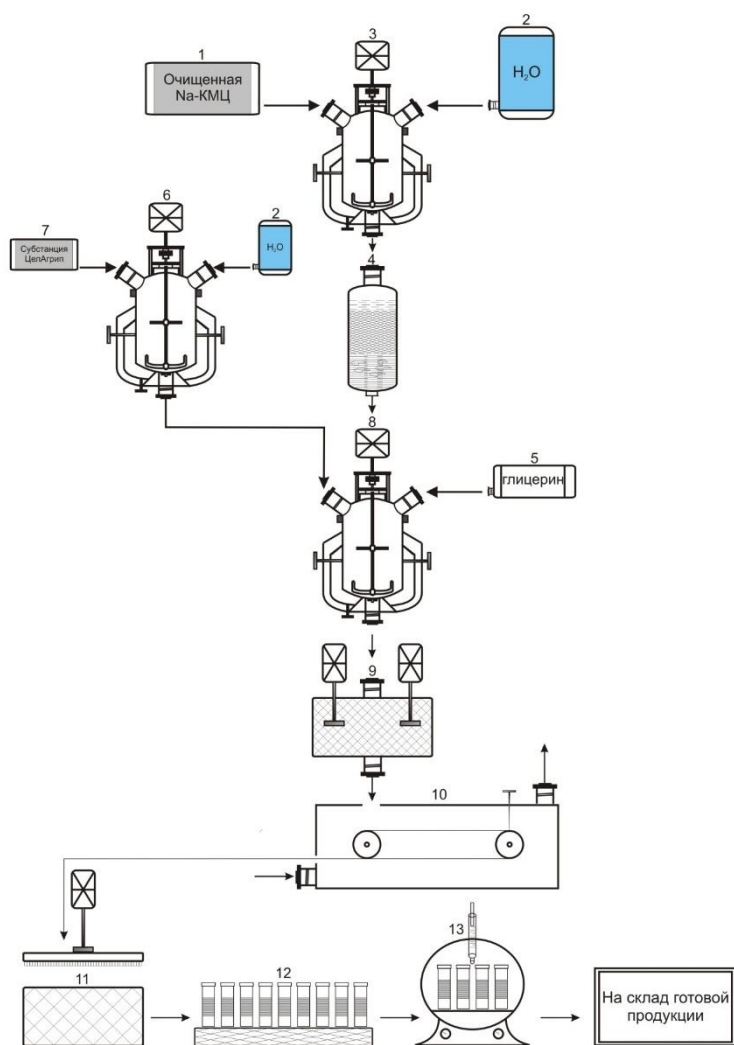
На этапах подготовки эксперимента по изучению терапевтической эффективности нового препарата была воспроизведена модель офтальмологической герпетической инфекции. Результаты оценки противовирусной активности ГЛП при экспериментальном (моделированном) герпетическом кератите показали, что средняя продолжительность жизни (СПЖ) кроликов, получавших лечение новым лекарственным препаратом ГЛП, больше (70 дней), и в 1,55 раза превышает этот показатель у кроликов, леченных традиционным образом с использованием препарата «Актипол 0,007%» (45 дней), и в 2,1 раза превышает СПЖ контрольной группы развития патологии (33,3 дня). Данные свидетельствуют о выраженной эффективности ГЛП при лечении экспериментального герпетического кератита.

На основании анализа симптоматических признаков выявлено, что ГЛП проявляет более выраженный эффект на подавление активности инфекционного процесса при герпетическом кератите по сравнению с препаратом сравнения «Актипол 0,007%». Кроме того, ГЛП оказывает умеренный иммуностимулирующий и местный симптоматический лекарственный эффект, по-видимому, за счет ограниченной площади контакта со слизистой действующего лекарственного вещества в составе ГЛП.

Четвертая глава диссертации содержит информацию о **«Разработке способов производства и оценке показателей качества и безопасности противовирусных глазных лекарственных пленок»** и достижения

обратимости этой технологии, а также экспериментальном отборе образцов на основе разработанного способа (Рис.7).

По результатам проведенных исследований разработана принципиальная технологическая схема производства глазных лекарственных пленок



1. Весовая для очищенной Na-КМЦ;
2. Мерник для дистиллированной воды;
3. Реактор для приготовления раствора Na-КМЦ;
4. Узел фильтрации раствора Na-КМЦ;
5. Мерник для глицерина;
6. Реактор для приготовления раствора Na-КМЦ;
7. Весовая для субстанции ЦелАгрип;
8. Реактор для приготовления субстанции ЦелАгрип;
9. УЗ – диспергатор;
10. Узел отливки пленок и их сушки;
11. Вырубной станок;
12. Упаковка ГЛП во флаконы;
13. Стерилизация ГЛП.

Рис. 7. Принципиальная технологическая схема производства глазных лекарственных пленок с противовирусной активностью.

Оборудование вводится в эксплуатацию до подготовки и взвешивания сырья.

Первоначально взвешивается на весах (1) необходимое количество очищенной Na-КМЦ. Реактор (3) заполняется необходимым количеством дистиллированной воды (2) и смешивается с Na-КМЦ. Затем раствор фильтруют (4). Полученный раствор помещают в реактор (8) и добавляют глицерин (5). Параллельно с этим в реакторе готовится раствор ЦелАгрип (6). Полученный раствор ЦелАгрип вливают в раствор КМЦ(8) и два раствора смешивают. Полученный раствор диспергируют в ультразвуковом диспергаторе (9). На следующем этапе готовый раствор заливается в устройство для разлива пленки ГЛП (10) с помощью специального винта и ножа с регулируемой толщиной. Полученная высушенная пленка передается на вырубной пресс (11) и упаковывается в пластиковые контейнеры (12), и ГЛП стерилизуется методом УФ-спектростерилизации (13), готовые пленки ГЛП отправляются на склад.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Глазные лекарственные пленки: синтез, структура, свойства и технология производства» представлены следующие выводы:

1. Разработаны методы получения пленок из различных очищенных образцов Na-КМЦ для определения условий и возможности получения противовирусных биорастворимых глазных лекарственных пленок. Изучены физико-химические, физико-механические свойства образцов пленок из Na-КМЦ и определены качественные показатели, отвечающие требованиям получения глазных лекарственных пленок.

2. Разработаны методы получения глазных лекарственных пленок, содержащих разные количества биологически активного соединения. Также установлено, что при увеличении количества биологически активного соединения в составе ГЛП, размер наночастиц, образованных в структуре ГЛП увеличивается, а физико-механические свойства ухудшаются.

3. Изучены структура, физико-химические, физико-механические и медико-биологические свойства лекарственных пленок и определено влияние количества биологически активного вещества на свойства полученных пленок. Установлены закономерности образования наноразмерных частиц биологически активного вещества на полимерной основе. Выявлено, что в образцах, содержащих 20% биологически активного соединения, было установлено образование наночастиц с размером 14-52 нм. Установлено, что эти образцы обладают высокой терапевтической активностью. Исследована кинетика высвобождения биологически активного соединения из полимерных пленок КМЦ. Продолжительность терапевтического действия ГЛП составила 24 часа;

4. Определен оптимальный состав лекарственных пленок. По результатам исследований установлен следующий оптимальный состав ГЛП: форма овальной пленки – по длине 7-9 мм, по ширине – 4-6 мм, масса пленки - 6 ± 1 мг, количество биологически активного соединения в ГЛП – 20 %, толщина пленки. - 40 ± 5 мкм, рН раствора пленки – 7,4-7,6. Разработаны методы определения количества биологически активного соединения в ГЛП которые включены во временную фармакологическую статью (ВФС);

5. Разработана принципиальная технологическая схема производства ГЛП и достигнута воспроизводимость разработанного способа. На основе разработанного способа получены опытные партии ГЛП для доклинических и клинических испытаний.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD SCIENTIFIC DEGREES
DSc.02/30.12.2019.K/FM/T.36.01 AT INSTITUTE OF POLYMER
CHEMISTRY AND PHYSICS**

INSTITUTE OF POLYMER CHEMISTRY AND PHYSICS

SHUKUROV AKOBIRKHON IBODULLO O`G`LI

**EYE DRUG FILMS: SYNTHESIS, STRUCTURE, PROPERTIES AND
PRODUCTION TECHNOLOGY**

02.00.05 – Chemistry and technology of cellulose and cellulose-paper production

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR
OF PHILOSOPHY (PhD) ON TECHNICAL SCIENCES**

Tashkent – 2021

Subject of dissertation of the doctor of philosophy (PhD) is registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan № B2020.2.PhD/1506

The dissertation was carried out at the Institute of Polymer Chemistry and Physics.

The abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is placed on the website of the Scientific Council (polchemphys.uz) and on the website of “ZiyoNET” information-educational portal (www.ziynet.uz.)

Scientific supervisor: **Abdushkur Sarymsakov**
Doctor of Technical Sciences, Professor

Official opponents: **Iroda Nabiyeva**
Doctor of Technical Sciences, Professor

Khayrulla Mirzakhidov
PhD, Associate professor.

Leading organization: **Tashkent chemical-technological institute**

The defense of the dissertation will take place on «__» _____ 2021 at «__» o'clock at a meeting of Scientific council DSc.02/30.12.2019.K/FM/T.36.01 at the Institute of Polymer Chemistry and Physics (Address: 100128, Tashkent city, Abdulla Kadiri str., 7⁶, Tel.: (998-71)-241-85-94; fax: (998-71) 241-26-61; e-mail: polymer@academy.uz

The dissertation can be reviewed at the Informational Resource Centre of Institute of Polymer Chemistry and Physics (registration number _____) (Address: 100128, Tashkent city, Abdulla Kadiri str., 7⁶, Ph.: (998-71)-241-85-94;

The abstract of the dissertation has been distributed on «__» _____ 2021 year (Protocol at the register № _____ dated «__» _____ 2021 year)

S.Sh.Rashidova
Chairman of scientific council for awarding the scientific degrees, doctor of chemical science, professor, academician

M.M. Usmanova
Scientific secretary of scientific council for award of scientific degrees, doctor of philosophy, senior researcher

V.O. Kudyshkin
Deputy of chairman of scientific seminar under Scientific council for awarding the scientific degrees, doctor of chemical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the research work is the creation of ophthalmic medicinal films of a new generation for the treatment of viral eye diseases and the study of their properties, the conduct of biomedical and preclinical tests and the development of production technology.

The object of the research work is an ophthalmic medicinal film, having different degrees of substitution and polymerization of high purity Na-CMC.

Scientific novelty of there search work:

on the basis of purified Na-CMC and the biologically active substance, nanostructured eye films were obtained for the treatment of viral eye diseases for the first time;

the optimal size, thickness and shape of medicinal films of the eye, their physicochemical, physic-mechanical and medico-biological properties were determined for the first time;

a technology was developed for the production of ophthalmic medicinal films aimed at treating viral diseases for the first time;

the antiviral activity of ophthalmic medicinal films was determined in experimental animals for the first time.

Implementation of there search results. Based on the scientific data obtained on the preparation, study of the structure, properties and creation of production technology for medicinal eye films:

The technology of obtaining film drugs aimed at treating viral diseases occurring in the eye was used in the innovation project number I-FA-2017-6-1 on the topic “Organization of production of the collagen-based bio-plant inject able drug”

Methods for the production and study of nanostructured film original medicines based on biodegradable and biosoluble natural polymers aimed at the treatment of viral diseases were introduced into practice in research work No. diseases of some types ”of the Department of Ophthalmology at the Tashkent Medical Academy (Protocol No. 03-3038 dated 16.12.2020 of the Tashkent Medical Academy).

The choice of bio-soluble polymers and their structure, rheological properties, film-forming properties, as well as the regularities of the formation of a biologically active substance based on a polymer were introduced into practice at “UNITECHPROM BSU”. (Letter No. 10/900 of October 29, 2020 "UNITECHPROM BSU"). As a result, prototypes of drugs of a new form based on polymer were obtained.

The structure and volume of the thesis. Structure of dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, list of references and applications. The volume of dissertation is 119 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Sarimsakov A.A., Shukurov A.I., Yunusov Kh.E., Rashidova S.Sh., Letfullin R. Drug Delivery Polymer Systems for Ophthalmic Administration of Anti Viral Agents// Current Drug Delivery. 2020.– vol.17. – pp. 406-413. (IF-1,645 Web of Science)
2. Yunusov Kh.E., Shukurov A.I., Sarymsakov A.A., Rashidova S.Sh. Obtaining of Thin Ophthalmic Polymer Films // Journal Research and Development in Material Science. 2019. –vol. 10, –Issue.1.–pp.1-2. (IF-3,153 Cosmos)
3. Рашидова С.Ш., Сарымсаков А.А., Шукуров А.И., Юнусов Х.Э., Жалилов Ж.З. Композиционная биорастворимая полимерная пленка для офтальмологии // Композицион материаллар. 2019.– №3. –С.9-14. (02.00.00,№4)
4. Шукуров А.И., Юнусов Х.Э., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. Противовирусная биорастворимая полимерная глазная лекарственная пленка // Фармацевтика журнали. 2018. – №2.– С.66-72. (02.00.00, № 2)
5. Шукуров А.И., Юнусов Х.Э., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. Пролонгированная форма глазных лекарственных пленок // ЎЗМУ хабарлари. 2018. –№3/2.– С.281-286. (02.00.00, № 12)

II бўлим (II часть; part II)

6. Sarimsakov A.A., Shukurov A.I., Rashidova S.Sh. “Evaluation of the effect of prolongation in eye drug films”// Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences. 2020.– vol. 1. –Issue.1. – pp. 39-45.
7. Шукуров А.И., Йулдошов Ш.А. Карбоксиметилцеллюлоза эритмаларининг реологик хоссалари // Ёш олимлар илмий анжумани “Чегарасиз полимерлар: ёш олимлар нигоҳида”– Тошкент. 27 май .2016 й. – С. 30-31.
8. Yuldoshov Sh.A., Shukurov A.I., Sarymsakov A.A. Obtaining of purified carboxymethylcellulose with different degree of polymerization and degree of substitution Международная конференция «Современные проблемы науки о полимерах» - Ташкент, 14 ноября 2016 г.
9. Шукуров А.И., Йулдошов Ш.А., Сарымсаков А.А. Техник карбоксиметилцеллюлоза асосида юқори тозаликдаги маҳсулот синтез қилиш «Полимерли композитлар физикаси ва кимёси ҳамда конструкцион материаллар технологиясини долзарб муаммолари» Халқаро конференция. Наманган, Ўзбекистон. 7-8 июл 2017.

10. Сарымсаков А.А., Шукуров А.И. Результаты исследований кинетики высвобождения противовирусной субстанции из глазных лекарственных композиционных пленок //“Янги композицион ва нанокоспозицион материаллар: тузилиши, хусусияти ва қўлланилиши” мавзусидаги Республика илмий - техникавий анжумани, “Фан ва тараққиёт” ДУК. – Тошкент. 5-6 апрел 2018.– С.49.

11. Шукуров А.И., Юнусов Х.Э., Сарымсаков А.А. Биорастворимая противовирусная пленка – синтез, структура, свойства. ЎзР ФАнинг 75 йиллигига бағишланган “Полимерлар ҳақидаги фан тармоқларининг фундаментал ва амалий ривожлантиришда долзарб муаммоларини ечишда янги инновацион ғоялар” номли ёш олимлар анжумани академик Х.Усмоновнинг 1 марузалари, Ёш олимлар ахборотномаси–Тошкент, №2 (1), 25 май 2018.–С.139.

12. Шукуров А.И., Сарымсаков А.А., Юнусов Х.Э., Рашидова С.Ш. Технология производства биоразлагаемых противовирусных пленок на основе водорастворимых производных целлюлозы // Академик Г. Рахмонбердиевнинг 80 йиллигига бағишланган “Целлюлоза ва унинг ҳосилалари кимёси ва технологиясининг долзарб муаммолари” мавзусидаги Республика илмий - техник анжумани, ТКТИ, –Тошкент, 15-17 май 2018.–С.12.

13. Шукуров А.И., Сарымсаков А.А. Противовирусная глазная лекарственная пленка “ГлазАвир” Академик Г. Рахмонбердиевнинг 80 йиллигига бағишланган “Целлюлоза ва унинг ҳосилалари кимёси ва технологиясининг долзарб муаммолари” мавзусидаги Республика илмий - техник анжумани. ТКТИ. –Тошкент, 15-17 май 2018. –С.84.

14. Йулдошов Ш.А., Шукуров А.И., Сарымсаков А.А. Получение фармакопейной карбоксиметилцеллюлозы для пролонгации действия лекарственных препаратов // Академик Г. Рахмонбердиевнинг 80 йиллигига бағишланган “Целлюлоза ва унинг ҳосилалари кимёси ва технологиясининг долзарб муаммолари” мавзусидаги Республика илмий - техник анжумани. ТКТИ. – Тошкент, 15-17 май 2018. – С.124.

15. Шукуров А.И., Сарымсаков А.А., Юнусов Х.Э., Рашидова С.Ш. Пролонгированная форма глазных лекарственных пленок // Узбкско-Казахский Симпозиум “Современные проблемы науки о полимерах”. –Ташкент, 26-27 сентябр 2018. –С.112.

16. Yunusov Kh.E., Sarymsakov A.A., Shukurov A.I., Rashidova S.Sh Obtaining of thin ophthalmic polymer films //Биоорганик кимё фани муаммолари IX- Республика ёш кимёгарлар конференцияси материаллари. 1-том. –Наманган 26-27 апрел 2019. – С. 67-70.

17. Шукуров А.И., Сарымсаков А.А., Юнусов Х.Э., Рашидова С.Ш. «ГлазАвир» - Противовирусные, биоразлагаемые глазные лекарственные

пленки //Биоорганик кимё фани муаммолари I X- Республика ёш кимёгарлар конференцияси материаллари. 1-том.–Наманган 26-27 апрел 2019. – С.70-72.

18. Шукуров А.И., Саръмсаков А.А., Юнусов Х.Э., Рашидова С.Ш. Биорастворимая противовирусная композиционная пленка для офтальмологии// Материалы Республиканской научно-технической конференции «Ресурсо- и энергосберегающие, экологически безвредные композиционные и нанокоспозиционные материалы, ГУП «Фан ва тараккиёт», –Ташкент 25-26 апреля 2019.–С.75-76.

Автореферат «ЎзМУ хабарлари» журнали таҳририятида таҳрирдан
ўтказилди

Босишга рухсат этилди: 22.05.2021
Бичими: 60x84 1/8 «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи 2,8. Адади 100. Буюртма: № 53
Тел: (99) 832 99 79; (97) 815 44 54
Гувоҳнома reestr № 10-3279
“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.
Манзил: Тошкент ш., Яккасарой тумани, Қушбеги кўчаси, 6 уй

