

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc. 04/30.12.2019. FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**АБДИЖАЛИЛОВА ЗИЛОЛАХОН ХИКМАТУЛЛАЕВНА**

**ЮҚОРИ НАФАС ЙЎЛЛАРИ МОТОР ФУНКЦИЯСИНИ**  
**СЕКРЕТОЛИТИК ВА СТИМУЛЛОВЧИ ПРЕПАРАТЛАР**  
**ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ЯРАТИШ**

**15.00.01 – дори технологияси**

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

**Тошкент – 2021**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**  
**Content of the abstract of doctoral dissertation (DSc)**

<b>Абдижалилова Зилолахон Хикматуллаевна</b> Юқори нафас йўллари мотор функциясини секретолитик ва стимулловчи препаратлар технологиясини яратиш.....	3
<b>Абдижалилова Зилолахон Хикматуллаевна</b> Разработка технологии производства секретолитических и стимулирующих моторную функцию верхних дыхательных путей препаратов.....	29
<b>Abdizhalilova Zilolakhon Hikmatullaevna</b> Development of technology for secretolytic drugs and stimulating the motor function of the upper respiratory tract.....	57
<b>Эълон қилинган ишлар рўйхати</b> Список опубликованных работ List of published works.....	61

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc. 04/30.12.2019. FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМЙ КЕНГАШ**  

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**АБДИЖАЛИЛОВА ЗИЛОЛАХОН ХИКМАТУЛЛАЕВНА**

**ЮҚОРИ НАФАС ЙЎЛЛАРИ МОТОР ФУНКЦИЯСИНИ**  
**СЕКРЕТОЛИТИК ВА СТИМУЛЛОВЧИ ПРЕПАРАТЛАР**  
**ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ЯРАТИШ**

**15.00.01 – дори технологияси**

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

**Тошкент – 2021**

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.1.DSc/Fag20 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.  
Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгаш веб саҳифаси (www.pharmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyo.net.uz) жойлаштирилган.

<b>Илмий маслаҳатчи:</b>	<b>Юнусова Хелида Маннановна</b> фармацевтика фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оponentлар:</b>	<b>Назарова Зарифа Алимджановна</b> фармацевтика фанлари доктори, профессор <b>Олимов Немат Қайумович</b> фармацевтика фанлари доктори, профессор <b>Халилов Равшанжон Муратжанович</b> техника фанлари доктори
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Тошкент кимё-технология институти</b>

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Fag.32.01 рақамли илмий кенгашнинг 2021 йил «9» декабрь соат 13<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz.)

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (26 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2021 йил «24» ноябрь куни тарқатилди.  
(2021 йил «24» ноябрь даги 26 рақамли реестр баённомаси).



**К.С.Ризаев**

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

**Ё.С.Кариева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, фарм.ф.д., профессор

**Ф.Ф.Урманова**

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

## КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, мавжуд бўлган носпецифик ва специфик касалликларнинг 85% ини яллиғланиш билан кечадиган касалликлар ташкил қилади<sup>1</sup> ва бу тиббиётнинг долзарб муаммолардан бири ҳисобланади. Шунинг учун ушбу касалликларни даволаш учун маҳаллий ўсимлик хом ашёлар ва синтез йўли билан олинадиган дори воситаларини яратиш, уларнинг сифат назоратини амалга ошириш, фармакологик фаоллиги ва безарарлигини аниқлаш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳон миқёсида кенг ишлатиладиган, жумладан яллиғланиш касаллигида қўлланиладиган дори препаратларининг муайян таркиб ва технологиясини ишлаб чиқиш, уларнинг замонавий таҳлил усулларини яратиш ва саноат миқёсида ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштиришга қаратилган илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада, юқори нафас йўллари мотор функциясини секретолитик ва стимуловчи препаратлар технологиясини яратиш, янги иновацион технологиялар асосида фармацевтик ишлаб чиқаришни бойитиш, импорт ўрнини босувчи дори препаратлари сонини кўпайтириш, меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда фармацевтика саноатини ривожлантириш, хорижий давлатлардан олиб кириладиган дори воситаларнинг ўрнини босувчи ҳамда экспорт қилишга мўлжалланган иновацион технология асосидаги дори препаратларини яратиш, уларнинг турғунлигини таъминлаш ҳамда маҳаллий ишлаб чиқариш корхоналарига жорий қилиш бўйича изланишлар олиб борилиб, муайян илмий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг 2017-2021 йилларга мўлжалланган бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи йўналишида «фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминлашини яхшилаш»<sup>2</sup> га қаратилган муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, юқори нафас йўллари яллиғланишига қарши таъсир этувчи юқори самарали янги дори препаратларининг таркибини аниқлаш, мўътадил технологиясини ишлаб чиқиш, самарадор ва қулай дори шакллари яратиш, терапевтик фаоллигини исботлаш, безарарлигини белгилаш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 12 октябрдаги ПҚ-3968-сон қарорлари «Ўзбекистон Республикасида халқ таъбири соҳасини тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари, 2018 йил 14 февралдаги ПФ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал

<sup>1</sup> Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг ахборот бюллетени.2019/2

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019-2021 йилларда республика фармацевтика саноатини ривожлантиришни жадаллаштириш чора-тадбирлари тўғрисидаги»ги фармонлари ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>.**

Юқори нафас йўллари касалликларини даволовчи фармакотерапевтик гуруҳга кирувчи дори препаратлари технологияларини ишлаб чиқиш, такомиллаштириш ва самарадорлигини ошириш бўйича илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан Queen Mary University of London (Буюк Британия), Institute of Pharmacokinetic and Analytical Studies (Швейцария), University of Alberta (Канада), Sitha Institute of Pharmaceutical Sciences (Ҳиндистон), Riga Stradins University (Латвия), University of Cagliari (Италия), И.М.Сеченов номидаги Биринчи Москва Давлат тиббиёт университети, Санкт-Петербург давлат кимё-фармацевтика академиясида (Россия Федерацияси) олиб борилмоқда.

Юқори нафас йўлларининг яллиғланишида кўлланиладиган препаратларни ишлаб чиқиш, фармакологик таъсирини белгилаш, ишлаб чиқаришга жорий қилишга оид олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: таблетка дори турини тайёрлаш учун композицион ва технологик жараёнларни оптималлаштириш усуллари ишлаб чиқилган (Institute of Pharmaceutical Sciences the University of Mississippi, АҚШ); доривор ўсимликлар асосида яллиғланишга қарши препаратлар яратилишининг фармакотехнологик жиҳатлари аниқланган (Korea Institute Oriental Medicine, Корея); дори препаратларининг биосамарадорлигини ўрганувчи инновацион технологиялар ишлаб чиқилган (И.М.Сеченов номидаги Биринчи Москва Давлат тиббиёт университети, Россия Федерацияси), иқтисодий аҳамиятга эга бўлган бозорни ривожлантириш ва суюқ дори шакллари ишлаб чиқариш истиқболлари баҳоланган (Санкт-Петербург Давлат кимё-фармацевтика университети, Россия Федерацияси), нафас йўллари яллиғланишига қарши қиём, эликсир технологиялари ишлаб чиқилган (Харьков миллий фармацевтика университети, Украина).

Дунёда юқори нафас йўллари яллиғланишида ишлатиладиган янги препаратларни ишлаб чиқариш бўйича, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда: секретолитик ва стимулловчи таъсирга эга суюқ ва қаттиқ дори шакллари таркиби ва

---

<sup>3</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотларни маълумотлари [www.elsevier.com/locate/jethpharm](http://www.elsevier.com/locate/jethpharm), [www.springerlink.com/content](http://www.springerlink.com/content), [www.scopus.com](http://www.scopus.com) манбалар асосида кўриб чиқилган

технологиясини ишлаб чиқиш, турғунлигини таъминлаш, фармакологик таъсирини аниқлаш, сифатли ва безарар дори препаратини ишлаб чиқиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Юқори нафас йўллари яллиғланишида қўлланиладиган дори препаратларнинг таблетка, эликсир ва бошқа дори шакллари яратиш ва тиббиёт амалиётига жорий этиш борасида хорижий ва маҳаллий олимлар томонидан тадқиқот ишлари олиб борилган.

Дунё миқёсида юқори нафас йўллари яллиғланишида ишлатиладиган препаратларнинг фармакотехнологик жиҳатларини аниқлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда такомиллаштириш бўйича: М.Cohen, G.F.Gebhart, R.D.Treede, J.J.Bonica, A.Carmon, U.Schweiger, P.Henningsen, M.S.Dove, D.W.Dockery, G.N.Connolly, J.A.Nadel, Н.В. Иванова, А.И.Тихонов, Е.А. Рубан, Т.Г. Ярных, И.И. Баранова, Н.А. Ляпунов, Е.В.Гладух, А.Л.Марченко, А.Ю.Васильев, Г.П.Вдовина, Т.В.Орлова, И.В.Стасева, И.В.Маев, Н.Л.Кунельская, Т.В.Рассказова, А.А.Смолькова, Ю.Л.Мизерницкий, И.М.Мельникова, Е.А.Вишнёва, Р.М.Торшхоева, А.А.Алексеева, К.С.Волковларнинг илмий тадқиқотларини таъкидлаш лозим.

Секретолитик ва нафас функциясини стимулловчи дори воситаларни турли шаклларда яратиш, турғунлигини таъминлаш, биофармацевтик нуқтаи назардан баҳолаш бўйича маҳаллий олимлар С.М.Маҳкамов, М.У.Усуббаев, У.М.Азизов, Х.К.Джалилов, З.А.Назарова, Х.М.Юнусовалар томонидан амалга оширилган ишларга эътибор қаратиш лозим.

Мазкур диссертация ишида юқорида келтирилган фармакотерапевтик гуруҳга мансуб дори препаратларнинг қобинирланган суюқ ва қаттиқ дори шакллари муайян таркиб ва инновацион технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда уларнинг биофармацевтик хоссаларини аниқлаш бўйича тизимли тақдим этилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг «Маҳаллий доривор ўсимликлар ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режа доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** юқори нафас йўллари яллиғланишида қўлланиладиган дори шакллари муайян таркиб ва технологияси ишлаб чиқиш ҳамда такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

юқори нафас йўллари касалликларида қўлланиладиган эликсир, қиём ва таблетка ҳамда қобинирланган таблетка шаклидаги яллиғланишга қарши препаратларнинг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш, тайёр маҳсулот сифатига таъсир этувчи омилларни ўрганиш ва турғунлигини таъминлашнинг асосий мезонларини аниқлаш;

тавсия этилаётган препаратларнинг миқдорий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш;

тавсия этилаётган таркиб ва технологияда олинган эликсир, қиём, таблетка ва комбинирланган таблеткаларнинг биофармацевтик хоссаларини «in vitro» ва «in vivo» усулларида ўрганиш;

тавсия этилаётган препаратларнинг сақланиш шароити ва яроқлилик муддатини белгилаш;

олиб борилган тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб тавсия этилаётган дори препаратларини тиббиётда қўллашга ва ишлаб чиқаришга руҳсат олиш учун меъерий - техник хужжатларни тайёрлаш ва ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК га тақдим этиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида амброксол гидрохлориди, натрий бензоати ва эритромицин субстанциялари, ҳамда оққалдирмоқ ўсимлиги хом ашёлари, қизилмия куруқ экстракти ва улар асосида олинган эликсир, қиём ва таблетка дори шакллари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** яллиғланишга қарши, юқори нафас йўллари мотор функциясига секретолитик ва стимуловчи таъсирга эга дори воситаларининг истеъмолга қулай дори шаклларининг таркиби, технологияси ва сифат меъёрларини ишлаб чиқиш, стандартлаш ва яроқлилик муддатларини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотларда технологик, физик, физик-кимёвий, биофармацевтик, фармакологик усуллардан ва замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор яллиғланишга қарши секретолитик таъсир қилувчи «Бронхотус Форте» эликсирининг таркиб ва технологияси ишлаб чиқилган;

секретомотор ва балғам кўчирувчи таъсирга эга «Амбронат» қиёмининг таркиб ва технологияси ишлаб чиқилган;

амброксол гидрохлориди асосидаги муколитик таъсирга эга «Амброл» таблеткаларининг таркиби ва технологиялари ишлаб чиқилган;

илк бор амброксол гидрохлориди ва эритромицин асосидаги яллиғланишга қарши таъсирга эга «Амброрит» комбинирланган таблеткалари таркиби ва технологиялари ишлаб чиқилган;

тавсия этилаётган препаратларнинг биофармацевтик хоссалари аниқланган ва етарли биологик самарадорликка эгаллиги исботланган;

тавсия этилаётган эликсир, қиём ва таблеткалар сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усуллари яратилган ҳамда уларнинг биосамарадорлиги, сақланиш шароити ва яроқлилик муддати белгиланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси** қуйидагилардан иборат:

олинган натижалар асосида секретолитик таъсирга қилувчи «Бронхотус Форте» эликсирини, секретомотор ва балғам кўчирувчи таъсирга эга «Амбронат» қиёми, муколитик таъсирга эга «Амброл» таблеткалари ва яллиғланишга қарши «Амброрит» комбинирланган таблеткалари сифат кўрсаткичлари аниқланган;

ишлаб чиқилган дори препаратлари учун сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддатлари белгиланган;



«Амбронат» қиёми ва «Амброл» таблеткалари учун меъерий хужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган;

«Амброл» таблеткалари учун ишлаб чиқилган тажриба саноат регламенти тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги.** Тадқиқотда олинган натижаларнинг ишончилилик даражаси замонавий математик статистик таҳлил усуллари, физик-кимёвий, технологик, фармакологик, биофармацевтик текширувларидан фойдаланганлиги, шунингдек уларни саноат шароитида ишлаб чиқарилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти секретолитик таъсир қилувчи «Бронхотус Форте» эликсир, секретомотор ва балғам кўчирувчи таъсирга эга «Амбронат» қиёми ва муколитик таъсирга эга «Амброл» таблеткалари ҳамда яллиғланишга қарши таъсир қилувчи амброксол гидрохлориди ва эритромицин асосидаги «Амброрит» комбинирланган таблеткаларининг муайян таркиби ва технологияси ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти бугунги кунда маҳаллий фармацевтика корхонасида «Амброл» таблеткаларини, шунингдек «Амбронат» қиёмининг ишлаб чиқарилаётгани, ушбу препаратларнинг ишлаб чиқарилиши ижтимоий-иқтисодий аҳамиятга эга эканлиги ҳамда бу препаратлар биофаоллиги бўйича ҳориждан импорт қилинадиган секретолитик ва стимулловчи ҳамда яллиғланишга қарши таъсирга эга препаратлар ўрнини босишга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Юқори нафас йўллари мотор функциясини секретолитик ва стимулловчи препаратлар технологиясини яратиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Амброл» таблеткаси учун корхона фармакопея мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-15745533-3853-2020). Ушбу корхона фармакопея мақоласининг тасдиқланиши секретолитик-муколитик таъсир этувчи дори воситаларни олиш имконини берган;

«Амбронат» қиёми учун корхона фармакопея мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-00481330-3945-2020). Ушбу корхона фармакопея мақоласининг тасдиқланиши яллиғланишга қарши таъсир этувчи дори воситасини олиш имконини берган;

«Амброл» таблеткалари ва «Амбронат» қиёми «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан рўйхатдан ўтказилган ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (DV/M №03010/03/20 ва №03191/05/20 гувоҳномалар). Мазкур препаратларнинг рўйхатдан ўтказилиши уларни маҳаллий ишлаб чиқариш корхоналари томонидан ишлаб чиқариш имконини берган;

«SAMO» МЧЖ билан ҳамкорликда «Амброл» таблеткалари учун ишлаб чиқилган тажриба саноат регламенти (ОПР 2072228-02-20) тасдиқланган. Мазкур ҳужжатнинг тасдиқланиши натижасида секретолитик ва стимулловчи таъсирга эга ва юқори нафас йўллари яллиғланиш касалликларини даволаш имконини берувчи таблетка дори шакли учун меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 13 та, жумладан 9 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 30 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижалари чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан 9 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, еттита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 193 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг **«Юқори нафас йўллари мотор функциясига таъсир кўрсатувчи препаратлар: муаммонинг замонавий таҳлили»** деб номланган биринчи бобида юқори нафас йўллари яллиғланиши касалликларининг умумий таснифи ва уларни даволаш, нафас йўллари яллиғланишида қўлланиладиган препаратлар ва уларни фармакотерапевтик хусусиятлари, йўталга қарши доривор ўсимликлардан олинладиган дори турлари муаммолари, нафас йўллари мотор функциясига секретолитик таъсир кўрсатувчи ва стимулловчи препаратлар комбинацияси асосида муайян таркиб ва технология яратиш ва уларни ишлаб чиқишнинг асослари ёритилган.

Дори препаратларини янги шакллари технологиясини ишлаб чиқиш ва мавжуд дори турларини биофармацевтик хоссаларини яхшилаш борасидаги илмий ёндашув асосларини жалб этиш кераклиги акс эттирилган.

Адабиётлар шарҳи таҳлил қилиниб чиқиб долзарб объект ва илмий ишнинг предметлари танланган.

Диссертациянинг иккинчи боби «**Объектлар, ёрдамчи моддалар, ускуналар ва тадқиқотлар усуллари**» деб номланиб, тадқиқот объектлари, тадқиқотларда қўлланилган ёрдамчи моддалар, тадқиқотларда қўлланилган таҳлил усуллари ва асбоб ускуналар, маҳаллий фармацевтика бозоридаги балғамни стимулловчи, муколитик ва комбинирланган йўталга қарши препаратларнинг таҳлили, маҳаллий фармацевтик бозорда йўталга қарши дори препаратларининг ишлаб чиқарувчилари таҳлили ва ушбу препаратларнинг маҳаллий бозордаги ассортиментини таҳлил қилишга бағишланган. Тадқиқотларда «Drug Audit» электрон базаси ва Давлат Реестридаги (2018-2020) Ўзбекистон Республикасида ушбу препаратларнинг қайд этилганлиги, бу препаратларни ишлаб чиқарувчилар ва уларнинг қиёсий таҳлил қилинди.

Изланишларда «Drug audit» базасининг сўнги 2018, 2019 ва 2020 йиллардаги кўрсаткичлари ўрганилди ва қиёсий баҳоланди. Шунингдек, юқори нафас йўллари касалликларида қўлланиладиган дорилар классификацияси ва амалда қўлланилаётган ёрдамчи моддалар ўрганилди.

Тадқиқот натижаларида келтирилган кўрсаткичлардан келиб чиқиб бу препаратларга эҳтиёж йилдан йилга ўсиб бораётгани кузатилди. Халқаро патентланмаган номлаш асосида ҳисобланган ушбу фармацевтика гуруҳи (йўталга қарши наркотик бўлмаган ва балғам кўчирувчи ва муколитик таъсирдаги) ассортиментининг маҳаллий фармацевтика бозоридаги тўлиқлик коэффициенти 0,58 га тенг эканлиги аниқланди, демак, маҳаллий фармацевтика бозорида мавжуд бўлган барча моддалар асосида ишлаб чиқарилган дори воситалари мавжуд, аммо истеъмол учун етарли эмас. Сотиш номи бўйича кўрсаткич 0,75 ни ташкил этапти, яъни савдо номлари бўйича ассортиментнинг тўлиқлиги коэффицентининг қиймати даражаси паст. Тадқиқотлар балғам кўчирувчи ва муколитик препаратлар маҳаллий фармацевтика бозорида тўлиқ эмаслиги ва ушбу фармакотерапевтик гуруҳ препаратларининг тўлиқлиги коэффициенти 0,43 га тенг эканлигини кўрсатди.

Маҳаллий фармацевтика бозорида мавжуд бўлган йўталга қарши препаратларнинг ассортиментини ўрганиш жараёнида уларнинг келиб чиқишини (ўсимлик, синтетик ва комбинирланган) ҳисобга олган ҳолда дорилар номлари нисбати аниқланди ва таҳлил қилинди. Таҳлил натижалари наркотик бўлмаган йўталга қарши препаратлар барча ўрганилган препаратларнинг гуруҳларида энг катта улуш (59%), яъни лидерлик синтетик воситалардан олинadиган дори препаратларига тўғри келишини кўрсатди. Ўсимлик хом ашёларидан олинadиган (30%) ва энг кам миқдорда комбинирланган препаратларга (11%) тўғри келиши кузатилди. Балғам кўчирувчи ва муколитик препаратларда эса синтетик ва ўсимлик хом ашёларидан олинган препаратлар бир-бирига яқин кўрсаткичларни (мос равишда 50 - 46%) намоён қилди. Комбинирланган препаратлар эса атиги 4% ни ташкил қилди.

Кейинги босқич тадқиқотларда ушбу фармакотерапевтик гуруҳга кирувчи препаратларнинг ишлаб чиқарувчиларининг қиёсий ўрганишга

бағишланди. ўрганилган йилларда (2018-2020йй.) маҳаллий фармацевтика бозорида ушбу препаратлар орасида ҳорижий ва МДХ давлатларининг препаратлари энг кўп қайд этилган (36% ва 46%) Ўрганилаётган препаратлар гуруҳида энг кўп номенклатура ҳорижий ишлаб чиқарувчилари томонидан маҳаллий бозорга келтирилган ва атиги 18% маҳаллий ишлаб чиқарувчиларга тўғри келиши кузатилди.

Маҳаллий фармацевтика бозорига кириб келаётган йўталга қарши наркотик бўлмаган дори препаратлари ўрганилганда МДХ давлатларидан кириб келадиган балғам кўчирувчи препаратлар миқдори йилдан-йилга кўпайиб бормоқдалигини кўрсатди.

Кейинги ўринда ҳориж ишлаб чиқарувчилари ва энг сўнги ўринни маҳаллий ишлаб чиқарувчилар эгаллаб турибди. Ўрганилган йиллардаги ҳолат қуйидагиларни кўрсатди: 2018 йилда маҳаллий ишлаб чиқарувчилар ҳорижий давлатлар билан бир хил миқдорда (19 минг қадок) дори препарати яратиб маҳаллий фармацевтика бозорига олиб кирган ва нуфузли ўринга эга бўлган. 2019 йилга келиб эса бу ҳолат ўзгариб ҳориждан бу препаратларнинг кириб келиши кўпайган (ҳориждан ва МДХ давлатларидан деярли 40-50 минг қадок) 2020 йилдаги ҳолат кузатилганда деярли маҳаллий ишлаб чиқарувчилар бу гуруҳ препаратларини ишлаб чиқаришни (0,7 минг қадок) тўхтатган.

МДХ давлатларидан кириб келган шу гуруҳ препаратлари эса йилдан йилга камайиб бориб ҳориждан кириб келиши ортгани яна бир маротаба исботланди. Бу эса ўз навбатида ушбу препаратларга талабнинг ортиб боришини кўрсатди.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, бугунги кунда маҳаллий фармацевтика бозоридаги йўталга қарши наркотик бўлмаган ва балғам кўчирувчи ва муколитик препаратлар асосан импорт эвазига эканлиги маълум бўлди. Бу эса ўз навбатида бундай препаратларни яратиш ва маҳаллий ишлаб чиқаришга йўналтириш долзарблигини кўрсатади.

Диссертациянинг учинчи боби **«Бронхотус Форте» эликсирининг муайян таркиб ва технологиясини танлаш борасидаги тадқиқотлар** деб номланиб, тавсия этилаётган «Бронхотус форте» эликсирини муайян таркибини танлаш борасидаги тадқиқотлар, Оқ қалдирмоқ (Tussilago Farfara L) ўсимлиги хом ашёсидан ажратма олиш технологиясини танлаш борасидаги тадқиқотлар, «Бронхотус Форте» эликсирини технологиясини танлаш борасидаги тадқиқотлар, тавсия этилаётган юқоридаги препаратнинг сифатини баҳолаш натижалари, ҳамда тавсия этилаётган таркибда олинган «Бронхотус Форте» эликсир таркибидаги биофаол моддаларининг миқдорини аниқлаш борасидаги тадқиқотлар натижалари келтирилди.

Олинган натижаларнинг метрологик тавсифи ўрганилиб олинган кўрсаткичлар келтирилган. Тавсия этилаётган балғам кўчирувчи, йўталга қарши хоссага эга эликсирни таркиби: қизилмия илдизи, оққалдирмоқ барглари ва амброксол субстанцияси ва ёрдамчи моддалардан иборат қилиб танланди.

Эликсирни таркибини танлаб олиш учун бир қанча ўсимликлар ўрганилиб, таъсири ва комплекс таркибда кўриб чиқилди.

Юқоридаги ўсимликлар, субстанциялар ва ёрдамчи моддаларни комплекс ҳолда ишлатишга мўлжаллаб йигирмадан ортиқ таркиблар ўрганилди ва бир - бирига яқин бўлган кўрсаткичларга намоён этган таркиблар қуйида келтирилди.

Тавсия этилаётган 7 таркиб 1 - жадвалда келтирилди.

1 - жадвал

**Тавсия этилаётган «Бронхотус Форте» эликсирининг таркиблар композицияси**

Ингредиентлар номи	Таркиблар, г						
	1	2	3	4	5	6	7
Амброксол гидрохлорид	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Қизилмия қуруқ экстракти	1,0	–	0,5	–	0,6	–	–
Глицеризин кислота	–	–	–	–	–	0,01	–
Ароматизатор	–		0,2		0,28		0,01
Натрий бензоат	–	–	0,3	–	0,5	–	–
100 мл гача							
Оққалдирмоқ суюқ экстракти	+		+	+			+
Гулхайри суюқ экстракти		+					
Маврак суюқ экстракти					+	+	
Қизилмия суюқ экстракти		+		+			+

Оқ қалдирмоқ (*Tussilago Farfara* L) ўсимлиги хом ашёсидан ажратма олишда бир қанча усуллардан фойдаланилди. Саноат миқёсида спирт-сувли ажратмалар одатда мацерация, касрли мацерация, гирдоб, мацерация-циркуляция, реперколяция, перколяция ва тезлаштирилган усуллар ёрдамида олинди. Ажратма олишда циркуляция сонини - биофаол моддаларни ажралиб чиқишини таъминлаш учун биз аввало мацерация-циркуляция усулида кунига 4, 6 мартаба циркуляция сонидан ажратма олинди. Бунинг учун 3 та перколятор олиб, унга «ёлғон» юза ҳосил қилиб, устига керакли ўсимлик хом ашёларини солиб, устидан филтёр қоғоз қўйиб чинни бўлакчалари билан бостирилди. Перколятор четидан ажратувчи сув шимиш коэффициентини ҳисобга олган ҳолда 20% ли этил спирти қўйилди. №1- перколяторни кунига 4 марта; №2- перколяторни кунига 6 мартадан циркуляция қилинди. Ҳар сафар олинган ажратмани ташқи кўриниши ва қуруқ қолдиқ миқдори аниқланди (2-жадвал).

2-жадвал

**Биофаол моддаларнинг ажралиб чиқишига циркуляция сони ва вақтнинг таъсири (спирт 20%, 1 : 10)**

Циркуляция сони (ҳар 24 соатда)	Экстракция давомийлиги, кун					
	1	2	3	4	5	6
	Биофаол моддаларнинг миқдори (қуруқ қолдиқ), %					
4 марта	0,3164	0,4291	0,4943	0,5009	0,5012	0,5211
6 марта	0,3177	0,4338	0,4582	0,5041	0,5013	0,5201
8 марта	0,3286	0,4439	0,4459	0,453	0,5019	0,5198

2-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, вақт мобайнида тадқиқотларда олинган натижа интенсив равишда кўтарилиб борган, яъни қуруқ қолдиқ миқдори ошиб борган. Ажратмада экстрагентнинг циркуляция сони ташқи кўриниши ва қуруқ қолдиқ кўрсаткичи бўйича баҳоланди ва бир суткада - 4 марта, тиндириш вақти эса 6 кун деб белгиланди. Олинган ажратмалар таркибидаги қуруқ қолдиқ миқдори XI ДФда келтирилган усул бўйича аниқланди.

3-жадвалда умумлаштирилган натижалар келтирилди.

3- жадвал

### Ажратма олишда асосий омилларнинг экстракция жараёнига таъсири

Экстракция шароити		Хом ашёга нисбатан биофаол моддаларнинг ажралиши, %
Майдалиқ даражаси, мм	1 гача	39,22
	1 – 3	94,67
	3,5-5	51,31
Экстракция ҳарорати, С	30-40	30,25
	50-60	41,96
	70-80	56,77
	90-100	94,51
Гидромодуль	1:10	89,95
	1:20	90,87
	1:30	82,54
	1:40	66,90
Экстракция давомийлиги, соат	10	63,54
	20	80,12
	30	87,53
	40	90,96

Оқ қалдирмоқ доривор ўсимлик хом ашёсидаги биофаол моддаларни физик-кимёвий хоссаларига қараб, ажратма олиш учун 20% ли этил спиртини ишлатиш мақсадга мувофиқ деб ва мўътадил майдалиқ даражаси 1-3мм бўлгандаги ўсимлик хом ашёдан мацерация-циркуляция усулида суяқ экстракт олинди.

«Бронхотус Форте» эликсирини технологиясини танлаш учун юқорида танлаб олинган ўсимлик хом ашёлари ва танлаб олинган ажратувчи ёрдамида қуйидаги таркиб бўйича олинди:

*Таркиби 100 мл учун:*

Амброксол гидрохлорид - 0,2 г  
 Қизилмия курук экстракти - 1,0 г  
 Оқ қалдирмоқнинг 20 % спиртли ажратмаси 100 млгача.

Оқ қалдирмоқ баргларидан этил спирти ёрдамида мацерация-циркуляция усулида 100 мл ажратма олинди. Сўнг ажратма 10<sup>0</sup>С дан юқори бўлмаган хароратда 5 кун давомида тиндирилди ва филтрланди. Керакли миқдорда амброксол гидрохлорид, қизилмия курук экстрактидан тортилиб, олинган суяқ экстракт билан 100 мл гача етказилди ва яхшилаб аралаштирилди. Тайёр бўлган эликсир тиниқ жигар рангли, ўзига хос ҳидга эга, бир оз ширин мазага эга суяқлик. Эликсирни 100 мл ли қўнғир шиша идишга қадоқланди ва кейинги тадқиқотларга олиб қўйилди.

Олинган эликсирнинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари 4-жадвалда келтирилди.

4-жадвал

### «Бронхотус Форте» эликсирининг сифат кўрсаткичларини баҳолаш

Ўрганилган кўрсаткичлар	Таркиблар						
	Т-1	Т-2	Т-3	Т-4	Т-5	Т-6	Т-7
Органолеп-тик хосса-лар	Тиниқ оч жигар ранг суяқлик	Тиниқ оч жигар ранг суяқлик	Тиниқ оч жигар ранг суяқлик	Тиниқ оч жигар ранг суяқлик	Тиниқ оч жигар ранг суяқлик	Тиниқ оч жигар ранг суяқлик	Тиниқ оч жигар ранг суяқлик
рН	6,3	4,9	4,8	5,1	5,3	4,8	4,8
Қадоқда ҳажмдан четланиш, %	2,5	3,2	2,6	3,1	2,5	2,2	3,1
Микробиологик тозалиги	ДФ XIII, Категория 3Б	ДФ XIII, Категория 3Б	ДФ XIII, Категория 3Б	ДФ XIII, Категория 3Б	ДФ XIII, Категория 3Б	ДФ XIII, Категория 3Б	ДФ XIII, Категория 3Б
Зичлик, г/см <sup>3</sup>	1,228	1,112	1,121	1,120	1,022	1,114	1,145
Ёт моддалар, %	0,35	0,99	1,87	1,32	0,54	1,26	1,54

4 -жадвалдан кўришиб турибдики, Т-1 композициядан ташқари барча композициялар ўрганилган сифат кўрсаткичларининг айримлари билан талаб даражасида эмас. Масалан Т 2, Т 3, Т 4, Т 6 композицияда олинган эликсирлар рН кўрсаткичлари билан талаб даражасидан паст кўрсаткичларни намоён қилгани кузатилди. Эликсирнинг зичлиги кўрсаткичи билан эса Т 1 дан ташқари барча композицияларда паст кўрсаткич намоён бўлиб турибди. Ёт моддалар бўйича эса Т 1, Т 2 ва Т 5 композицияда олинган эликсир талаб даражасида эканлиги аниқланди.

Шундай қилиб, 4-жадвалдаги комбинирланган композициялардан ташкил топган таркиблар билан қилинган тадқиқотлар натижаларидан келиб чиқиб, «Бронхотус Форте» эликсири учун Т 1 - композициядаги таркиб танлаб олинди. Тавсия этилаётган «Бронхотус Форте» эликсири таркибидаги биофаол моддалар миқдори ЮССХ ва спектрофотометрия усулларида олиб борилди.

Диссертациянинг тўртинчи боби «Амбронат» қиёмининг муайян таркиб ва технологиясини танлаш борасидаги тадқиқотлар деб номланиб, «Амбронат» қиёмини муайян таркиб ва технологиясини яратиш борасидаги тадқиқотлар, уларнинг сифат ва миқдор кўрсаткичларини ўрганиш ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Навбатдаги тадқиқотлар «Амбронат» қиёмини тайёрлаш мақсадида ширин маза берувчи компонентни танлашга қаратилди.

Тавсия этилаётган оддий қиёмлар таркиби 5-жадвалда келтирилди.

5-жадвал

### Тавсия этилаётган оддий қиёмлар (қиём учун асос) таркиби

Компонентлар	Қиёмлар			
	1	2	3	4
Шакар	64	-	-	-
Фруктоза	-	70	50	-
Сорбит	-		20	70
Тозаланган сув	36	30	30	30

Қиёмларни тайёрлаш традицион усулда олиб борилди. Бунинг учун ширин маза берувчилар 100<sup>0</sup> С ҳароратгача қиздирилиб концентранган эритмалари тайёрланди. Сўнгра совитилиб амброксол гидрохлорид эритмаси қўшилди. Бу жараёнда тайёрланган қиёмлар микробиологик тозалиги бўйича 3 Б категория тозаликга жавоб бериши ўрганилди.

6-жадвалда юқоридаги таъм берувчилар билан танланган таркиблар келтирилди ва тадқиқотлар шу таркиблар билан давом эттирилди.

6-жадвал

### Таъм берувчилар (асослар) билан ўрганилган таркиблар

Компонентлар	Таркиблар, г			
	Т-1	Т-2	Т-3	Т-4
Амброксол гидрохлорид	0,3	0,3	0,3	0,3
Шакар қиёми	65	-	-	-
70% Фруктоза : сорбит эритмаси	-	-	65	-
Сорбит	-	65	-	-
70% Фруктоза эритмаси	-	-	-	65

Тадқиқотлар учун тайёрланган қиёмлар намуналари зич ёпиладиган идишга жойланди ва 15<sup>0</sup> С дан то 25<sup>0</sup>С табиий шароитда сақлаш учун қолдирилди. Вақти вақти билан бир ой давомида қуролланмаган кўз билан



юзадаги ва ички микроорганизмларнинг ўсиши кузатиб борилди. Хато қилмаслик мақсадида тайёрланган қиёмлар узлуксиз стандарт тестлар билан солиштирилиб хулоса қилинди. Микроорганизмларнинг миқдорий таҳлили Петри идишида икки қаватли агар усулида ўрганилди.

Олинган натижалар 7-жадвалда келтирилди.

Олинган натижалар тайёрланган қиёмлар стерил эмаслигини ва бактериялар мажмуаси мавжудлигини кўрсатиб турибди. Бу эса ўз навбатида консервантлар қўшиш лозимлигини кўрсатади.

7-жадвал

**«Амбронат» қиёмининг микробиологик тозаллигини ўрганиш натижалари (консервантсиз)**

Намуналар сони	1г қиёмдаги тирик микроорганизмлар				Staphylococcus aureus, Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa оиласига мансуб бактериялар	
	бактериялар		замбуруғлар			
1	<i>Тайёрлангандан бир соат кейин</i>	<i>30<sup>0</sup>С ҳароратда 5 кун дан кейин</i>	<i>1 соатдан кейин</i>	<i>5 кундан кейин</i>	<i>1 соатдан кейин</i>	<i>5 кундан кейин</i>
2	50	370	10 дан кам	10 дан кам	йўқ	йўқ
3	80	560	10 дан кам	10 дан кам	йўқ	йўқ
4	70	310	10 дан кам	10 дан кам	йўқ	йўқ
5	40	740	10 дан кам	10 дан кам	йўқ	йўқ

Тадқиқотларда қуйидаги консервантлар билан қиём намуналари тайёрланди: калий сорбат, нипагин ва натрий бензоат кабилар.

Янги тайёрланган қиёмларнинг микробиологик тозаллигини текшириш натижалари 8-жадвалда келтирилди.

8-жадвал

**Консервантлар билан тайёрланган «Амбронат» қиёмларнинг микробиологик тозаллигини текшириш натижалари**

Консервант	1г қиёмдаги тирик микроорганизмлар			Salmonella, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa оиласига мансуб бактериялар мавжудлиги
	Бактериялар	Замбуруғлар	Энтеробактерий ва бошқа грамманфий бактериялар	
Натрий бензоат 0,2%	30	10 дан кам	10	йўқ
Натрий бензоат 0,5%	20	10 дан кам	8	йўқ
Нипагин 0,1%	40	10 дан кам	13	йўқ
Нипагин 0,2%	30	10 дан кам	11	йўқ
Калий сорбат 0,1%	35	10 дан кам	16	йўқ

«Амбронат» қиёмини таркибини танлашда натрий бензоат консервант, ва балғам кўчирувчи хоссали асосий иккинчи биофаол модда ҳисобида

олинди. Шу сабабли кейинги тадқиқотлар учун 0,5% ли натрий бензоатни танлаб олинди. Тавсия этилаётган қиёмнинг эрувчанлигини ошириш, оксидланиш-қайтарилиш реакцияларини олдини олиш ҳамда амброксол гидрохлорид аччиқ таъмини яхшилаш мақсадида қиёмлар таркибига корригент ва стабилизаторлардан 0,067 г лимон кислотаси ҳам қўшилди. Шунингдек, бактерицид модда сифатида эса пропиленгликоль олинди. Пропиленгликоль қиёмларда бир вақтнинг ўзида эритмани қуюқлаштирувчи вазифасини ҳам бажариши эътиборга олинди (9-жадвал).

9 - жадвал

**Тавсия этилаётган «Амбронат» қиёмининг таркиблар композицияси**

Ингредиентлар номи	Таркиблар, г						
	1	2	3	4	5	6	7
Амброксол гидрохлорид	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Натрий бензоат	–	–	0,3	–	0,5	–	–
Фруктоза	-	65,0	20,0	25,0	-	-	-
Шакар	65,0	–	25,0	–	65,0	20,0	65,0
Метилцеллюлоза	1,67	1,0	–	–	–	–	0,56
Гидроксиэтилцеллюлоза	–	–	0,9	0,3	0,5	0,5	0,5
Лимон кислотаси	0,1	–	0,167	–	0,067	0,2	0,067
Сорбит	-	-	20,0	40,0	-	45,0	-
Ароматизатор	0,072				0,28		
Натрий цитрат	1,0	–	–	–	0,172	0,1	0,1
Пропиленгликоль (мл)	10,28	–	–	10,0	10,32	10,0	10,32
Этил спирти 96%		7,5			9,0		
Тозаланган сув	100 млгача						

Олинган қиёмларнинг сифат кўрсаткичлари ўрганиш натижалари 10-жадвалда келтирилди.

10-жадвал

**Ўрганилган қиёмларнинг сифатини баҳолаш натижалари**

Ўрганилган кўрсаткичлар	Таркиблар						
	Т-1	Т-2	Т-3	Т-4	Т-5	Т-6	Т-7
Органолептик хоссалар	Ширин мазали, апельсин хидли	Ширин мазали, апельсин хидли	Ширин мазали, апельсин хидли	Ширин мазали, апельсин хидли	Ширин мазали, апельсин хидли	Ширин мазали, апельсин хидли	Ширин мазали, апельсин хидли
pH	5,0	7,6	5,7	7,8	6,3	4,6	6,8

Динамик ёпиш-қоқлиги, МПа·с	86,301 ± 1,366	99,435 ± 1,231	145,387 ± 1,901	171,875 ± 2,431	41,768 ± 1,765	38,265 ± 2,237	47,543 ± 1,546
Микробиологик тозаллиги	Категория 3А талабига мос	Категория 3А талабига мос	Категория 3А талабига мос	Категория 3А талабига мос	Категория 3А талабига мос	Категория 3А талабига мос	Категория 3А талабига мос
Зичлик, г/см <sup>3</sup>	1,1432 ± 0,214	1,1565 ± 0,135	1,1411 ± 0,173	1,1325 ± 0,162	1,1225 ± 0,145	1,1467 ± 0,186	1,1455 ± 0,198
Ёт моддалар,%	1,25	0,99	0,87	1,32	0,34	0,36	1,54

10-жадвалда келтирилган кўрсаткичлардан келиб чиқиб, Т-5 композициядан ташқари барча композицияларда ўрганилган сифат кўрсаткичларининг айримлари талаб даражасида эмаслиги кузатилди.

Тадқиқотлар натижаларидан келиб чиқиб, «Амбронат» қиёми учун 5 - композициядаги таркиб танлаб олинди.

«Амбронат» қиёмининг технологияси қуйидагича олиб борилди: қиём қайнатишга мўлжалланган қозонга тозаланган сув солиниб 50-60°С ҳароратгача қиздирилади ва узлуксиз аралаштириб туриб керакли миқдор шакар солинади. Аралаштиргичнинг тезлиги дақиқасига 30-40 деб олинади. Оддий қиём тайёрлашга 30 дақиқа вақт кетади. Қиёмнинг тайёр бўлганлигини унинг концентрациясини аниқлаб билиб олинади. Оддий қиёмнинг концентрациясини рефрактометрдан фойдаланиб аниқланади. Сўнгра тайёр қиёмга керакли миқдор натрий бензоати қўшилади. Бунда аралаштиргич тезлиги дақиқасига 60 қилиб белгиланди. 20 дақиқа аралаштириб қиёмни 50±3°С (ДФ XIII) совутилади. Сўнгра амброксол гидрохлорид этил спиртида эритилиб эритмага қўшилади ва яхшилаб аралаштирилади. Тайёрланган қиём филтрланади.

«Амбронат» қиёми технологиясининг критик босқичлари 11-жадвалда келтирилди.

11-жадвал

#### «Амбронат» қиёмини технологиясининг критик босқичлари

Режим	Технологик босқичларнинг номи	Изоҳ
Ҳарорат режими	ТЖ 4. Шакар қиёмини қайнатиш	Қиздириб юбориш қиёмнинг карамелизациясига олиб келади
Қиёмдаги шакар миқдори	ТЖ 5. «Амбронат» қиёмини олиш	Шакарнинг юқори концентрацияси ёрдамчи моддаларнинг эришини секинлаштиради
рН муҳит	ТЖ 5. «Амбронат» қиёмини олиш	Кислотали муҳит - сахарозанинг инверсияга учрашига олиб келади

Аралаштиргичнинг айланиш кўрсаткичи	ТЖ 5. «Амбронат» қиёмини олиш	Қиёмда доза бир хиллиги кўрсаткичига таъсир этади
Микробиологик тозалик	ЁИ 1.Ишлаб чиқаришни санитар тайёргарлиги ЁИ 2. Дастлабки хом ашёларни тайёрлаш ТЖ 3. Оддий қиёмни олиш ТЖ 5. «Амбронат» қиёмини олиш ҚЁЖ 6. Ўраш ва қадоқлаш	Микробиологик тозаллиги йўқолади. Қиём ранги, ҳиди. таъми, ўзгаради. Қиём ҳираланади, чўкма ҳосил бўлади.

Тавсия этилаётган «Амбронат» қиёмининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари 12 -жадвалда келтирилди.

12-жадвал

### Танлаб олинган «Амбронат» қиёмининг сифат кўрсаткичларини баҳолаш

Ўрганилган кўрсаткичлар	Спецификация (Меъёрда)	Олинган натижалар
Ташқи кўриниши	Ширин мазали, апельсин ҳидли, тиниқ, ёпишқоқ суяқлик	Мос келади
Чинлиги	1.Текширилувчи эритма хроматограммасида асосий доғ стандарт эритма билан амброксол гидрохлорид бир қаторда туриши лозим. 2.Хлоридларга хос реакция. 3.Бирламчи аминларга хос реакция. 4. Текширилувчи эритма хроматограммада пропиленгликолнинг асосий чўққини ушлаши ишчи эритма билан мос тушиши ва 5 дақиқа ушланиши керак. 5.Бензоат ионига хос реакция 6. Этил спиртига хос реакция.	Мос келади Мос келади Сариқ доғ ҳосил бўлди 4,5 дақиқа Пушти - сариқ чўкма ҳосил бўлди  Оч сариқ чўкма ҳосил бўлди
Зичлиги, г/см <sup>3</sup>	1,200 дан то 1,240	1228
рН муҳити	5,0 - 7,5	6,3
Ёт моддалар,%	Текширувчи эритма хроматограммасида асосий доғдан ташқари яна иккитагача доғ бўлишига рухсат этилади. Аммо улар амброксол гидрохлориднинг стандарт эритмаси доғидан катта бўлмаслиги керак (хар бир ёт модда 0,5% дан катта бўлмаслиги керак). Шунингдек, старт чизиғида фақат битта доғ бўлишига рухсат этилади Аммо улар амброксол гидрохлориднинг стандарт эритмаси доғидан катта бўлмаслиги керак (хар бир ёт модда 1% дан катта бўлмаслиги керак).	0,38  0,89
Қадоқда тўлдирилган ҳажм	Қадоқлашнинг 50 мл, 90 мл и 100 мл эритма учун ±3%, 200 мл учун эса ±1,5% ҳажмдан четланиш мумкин.	ОСТ 64-492-85.

Микробиологик тозалик	3А Категория	Талаб даражасида
Микдорий таҳлил: -Амброксол гидрохлорид -Натрий бензоати	1 мл препаратда 0,0027г дан 0,0033 г гача	0, 0029г  0,0050г

«Амбронат» қиёмининг биофаол моддаларидан амброксол гидрохлорид спектрофотометрик ва натрий бензоат суюқлик хроматографияси усулида олиб борилди.

Диссертациянинг бешинчи боби «Амброл» ва «Амброрит» таблеткаларининг муайян таркиб ва технологиясини танлаш борасидаги тадқиқотлар деб номланиб, шу йўналишда олиб борилган тадқиқот натижалари келтирилди. Таблетка шаклидаги юқори нафас йўллари яллиғланишида ишлатиладиган препаратларни таркиби ва технологиясини танлашнинг асосий критерияларини ўрганиш натижалари келтирилди.

Тадқиқотлар амброксол гидрохлорид ва эритромицин таъсир этувчи моддаларнинг технологик хоссаларини ўрганишдан бошланди.

Олинган кўрсаткичларда амброксол гидрохлориднинг энг кўп қисми - 2000+1000 мкм фракцияга тўғри келиши (23,49%), -500+250 ва -250 фракцияда деярли бир хил кўрсаткични намоён қилаётгани (20,35% ва 20,20% мос равишда), энг ками эса +2000 (1,75%) фракцияда қолгани кузатилди. Ўртача масса оғирлиги кўрсаткичи ўлчами 587,54 мкм га тўғри келгани кузатилди. Эритромицин кукунида эса энг катта фракция -500 + 250 га (25,58%) тўғри келди, -1000 + 500 ва -250 фракциядаги кўрсаткичлар бири-бирига яқин эканлиги (23,78% ва 23,39% мос равишда) кузатилди. Эритромицин кукуни заррачаларининг ўртача масса оғирлиги 498,95 мкмга тўғри келди.

Дастлабки хом ашёларнинг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари 13-жадвалда келтирилди.

13-жадвал

**Ўрганилаётган дастлабки хом ашёларнинг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари**

Ўрганилган кўрсаткичлар	Дастлабки хом ашёлар	
	Амброксол гидрохлорид	Эритромицин
Ташқи кўриниши	оқ рангли кукун	оқ рангли кукун
Сочилувчанлик, 10 <sup>-3</sup> кг/с	0,998±0,055	0,897±0,065
Табий оғиш бурчаги, градус	58,4±1,91	49,2±1,16
Сочилма зичлик, кг/м <sup>3</sup>	276,39±15,24	347,11±10,45
Прессланувчанлик, Н	94	86
Прессланиш коэффициентлари	1,02±0,036	1,01±0,042
Зичланиш коэффициентлари	6,9±0,043	4,8±0,015
Қолдиқ намлик, %	3,25±2,02	3,42±1,99

Жадвалдаги кўрсаткичлардан кўриниб турибдики, ўрганилган бир қатор хоссалар ижобий эмас. Масалан, сочилувчанлик  $0,998 \cdot 10^{-3}$  кг/с биринчи кукун кўрсаткичи бўлса иккинчисидан эса  $0,897 \cdot 10^{-3}$  кг/с ни ташкил этаяпти. Мос равишда табиий оғиш бурчаги 58,4 градус ва 49,2 градус кўрсаткични намоён қилаяпти. Шунингдек, прессланувчанлик мос равишда 94 Н ва 86 Н ташкил этаяпти. Ушбу кўрсаткичлар салбий эканлиги амброксол гидрохлорид ва эритромицин асосида олинаётган таблеткаларнинг таркибига ёрдамчи моддаларни қўшмасдан сифатли тайёр маҳсулот олиш мумкин эмаслигидан далолат беради.

14-жадвалда бир - бирига яқин кўрсаткичлар намоён қилган, тўғридан - тўғри пресшлашга мўлжалланган таркиб композициялари келтирилди. Тўғридан - тўғри прессланиб олинган «Амброл» таблеткалари четлари синиқ, диаметри баландлигига нисбатан жуда катта (47%), синишга бўлган қаттиқлиги эса жуда паст 22 Н ташкил қилди. «Амброрит» таблеткаларининг қолипдан чиқиши қийин бўлди, четлари синиқ таблеткалар олинди.

14-жадвал

**«Амброл» ва «Амброрит» таблеткаларини олиш учун ўрганилган таркиблар композицияси**

Ингредиентлар	«Амброл» таблеткалари					«Амброрит» таблеткалари				
	Композициялар, г									
	Т-1	Т-2	Т-3	Т-4	Т-5	Т-1	Т-2	Т-3	Т-4	Т-5
Амброксол гидрохлорид	0,0300	0,0300	0,0300	0,0300	0,0300	0,030	0,030	0,030	0,030	0,030
Эритромицин						0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
Повидон	0,0024	0,0012	0,0024	0,0214		0,02	0,020		0,052	0,003
Сахароза		0,1446		0,1446			0,032			0,049
Лактоза моногидрат	0,1446		0,1446		0,1446			0,035		
Жўхори крахмали			0,0214					0,017		
Картошка крахмали	0,0214	0,0024		0,0036	0,0238	0,022		0,030		0,015
Микрокристаллик целлюлоза		0,0380	0,0380	0,0380	0,0380					
Магний стеарати		0,0214	0,0240						0,015	
Кремний диоксид	0,0392		0,0012	0,0240	0,0240					
Кальций стеарати	0,0240	0,0240		0,0240	0,0012	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003
Ўртача оғирлик	0,2400	0,2400	0,2400	0,2400	0,2400	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300

Шу сабабли тадқиқотларни нам донадорлаш усулида юқорида келтирилган композициялардан олиб боришга қарор қилинди. Нам донадорлаш учун фармация саноатида кенг қўлланилиб келаётган қуйидаги

ёрдамчи моддалардан фойдаландик: картошка ва жўхори крахмалларининг турли (2%, 5% ва 10%) концентрациядаги эритмалари, повидон эритмалари (0,5%, 1% ва 2%), турли концентрациядаги (40%, 70% ва 96%) этил спирти, тозаланган сув кабилар. Тадқиқотларда олинган натижалар асосида «Амброл» таблеткалари технологияси учун нам дондорлаш усулида 2% крахмал клейстери энг мақбул намловчи восита эканлиги аниқланди ва кейинги тадқиқотлар шу восита ёрдамида дондорлаб олинган таблеткаларда олиб боришга қарор қилинди.

«Амброл» таблеткасини олишнинг технологик жараёни куйидагича олиб борилди: керакли микдордаги амброксол гидрохлорид, лактоза моногидрат ҳамда микрокристаллик целлюлоза олиниб эланади (тешиklarининг диаметри 150 мкм элакдан фойдаланилади) ва яхшилаб аралаштирилади. 2% жўхори крахмали эритмаси билан намланади ва қуритгичда 50<sup>0</sup>С ҳароратда муайян қолдиқ қолгунча қуритилади. Сўнгра упаловчи аралашма (калий диоксиди + жўхори крахмали + кальций стеарати) билан упаланади ва эланиб преслаш жараёнига ўтказилади. «Амброл» таблеткасини преслаш 100-180 МПа оралиғида олиб борилиши лозим.

«Амброл» таблеткасини сифатини ўрганиш натижалари 15-жадвалда келтирилди.

15-жадвал

#### «Амброл» таблеткасини сифатини ўрганиш натижалари

Композиция-лар	Ташқи кўриниши	Ўртача оғирлик ва ундан четланиш, г	Парчала нувчанлик, дақ	Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, %	Синишга бўлган қаттиқлик, Н	Таблетка баландлигининг диаметрига нисбати, %
Т-1	Оқ рангли, ўзига хос хидли, таблеткалар	0,240 ± 2,44	21	87,54± 3,21	37	40,21±0,59
Т-2	-//-	0,241 ± 2,15	19	91,26± 1,94	39	38,73±2,43
Т-3	-//-	0,239 ± 3,27	9	98,95± 2,43	65	36,95±1,15
Т-4	-//-	0,240 ± 1,67	15	89,26± 1,57	45	39,84±3,27
Т-5	-//-	0,238 ± 3,98	19	90,14± 2,48	52	40,11±2,32
Т-6	-//-	0,239 ± 3,54	25	89,53± 2,17	45	28,99±1,54
Т-7	-//-	0,241 ± 2,23	17	92,67± 1,49	43	42,11±1,76

Юқоридагилардан келиб чиқиб таблеткалар сифатини белгиловчи барча ўрганилган сифат кўрсаткичлар Т-3 композициядаги таркибда олинган таблеткаларга тўғри келганини инобатга олиб кейинги тадқиқотлар учун шу таркиб муайян деб топилди ва кейинги тадқиқотларга асос бўлди.

«Амброрит» таблеткаси кўп компонентли гуруҳ таблеткалар гуруҳига мансуб бўлиб, таркибдаги ҳар иккала биофаол модда алоҳида алоҳида ва биргаликда аралашма ҳолатида ҳам ўрганилди. Олинган натижалардан келиб

чиқиб «Амброрит» таблеткасини олиш учун ёрдамчи моддалар қўшмасдан сифатли таблетка олиш мумкин эмас деган хулоса қилинди. Бирламчи тадқиқотлар тўғридан-тўғри пресслаб таблетка олишга қаратилди. Аммо олинган таблеткалар таблеткаларга қўйилган талабларга жавоб бермади (четлари синиқ, ҳолдор кабилар). Шу сабабли нам донадорлаш усулидан фойдаланишга қарор қилинди Олиб борилган тадқиқотлар асосида «Амброрит» таблеткалари технологияси учун нам донадорлаш усулида 2% повидон эритмаси энг муайян намловчи восита эканлиги аниқланди.

Кейинги тадқиқотлар юқорида 5.3-жадвалда келтирилган таркиблар асосида 2% повидон эритмаси қўллаб нам донадорлаш усулида таблеткалар олишга қаратилди. Нам донадорлаш усулида олинган таблетка массасининг қуйидаги технологик хоссалари ўрганиш билан тадқиқотлар давом эттирилди: сочилувчанлик, сочилма зичлик, табиий оғиш бурчаги, прессланувчанлик, прессланиш ва зичланиш коэффиценти ҳамда қолдиқ намлик кабилар. Тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб «Амброрит» таблеткаси учун ўрганилган таркиблардан Т-5 композицияси муайян деб топилди ва кейинги тадқиқотлар шу таркиб бўйича давом эттирилди

Юқоридаги тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб «Амброрит» таблеткаси технологияси нам донадорлаш усулида қуйидагича олиб борилди: бунинг учун керакли миқдор амброксол гидрохлориди ва эритромицин кукуни тортиб олиниб тешикларининг диаметри 1600 мкм бўлган элак орқали эланади. Сўнгра бу аралашмага ёрдамчи моддалардан сахароза қўшилиб яхшилаб аралаштирилади ва 2% ли повидон эритмаси билан намланиб донадорланади. Тайёр бўлган донадорланган таблетка массаси қуритгич жавонида 40-50 °С ҳароратда қуритилади. Сўнгра упаловчи масса (картошка крахмали+кальций стеарати) билан упаланади ва диаметри 9 мм бўлган пуансонларда прессланади.

«Амброрит» таблеткасини сифатини ўрганиш натижалари 16-жадвалда келтирилди.

16-жадвал

#### «Амброрит» таблеткасини сифатини ўрганиш натижалари

Композициялар	Ташқи кўриниши	Ўртача оғирлик ва ундан четланиш, г	Парчаланувчанлик, дақ	Ишқаланишга бўлган қаттиқлик, %	Синишга бўлган қаттиқлик, Н	Таблетка баландлигининг диаметрига нисбати, %
Т-1	Оқ рангли, ўзига хос хидли, таблеткалар	0,30 ± 3,11	17	90,76± 2,56	47	39,87±1,45
Т-2	-//-	0,30 ± 2,25	21	82,65± 0,87	40	33,43±1,48
Т-3	-//-	0,30 ± 2,56	21	90,21± 3,12	42	32,97±0,67
Т-4	-//-	0,30 ± 3,02	15	92,45± 2,06	55	39,46±1,38



<b>T-5</b>	-//-	0,30 ± 2,44	9	98,87± 0,32	60	36,25±0,11
<b>T-6</b>	-//-	0,30 ± 1,97	15	79,25± 3,66	41	33,95±2,28
<b>T-7</b>	-//-	0,30 ± 2,58	20	90,32± 2,76	53	32,67±2,54

Жадвалда келтирилган маълумотлар таблеткаларнинг ташқи кўриниши ўрганилганда уларнинг оқ рангда, четлари бутун таблетка эканлигини кўрсатди. Ўртача оғирлик ва ундан четланиш кўрсаткичлари эса барча композицияларда талаб даражасида эканлигини (0,30г) кўрсатди. Таблеткаларнинг парчаланиш кўрсаткичлари эса қуйидагича натижалар берди: Т-4 ва Т-6 композицияларда олинган таблеткалар талаб чегарасида (=15 дақиқа). Т-1,Т-2, Т-3 ва Т-7 композицияларда талаб даражасидан юқори (>15) кўрсаткичларни (17-21 дақиқа) намоён қилгани кузатилди. Фақатгина Т-5 композицияда олинган таблеткаларда бу кўрсаткич талаб даражасида бўлиб 9 дақиқани ташкил этди. Тадқиқот учун олинган таблеткаларнинг ишқаланишга бўлган қаттиқлик кўрсаткичи Т-5 таркибда талаб даражасида 98,87% ни ташкил этган бўлса қоганларида талаб даражасидан паст кўрсаткичларни (79,25% дан 92,45% гача) намоён қилди. Синишга бўлган қаттиқлиги кўрсаткичлари 40-60 Н атрофида бўлиб, энг катта кўрсаткич Т-5 таркибда олинган таблеткаларга тўғри келди. Бу кўрсаткичнинг энг каттаси Т-5 таркибда олинган таблеткаларга тўғри келди. Таблеткалар таблетка баландлигининг диаметрига нисбати бўйича Т-1 ва Т-4 композицияларда талаб (<40%) юқори чегарасида мос равишда 39,87% ва 39,46% ҳамда Т-2, Т-3, Т-6 ва Т-7 композицияларда талаб даражасидаги жуда пастки чегарада 32,67% дан 33,95% гача, Т-5 таркибда эса талаб даражасидаги кўрсаткични намоён қилди.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб кейинги тадқиқотлар учун Т-5 композиция муайян деб олинди.

«Амбродол» ва «Амброрит» таблеткаларининг биофаол моддалари миқдорий таҳлили қуйидаги усулларда олиб борилди: амброксол гидрохлорид спектрофотометрия ва ЮССХ ва эритромицин спектрофотометрик усулда.

Диссертациянинг олтинчи боби «**Тавсия этилаётган препаратларининг биофармацевтик самарадорлигини ўрганиш борасидаги тадқиқотлар**» деб номланиб тавсия этилаётган препаратларнинг биосамарадорлигини *in vivo* ва *in vitro* усулларида ўрганиш натижалари келтирилди. Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, тавсия этилаётган таркиб ва технологияда олинган «Бронхотус Форте» эликсирининг муколитик таъсири, яъни балғам кўчириш таъсирини Россияда «Фармстандарт – Лексредства» АЖ томонидан ишлаб чиқарилган «Коделак<sup>®</sup> Бронхо с чабрецом» эликсири билан таққосланганда «Бронхотус Форте» - эликсири «Коделак<sup>®</sup> Бронхо с чабрецом» эликсиридан қолишмаслигини, яъни биоэквивалент эканлигини кўрсатди. Тажрибада олинган натижаларга асосланиб тавсия этилаётган таркиб ва технологияда олинган «Амбронат» қиёми таққословчи препарат Boehringer Ingelheim Espana S.A. томонидан

ишлаб чиқарилган «Лазолван» қиёмларини ўткир заҳарлилиги ва специфик фаоллигини ўрганиш натижалари бу препаратлар ўзаро биоэквивалент эканини исботлади.

Тавсия этилаётган «Амброл» ва «Амброрит» таблеткаларининг биофармацевтик хоссалари XIII ДФ да келтирилган *in vitro* усулида «Айланма кажава» асбобида олиб борилди. Биосамарадорликка таъсир этувчи қуйидаги омиллар таъсири ўрганилди: эритувчи муҳит ҳажми ва pH муҳити, кажава айланиш тезлиги кабилар.

Тадқиқотларда эритувчи муҳит ҳажми стандарт - 1000 мл қилиб олинди. Ҳарорат эса  $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$  қилиб олинди.

Биофаол моддаларнинг ажралиб чиқишига эритувчи муҳит сифатида турли хоссали эритувчилардан фойдаландик. Булар – нейтраль муҳит яратиш учун -тозаланган сув, кислотали муҳит қилиб - 0,1 моль/л водород хлорид кислотаси ва ишқорий муҳит яратиш мақсадида - 0,1 моль/л натрий гидроксид эритмасидан фойдаланилди.

Олинган натижалар 17-жадвалда келтирилди.

17- жадвал

**Тавсия этилаётган «Амброл» ва «Амброрит» таблеткаларига pH муҳитнинг таъсирини ўрганиш натижалари**

Таъсир этувчи ингредиентлар	Ўрганилган муҳитлар, pH								
	M <sub>нейтраль</sub>			M <sub>кислотали</sub>			M <sub>ишқорий</sub>		
	Вақт, дақиқа								
	15	30	45	15	30	45	15	30	45
	Концентрация, %								
«Амброл»: а) амброксол гидрохлорид	35	59	87	31	45	53	30	44	59
«Амброрит»: а) амброксол гидрохлорид	38	47	81	46	55	59	29	33	47
б) эритромицин	35	52	85	38	49	56	30	42	51

Олинган натижалардан кўриниб турибдики, ҳар иккала тавсия этилаётган таблеткаларда нейтрал муҳитда биофаол моддалар талаб даражасида эритувчи муҳитга таблетка таркибидан ажралиб чиққан. Шу сабабли кейинги тадқиқотлар учун нейтрал муҳит танлаб олинди.

Тадқиқотларда «айланма кажава» нинг айланиш тезлигини «Амброл» ва «Амброрит» таблеткаларининг эрувчанлигига таъсири ўрганиш натижалари қуйида келтирилди. Тадқиқотларда кажаванинг айланиш тезлиги 50, 100, 150, 200 ай/дақ. деб белгилаб олинди.

Олинган натижалар 18-жадвалда келтирилди.

18-жадвал

**Тавсия этилаётган «Амброл» ва «Амброрит» таблеткалар таъсир этувчи моддаларининг ажралиб чиқишига кажава айланиш тезлигининг таъсирини ўрганиш натижалари**

Таъсир этувчи ингредиентлар	Айланма кажава тезлиги, ай/дақ.											
	50			100			150			200		
	Вақт, дақиқа											
	15	30	45	15	30	45	15	30	45	15	30	45
Концентрация, %												
«Амброл»: а) амброксол гидрохлорид	33	46	59	36	55	83	41	64	88	39	74	91
«Амброрит»: а) амброксол гидрохлорид	32	51	63	42	51	69	43	59	87	41	56	89
б) эритромицин	35	53	65	44	59	66	42	57	85	40	53	85

18 - жадвалда келтирилган маълумотлар кажаванинг айланиш тезлиги ортгани сари интенсив равишда биофаол моддалар эритувчи муҳитга кўп ўтаётганини кўрсатди. Кажаванинг айланиш тезлиги дақиқасига 50 ай/дақ бўлганда, 15, 30, 45 дақиқада мос равишда «Амброл» таблеткалари таркибидаги амброксол гидрохлориди эритувчи муҳитга 33%, 46% ва 59% фоиз ўтагани кузатилди. Кажава айланиш тезлиги 100 ай/дақ. ва ундан катта бўлганда бу кўрсаткичлар мос равишда 36%, 55%, 83% (100 ай/дақ.) ва 41%, 64%, 88% (150 ай/дақ.) ҳамда 39%, 74% ва 91 (200 ай/дақ.) ташкил этиб XIII ДФ талаблари даражасида эканлиги аниқланди. «Амброл» таблеткалари учун кажава айланиш тезлиги 100 ай/дақ. деб белгилаб олинди. Тадқиқотлар «Амброрит» таблеткалари учун олиб борилганда «Айланма кажава» нинг тезлиги 150 ай/дақ. бўлганда XIII ДФ талаблари даражасида эканлиги аниқланди ва кейинги тадқиқотларга «Амброрит» таблеткалари учун кажава айланиш тезлиги 150 ай/дақ. муайян деб белгилаб олинди.

Шундай қилиб, юқоридаги тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб тавсия этилаётган ҳар иккала таблетка учун эритувчи муҳит 1000 мл, муҳит нейтрал ва «айланма кажава» тезлиги «Амброл» таблеткалари учун 100 ай/дақ дақиқа ва «Амброрит» таблеткалари учун 150 ай/дақ. муайян деб белгилаб олинди.

In vivo тадқиқотлари тавсия этилаётган «Амброл» таблеткалари солиштирма препарат билан ўткир захарлилиги жиҳатидан Marion Biotech Pvt.Ltd India ишлаб чиқарилган «Амбронол» таблеткалари биологик тенг экан. Уларнинг муколитик таъсири биоэквивалент эканлигини кўрсатди.

Олиб борилган тадқиқотларда солиштирилган препаратлар тавсия қилинаётган «Амброрит» таблеткалари «Merrymed farm» МЧЖ корхонасида ишлаб чиқарилган «Амброксол» таблеткаси билан солиштирганда ўткир захарлилиги жиҳатидан биологик жиҳатдан эквивалент эканлиги ва тавсия қилинаётган препарат кам захарли эканлиги ҳамда тавсия этилаётган «Амброрит» таблеткалари, «Merrymed farm» МЧЖ корхонасида ишлаб чиқарилган «Амброксол» таблеткасига нисбатан кучли балғам кўчирувчи таъсир кўрсатгани кузатилди. Микробларга қарши фаолиятни ўрганиш давомида олинган маълумотлар тавсия этилаётган «Амброрит» таблеткалари,

«Merrymed farm» МЧЖ томонидан ишлаб чиқарилган «Амброксол» препаратидан фаркли равишда - антибактериал таъсир кўрсатди.

Диссертациянинг еттинчи боби « **Тавсия этилаётган препаратларнинг турғунлигини ўрганиш борасидаги тадқиқотлар**» деб номланиб тавсия этилаётган препаратларни сақлаш шароити ва турғунлигини ўрганиш натижалари келтирилди. Тадқиқотлар амалда қўлланилиб келаётган табиий усулда ( $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) ва «Тезлаштирилган эскиртириш» усулида олиб борилди. «Тезлаштирилган эскиртириш» усулида тадқиқотлар И-42-2-82 йўриқномаси асосида  $40^{\circ}\text{C}$  -  $60^{\circ}\text{C}$  ҳароратда олиб борилди. Ушбу бобда тавсия этилаётган эликсир, қиём фақат табиий усулда, таблеткалар эса табиий усулда ва «Тезлаштирилган эскиртириш» усулида турғунлиги ўрганилганлиги натижалари келтирилди. Олиб борилган тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб, «Бронхотус Форте» эликсирининг ва «Амбронат» қиёмининг турғунлиги ўрганилган қадоқда 2 йил ва тадқиқотлар асосида танлаб олинган таркиб ва технологияда олинган «Амброксол» ва «Амбронат» таблеткаларининг турғунлиги 3 йил деб белгилаб олинди.

Олинган кўрсаткичлар тегишли меъёрий ҳужжатларда ўз аксини топди.

## ХУЛОСАЛАР

1. Юқори нафас йўллари яллиғланишида қўлланиладиган препаратлар асосан импорт қилиниши аниқланди. Ушбу гуруҳ дори воситаларига талаб катта бўлишига қарамадан, уларни Ўзбекистон Республикасига олиб кирилиши йилдан йилга (2018-2020 йй.) камайиб бораётганлигини эътиборга олиб, ушбу дори воситаларини маҳаллийлаштириш бўйича тадқиқотларни долзарблилиги исботланди.

2. Илк бор яллиғланишга қарши секретолитик таъсир қилувчи «Бронхотус Форте» эликсирининг ва «Амбронат» қиёмининг таркиби, технологияси таклиф этилди ва сифат кўрсаткичлари белгиланди.

3. Амброксол гидрохлориди асосидаги муколитик таъсирга эга «Амброксол» таблеткалари ва амброксол гидрохлориди ва эритромицин асосидаги «Амбронат» комбинирланган таблеткаларининг муайян таркиби, рационал технологияси ва таҳлил усуллари таклиф этилди.

4. Ишлаб чиқилган препаратларнинг биофармацевтик хоссалари аниқланди ва юқори биологик самарадорликка эгалиги исботланди.

5. Тавсия этилаётган препаратларнинг турғунлигини табиий ва «Тезлаштирилган эскиртириш» усулларида ўрганиш натижаларидан келиб чиқиб, барча қадоқларда «Бронхотус Форте» эликсирининг ва «Амбронат» қиёмининг турғунлиги 2 йил, «Амброксол» ва «Амбронат» таблеткаларининг турғунлиги 3 йил деб белгиланди.

6. Тавсия этилаётган препаратлар ва уларнинг таҳлил усуллари саноат миқёсида синовдан ўтказилиб юқори нафас йўллари мотор функциясини стимулловчи таъсирга эга «Амбронат» қиёми учун корхона фармакопоя мақоласи тасдиқланди ва маҳаллий ишлаб чиқариш фармацевтик корхонаси

Исламбеков номидаги «Ўзхимфарм» АЖ ишлаб чиқарилиб амалиётга татбиқ этилди.

7. Ишлаб чиқилган муколитик таъсирга эга «Амброл» таблеткалари учун корхона фармакопея мақоласи тасдиқланди ва маҳаллий ишлаб чиқариш фармацевтик корхонаси «SAMO» МЧЖ да ишлаб чиқарилиб, амалиётга татбиқ этилди.

8. Секретолитик таъсирга эга «Амброл» таблеткалари учун «SAMO» МЧЖ билан ҳамкорликда тажриба саноат регламенти ишлаб чиқилди ва тасдиқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019. FAR.32.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**АБДИЖАЛИЛОВА ЗИЛОЛАХОН ХИКМАТУЛЛАЕВНА**

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА  
СЕКРЕТОЛИТИЧЕСКИХ И СТИМУЛИРУЮЩИХ МОТОРНУЮ  
ФУНКЦИЮ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРЕПАРАТОВ**

**15.00.01 – технология лекарств**

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

**Ташкент – 2021**

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2019.1.DSc/Far20.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный консультант:**

**Юнусова Холида Маннановна**  
доктор фармацевтических наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Назарова Зарифа Алимджановна**  
доктор фармацевтических наук, профессор

**Олимов Немат Каюмович**  
доктор фармацевтических наук, профессор

**Халилов Равшанжон Муратджанович**  
доктор технических наук

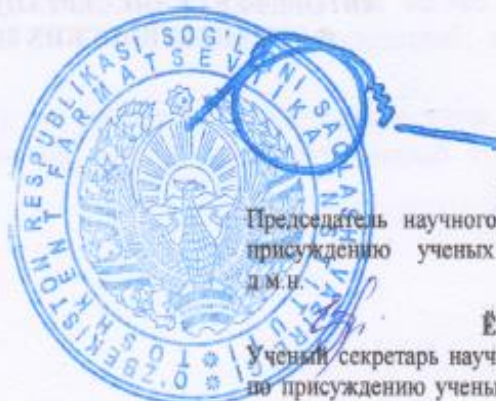
**Ведущая организация:**

**Ташкентский химико-технологический институт**

Защита диссертации состоится «9» декабря 2021 года в 13<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета DSc.04 / 30.12.2019. Far 32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: [info@pharmi.uz](mailto:info@pharmi.uz).)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 26). (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38).

Автореферат диссертации разослан «24» ноябрь 2021 года.  
(Регистр протокола рассылки № 26 от «24» ноябрь 2021 г.)



**К.С.Ризаев**

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

**Ё.С.Кариева**

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней,  
д.фарм.н., профессор

**Ф.Ф.Урманова**

Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней,  
д.фарм.н., профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Всемирной организации здравоохранения 85% существующих неспецифических и специфических заболеваний составляют патологии, течение которых сопровождается воспалительным процессом<sup>1</sup>, что представляет собой одну из актуальных проблем медицины. Поэтому для лечения данных заболеваний важное значение приобретает создание лекарственных средств, получаемых из местного растительного сырья, а также синтетическим путем, проведение контроля их качества, установление фармакологической активности и безвредности.

Во всем мире ведутся научные исследования, направленные на разработку определенного состава и технологии оригинальных лекарственных препаратов, в частности широко применяемых при воспалительных заболеваниях, создание современных методов их анализа и локализацию их производства в промышленном масштабе. Учитывая вышеизложенное, особое внимание уделяется разработке технологии препаратов, стимулирующих двигательную функцию верхних дыхательных путей и обладающих секретолитическим действием, обогащению фармацевтического производства на основе новых инновационных технологий, увеличению количества импортозамещающих препаратов и разработке нормативных документов.

В нашей республике проводятся исследования по развитию фармацевтической промышленности, созданию на основе инновационных технологий лекарственных препаратов, предназначенных для импортозамещения и экспорта, обеспечению их стабильности и внедрению их в отечественные производственные предприятия, и достигаются определенные научные результаты. В четвертом направлении Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах обозначены важные задачи, направленные на «дальнейшее развитие фармацевтической промышленности и улучшение обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения».<sup>2</sup> В связи с этим важное значение приобретает определение состава новых высокоэффективных лекарственных препаратов, в том числе оказывающих противовоспалительное действие при заболеваниях верхних дыхательных путей, разработка оптимальной технологии, создание

---

<sup>1</sup>Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения.2019/2

<sup>2</sup>Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».



эффективных и удобных лекарственных форм, доказательство терапевтической активности, установление их безопасности.

Данное диссертационное исследование послужит в определенной степени реализации задач, обозначенных в постановлениях Президента Республики Узбекистан от 23 января 2018 г. № ПП-3489 «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», от 12 октября 2018 г. № ПП-3968 «О мерах по упорядочению сферы народной медицины в Республике Узбекистан», от 14 февраля 2018 г. № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», указе Президента Республики Узбекистан от 10 апреля 2019 г. № ПФ-5707 «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019 — 2021 годах» и нормативно-правовых документах, относящихся к настоящей деятельности.

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

### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>.**

Научные исследования по разработке технологий, совершенствованию и повышению эффективности лекарственных препаратов, относящихся к фармакотерапевтической группе средств для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, проводятся в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в Queen Mary University of London (Великобритания), Institute of Pharmacokinetic and Analytical Studies (Швейцария), University of Alberta (Канада), Sitha Institute of Pharmaceutical Sciences (Индия), Riga Stradins University (Латвия), University of Cagliari (Италия), Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М.Сеченова, Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии (Российская Федерация).

В результате исследований, проведенных в области разработки, установления фармакологической активности и внедрения в производство препаратов, применяемых при воспалении верхних дыхательных путей, получен ряд научных результатов, в том числе следующие: разработаны методы оптимизации композиционных и технологических процессов для изготовления таблетированной лекарственной формы (Institute of Pharmaceutical Sciences the University of Mississippi, США); установлены фармакотехнологические аспекты создания противовоспалительных препаратов на основе лекарственных растений (Korea Institute of Oriental Medicine, Корея); для изучения биодоступности лекарственных препаратов разработаны инновационные технологии (Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова,

---

<sup>3</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации оформлен на основании данных [www.elsevier.com/locate/jethpharm](http://www.elsevier.com/locate/jethpharm), [www.springerlink.com/content](http://www.springerlink.com/content) и др.

Российская Федерация); оценены перспективы развития экономически значимого рынка и производства жидких лекарственных форм (Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Российская Федерация), разработаны технологии противовоспалительных сиропов, эликсиров дыхательных путей (Харьковский национальный фармацевтический университет, Украина).

Во всем мире проводятся ряд исследований по разработке новых препаратов, применяемых при воспалении верхних дыхательных путей, в частности, по следующим приоритетным направлениям: разработка состава и технологии, обеспечение стабильности и установление фармакологической активности жидких и твердых лекарственных форм секретолитического и стимулирующего действия, разработка качественных и безвредных лекарственных препаратов.

**Степень изученности проблемы.** Зарубежными и отечественными учеными проведены исследования по созданию и внедрению в медицинскую практику лекарственных препаратов - таблеток, гранул, сиропов, эликсиров и других лекарственных форм, применяемых при воспалении верхних дыхательных путей.

В мировом масштабе из научных исследований, посвященных определению фармакотехнологических аспектов, разработке технологии и совершенствованию препаратов, применяемых при воспалении верхних дыхательных путей, следует отметить исследования M.Cohen, G.F.Gebhart, R.D.Treede, J.J.Bonica, A.Carmon, U.Schweiger, P.Henningsen, M.S.Dove, D.W.Dockery, G.N.Connolly, J.A.Nadel, Н.В. Ивановой, А.И.Тихонова, Е.А. Рубан, Т.Г. Ярных, И.И. Барановой, Н.А. Ляпунова, Е.В.Гладух, А.Л.Марченко, А.Ю.Васильева, Г.П.Вдовиной, Т.В.Орловой, И.В.Стасевой, И.В.Маева, Н.Л.Кунельской, Т.В.Рассказовой, А.А.Смольской, Ю.Л.Мизерницкого, И.М.Мельниковой, Е.А.Вишнёвой, Р.М.Торшхоевой, А.А.Алексеевой и К.С.Волкова. Из трудов отечественных ученых примечательны исследования по созданию в различных формах секретолитических и стимулирующих дыхательную функцию лекарственных средств, обеспечению их стабильности и биофармацевтической оценке, проведенные С.М.Махаммовым, М.У.Усуббаевым, У.М.Азизовым, Х.К.Джалиловым, З.А.Назаровой, Х.М.Юнусовой.

Настоящая диссертационная работа является первым систематизированным научным исследованием, посвященным разработке определенного состава и инновационной технологии комбинированных жидких и твердых лекарственных форм лекарственных препаратов, принадлежащих к вышеприведенной фармакотерапевтической группе, и определению их биофармацевтических свойств.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.**

Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института на тему «Разработка и внедрение в медицинскую практику оригинальных

лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений».

**Целью исследования** является разработка и усовершенствование научно-обоснованного состава и технологии лекарственных форм препаратов, применяемых при воспалении верхних дыхательных путей.

**Задачи исследования:**

- разработка состава и технологии противовоспалительных препаратов в виде эликсира, сиропа, таблеток и комбинированных таблеток, применяемых при заболеваниях верхних дыхательных путей, изучение факторов, влияющих на качество готового продукта и определение основных критериев обеспечения стабильности;

- разработка методов количественного анализа рекомендуемых препаратов;

- изучение биофармацевтических свойств эликсира, сиропа, таблеток и комбинированных таблеток, полученных по рекомендуемому составу и технологии, методами «in vitro» и «in vivo»;

- определение условий хранения и сроков годности рекомендуемых препаратов;

- подготовка нормативно-технической документации для получения разрешения на производство и применение в медицинской практике рекомендуемых лекарственных средств и представление в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, при Министерстве Здравоохранения РУз.

**Объект исследования.** В качестве объекта исследования были выбраны субстанции амброксола гидрохлорида, натрия бензоата и эритромицина, а также сырье мать-и-мачехи, сухой экстракт солодки и лекарственные формы - эликсир, сироп и таблетки, полученные на их основе.

**Предметом исследования** являются разработка состава и технологии удобной для приема лекарственных форм противовоспалительных лекарственных средств с секретолитическим и стимулирующим моторную функцию верхних дыхательных путей действием, их стандартизация и установление их сроков годности.

**Методы исследования**

В исследовании использовались технологические, физические, физико-химические, биофармацевтические, фармакологические методы и современные компьютерные программы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

- впервые разработан состав и технология эликсира «Бронхотус Форте» с противовоспалительным и секретолитическим действием;

- разработаны состав и технология сиропа «Амбронат» обладающий секретомоторным и отхаркивающим действием;

- разработаны состав и технология таблеток «Амброл» на основе амброксола гидрохлорида с муколитическим действием;

впервые на основе амброксола гидрохлорида и эритромицина разработаны состав и технология комбинированных таблеток «Амброрит» с противовоспалительным действием;

определены биофармацевтические свойства методами *in vitro* и *in vivo*, доказана достаточная биологическая доступность рекомендуемых препаратов;

разработаны методы стандартизации и контроля качества рекомендуемых лекарственных форм - эликсира, сиропа и таблеток, а также установлены их биодоступность, условия хранения и срок годности.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

на основании полученных результатов определены качественные показатели эликсира «Бронхотус Форте» с секретолитическим действием, сиропа «Амброната» с секретомоторным и отхаркивающим действием, таблеток «Амброла» с муколитическим действием и комбинированных противовоспалительных таблеток «Амброрит» с противовоспалительным действием;

установлены условия хранения и сроки годности для разработанных лекарственных препаратов;

разработаны и утверждены нормативные документы на сироп «Амбронат» и таблетки «Амброл»;

утвержден опытно-промышленный регламент, разработанный для таблеток «Амброл».

**Достоверность результатов исследования.** Уровень достоверности результатов, полученных в ходе исследования, подтверждается использованием современных методов математико-статистического анализа, физико-химических, технологических, фармакологических, биофармацевтических исследований, а также их производством в промышленных условиях.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость проведенных исследований объясняется тем, что впервые были разработаны научно-обоснованные составы и технологии эликсира «Бронхотус форте» секреторного действия, сиропа «Амбронат» секретомоторного и отхаркивающего действия, таблеток «Амброл» с муколитическим действием и комбинированных таблеток «Амброрит» противовоспалительного действия на основе амброксола гидрохлорида и эритромицина.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что в настоящее время таблетки «Амброл» и сироп «Амбронат» выпускаются отечественным фармацевтическим предприятием, производство данных препаратов имеет социально-экономическое значение, эти препараты по биологической активности не уступают импортируемым из-за рубежа препаратам секретолитического, стимулирующего и противовоспалительного действия и способствуют их замещению.

**Внедрение результатов исследования.** На основании научных результатов, полученных в исследованиях по разработке технологии препаратов, оказывающих секретолитическое и стимулирующее на моторную функцию верхних дыхательных путей действие:

В ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена фармакопейная статья предприятия на таблетки «Амбrol» (ФСП 42 Уз-15745533-3853-2020). Утверждение данной фармакопейной статьи предприятия позволило выпускать лекарственное средство секретолитического и муколитического действия;

В ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена фармакопейная статья предприятия на сироп «Амбронат» (ФСП 42 Уз-00481330-3945-2020). Утверждение данной фармакопейной статьи предприятия позволило выпускать лекарственное средство противовоспалительного действия;

В ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» зарегистрированы и разрешены для медицинского применения таблетки «Амбrol» и сироп «Амбронат» (регистрационные удостоверения DV/M №03010/03/20 и №03191/05/20). Регистрация данных препаратов позволила производить их отечественными производителями.

Утвержден опытно-промышленный регламент на таблетки Амбrol (ОПР 2072228-02-20), разработанный совместно с ООО «SAMO». Утверждение данного документа позволило разработать в установленном порядке нормативные документы на таблетированную лекарственную форму препарата, оказывающего секретолитическое и стимулирующее действие и позволяющего лечить воспалительные заболевания верхних дыхательных путей.

**Апробация результатов исследования.** Результаты настоящего исследования обсуждены на 13 научно-практических конференциях, в том числе 9 международных и 4 республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 30 научных статей, из них 13 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторской диссертации по фармацевтическим наукам, в том числе 9 в республиканских и 4 в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 193 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**В введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, описаны цели и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена степень изученности проблемы, научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении в практику результатов исследования, об опубликованных работах, а также объеме и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной **«Препараты, влияющие на моторную функцию верхних дыхательных путей: современный анализ проблемы»** отражена общая классификация и лечение воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, препараты, применяемые при воспалении дыхательных путей, и их фармакотерапевтические свойства, проблемы создания лекарственных форм из лекарственных растений, обладающих противокашлевым действием, основы разработки научно обоснованного состава и технологии на основе комбинации препаратов, обладающих секретолитическим и стимулирующим двигательную функцию дыхательных путей действием.

Обоснована необходимость создания основ научного подхода к разработке технологии новых лекарственных форм лекарственных препаратов и совершенствованию биофармацевтических свойств существующих лекарственных форм. Проведен аналитический обзор литературы по теме и выбран актуальный объект и предмет исследования.

Вторая глава диссертации под заглавием **«Объекты, вспомогательные вещества, приборы и методы исследования»** посвящена объектам исследования, вспомогательным веществам, оборудованию и аналитическим методам, использованным в исследовании, анализу отхаркивающих, муколитических и комбинированных противокашлевых препаратов, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, анализу производителей противокашлевых лекарственных препаратов и анализу ассортимента этих препаратов на отечественном рынке.

В ходе исследования ссылаясь на электронную базу данных «Drug Audit» и Государственный реестр (2018-2020 гг.) проанализировано состояние регистрации этих препаратов в Республике Узбекистан, производители этих препаратов и их сравнительный анализ.

В рамках исследования были изучены и сопоставлены последние показатели базы данных «Drug audit» за 2018, 2019 и 2020 годы.

Результаты исследования показали, что спрос на эти препараты из года в год растет и разработка новой технологии препаратов и внедрение в отечественное производства является актуальным.

Коэффициент полноты ассортимента данной фармакотерапевтической группы (средства, противокашлевого, ненаркотического, отхаркивающего и муколитического действия) на отечественном фармацевтическом рынке, рассчитанный на основе международных непатентованных наименований, составил 0,58, что указывает на наличие лекарственных средств,

произведенных на основе всех веществ, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, но они не удовлетворяют потребность в них. Значение этого показателя по торговому наименованию составило 0,75, т.е. значение коэффициента полноты ассортимента по торговому наименованию является низким.

Исследования показали, что на отечественном фармацевтическом рынке отхаркивающие и муколитические препараты представлены в неполной мере и значение коэффициента полноты препаратов этой фармакотерапевтической группы составляет 0,43.

В процессе изучения ассортимента противокашлевых препаратов, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, было определено и проанализировано соотношение наименований лекарственных средств с учетом их происхождения (растительные, синтетические и комбинированные). Результаты анализа показали, что на долю ненаркотических противокашлевых препаратов приходится 59% из всех изученных групп лекарственных препаратов, т.е. лидерство в этом отношении принадлежит лекарственным препаратам из синтетических веществ. При этом было отмечено, что на долю препаратов растительного происхождения приходится 30%, а на долю комбинированных препаратов 11% из всех изученных групп лекарственных препаратов.

Что касается доли отхаркивающих и муколитических препаратов синтетического и растительного происхождения, то у них этот показатель имеет примерно равные значения и составляет 50 - 46% соответственно. Доля же комбинированных препаратов составила всего 4%.

Следующий этап исследования был посвящен сравнительному изучению производителей препаратов, относящихся к этой фармакотерапевтической группе. В исследуемые годы (2018-2020 гг.) на отечественном фармацевтическом рынке среди данных препаратов наиболее заметны препараты зарубежных стран и стран СНГ, доля которых составляет 36% и 46% соответственно. В исследуемой группе препаратов наибольший номенклатурный ассортимент представлен на отечественном рынке зарубежными производителями и только 18% отечественными производителями.

Исследование противокашлевых ненаркотических лекарственных препаратов, поступающих на отечественный фармацевтический рынок, показало, что количество отхаркивающих препаратов, импортируемых из стран СНГ, увеличивается с каждым годом. Второе место занимают препараты зарубежных производителей, а препараты отечественных производителей занимают последнее место. Анализ состояния производства за изученные годы показало, что в 2018 году отечественные производители выпустили (произвели) и вывели на отечественный фармацевтический рынок одинаковое с зарубежными производителями количество лекарственных препаратов (19 тыс. упаковок) и имели влиятельное положение на рынке. К 2019 году ситуация изменилась и ввоз этих препаратов из-за рубежа увеличился (почти 40-50 тыс. упаковок из-за рубежа и стран СНГ). В 2020

году практически все отечественные производители прекратили выпуск этой группы препаратов (0,7 тыс. упаковок).

Также установлено, что ввоз этой группы лекарственных препаратов из стран СНГ из года в год сокращается, а из-за рубежа - увеличивается.

На основании вышеизложенного было установлено, что в настоящее время основная часть противокашлевых, ненаркотических, отхаркивающих и муколитических препаратов, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, импортируются из-за рубежа. Это, в свою очередь, показывает актуальность разработки и локализации производства этой группы лекарственных препаратов.

В третьей главе диссертации, имеющей заголовок «**Исследования по выбору научно - обоснованного состава и технологии эликсира «Бронхотус Форте»**», представлены результаты исследований по выбору научно-обоснованного состава и технологии разрабатываемого эликсира «Бронхотус форте», технологии получения извлечения из растительного сырья мать-и-мачехи (*Tussilago Farfara L*), а также определению количественного содержания биологически активных веществ в эликсире «Бронхотус Форте».

Для рекомендуемого отхаркивающего, противокашлевого эликсира был подобран состав, включающий корень солодки, листья мать-и-мачехи, а также субстанцию амброксола и вспомогательные вещества. Для того, чтобы выбрать состав эликсира был изучен ряд растений, были рассмотрены эффекты растений в отдельности и комплексе. Для применения вышеуказанных растений, субстанции и вспомогательных веществ в комплексе были изучены несколько составов.

Из этих составов схожие по свойствам составы представлены ниже в таблице 1.

Таблица 1

**Композиции рекомендуемого эликсира «Бронхотус Форте»**

Наименование ингредиентов	Композиции, г						
	1	2	3	4	5	6	7
Амброксола гидрохлорид	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Сухой экстракт солодки	1,0	–	0,5	–	0,6	–	–
(Глицирризиновая кислота)	–	–	–	–	–	0,01	–
Ароматизатор	–		0,2		0,28		0,01
Натрия бензоат	–	–	0,3	–	0,5	–	–
до 100 мл							



Жидкий экстракт мать-и-мачехи	+		+	+			+
Жидкий экстракт алтея		+					
Жидкий экстракт шалфея					+	+	
Жидкий экстракт солодки		+		+			+

Для получения извлечения из сырья растения мать-и-мачеха (*Tussilago Farfara* L) был использован ряд методов. В промышленном масштабе водно-спиртовые извлечения обычно получают методами мацерации, дробной мацерации, вихревой экстракции, мацерации с циркуляцией, реперколяции, перколяции, а также ускоренными методами. Для установления оптимальной кратности циркуляций, обеспечивающей максимальное извлечение биологически активных веществ при получении извлечения методом мацерации с циркуляцией, вначале получали извлечения с частотой циркуляций 4 и 6 раз в сутки. Для этого брали 3 перколятора с «ложным» дном, помещали в них необходимое количество растительного сырья, сверху помещали фильтровальную бумагу и кусочки фарфора в качестве груза.

По стенке перколятора наливали 20% этиловый спирт с учетом коэффициента водопоглощения (поглощения экстрагента). Вытекшую из перколятора жидкость наливали обратно в перколятор и закрывали кран. При этом циркуляцию жидкости в перколяторе №1 проводили с частотой 4 раза в сутки, а в перколяторе №2 - с частотой 6 раз в сутки. Извлечение, полученное после каждой циркуляции, оценивали по внешнему виду и количеству сухого остатка.

Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Результаты изучения влияния частоты (кратности) циркуляции и продолжительности экстракции на высвобождение биоактивных веществ из сырья(спирт 20%, 1 : 1)**

Частота (кратность) циркуляции, раз/сутки	Продолжительность экстракции, сутки					
	1	2	3	4	5	6
	<b>Содержание биоактивных веществ (сухой остаток), %</b>					
4	0,3164	0,4291	0,4943	0,5009	0,5012	0,5211
6	0,3177	0,4338	0,4582	0,5041	0,5013	0,5201
8	0,3286	0,4439	0,4459	0,453	0,5019	0,5198

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что с увеличением продолжительности экстракции результаты, полученные в исследованиях,

интенсивно увеличивались, т.е. количество сухого остатка увеличивалось. По результатам оценки полученных извлечений по внешнему виду и количеству сухого остатка были выбраны оптимальные условия получения экстракта: частота (кратность) циркуляций экстрагента – 4 раза/сутки; продолжительность экстракции – 6 суток. Содержание сухого остатка в полученных экстрактах определяли согласно методу, приведенному в ГФ XI.

Результаты изучения влияния основных факторов на процесс экстракции при получении извлечения представлены в таблице 3.

С учетом физико-химических свойств биологически активных веществ лекарственного растительного сырья мать-и-мачехи для экстракции в качестве целесообразного экстрагента был выбран 20% этиловый спирт. При этом жидкий экстракт был получен методом мацерации с циркуляцией из сырья с оптимальной степенью измельчения – 1 – 3 мм.

Таблица 3

**Результаты изучения влияния основных факторов на процесс экстракции при получении извлечения**

Условия экстракции		Степень извлечения биоактивных веществ из сырья, %
Степень измельчения, мм	До 1	39,22
	1 – 3	94,67
	3 - 5	51,31
Температура экстракции, °С	30-40	30,25
	50-60	41,96
	70-80	56,77
	90-100	94,51
Гидромодуль	1:10	89,95
	1:20	90,87
	1:30	82,54
	1:40	66,90
Продолжительность экстракции, в часах	10	63,54
	20	80,12
	30	87,53
	40	90,96

На основе выбранного выше растительного сырья и экстрагента предложен следующий состав и технология для эликсира «Бронхотус Форте»:

*Состав на 100 мл:*

Амброксола гидрохлорид	- 0,2 г
Сухого экстракта солодки	- 1,0 г
Экстракта мать-и-мачехи на 20% спирту	до 100 мл

Сначала из листьев мать-и-мачехи методом мацерации-циркуляции с использованием этилового спирта получали 100 мл извлечения. Затем извлечение отстаивали в течение 5 дней при температуре не выше 10<sup>0</sup>С и фильтровали. Отвешивали необходимое количество амброксола гидрохлорида и сухого экстракта солодки, объем раствора довели до 100 мл полученным жидким экстрактом и тщательно перемешивали.

Готовый эликсир представляет собой прозрачную жидкость коричневого цвета с характерным запахом и слегка сладковатым вкусом. Эликсир разливали во флакон из коричневого стекла емкостью 100 мл и отбирали для дальнейшего исследования.

Результаты изучения качественных показателей полученного эликсира приведены в таблице 4.

Из таблицы 4 видно, что за исключением композиции Т-1, по некоторым показателям качества не соответствовали требованиям ГФ XIII. Например, эликсиры, полученные по композициям Т 2, Т 3, Т 4, Т 6, не соответствовали установленным нормам по значению рН.

Таблица 4

**Результаты изучения качественных показателей эликсира  
«Бронхотус Форте»**

Изученные показатели	Составы						
	Т 1	Т 2	Т 3	Т 4	Т 5	Т 6	Т 7
Органолептические свойства	Прозрачная /жид светло-коричневого цвета	Прозрачная /жид светло-коричневого цвета	Прозрачная /жид светло-коричневого цвета	Прозрачная /жид светло-коричневого цвета	Прозрачная /жид светло-коричневого цвета	Прозрачная /жид светло-коричневого цвета	Прозрачная /жид светло-коричневого цвета
рН	6,3	4,9	4,8	5,1	5,3	4,8	4,8
Отклонение от номинального объема, %	2,5	3,2	2,6	3,1	2,5	2,2	3,1
Микробиологическая чистота	ГФ XIII, Категория ЗБ	ГФ XIII, Категория ЗБ	ГФ XIII, Категория ЗБ	ГФ XIII, Категория ЗБ	ГФ XIII, Категория ЗБ	ГФ XIII, Категория ЗБ	ГФ XIII, Категория ЗБ
Плотность, г/см <sup>3</sup>	1,228	1,112	1,121	1,120	1,022	1,114	1,145
Примеси, %	0,35	0,99	1,87	1,32	0,54	1,26	1,54

А по показателю плотности эликсиры, полученные по всем композициям, за исключением композиции Т 1, показали низкие показатели. А по показателю посторонних веществ (примесей, балластных веществ), установленным нормам соответствовали эликсиры, полученные по композициям Т 1, Т 2 и Т 5.

Таким образом, по результатам изучения показателей эликсиров, полученных по комбинированным композициям, представленным в таблице 4, для эликсира «Бронхотус Форте» была выбрана композиция Т 1. Количественное определение биоактивных веществ в рекомендуемом эликсире «Бронхотус Форте» проводили методами ВЭЖХ и спектрофотометрии.

Четвертая глава диссертации озаглавлена «Исследования по выбору научно - обоснованного состава и технологии сиропа «Амбронат»» и содержит сведения об исследованиях по разработке научно обоснованного состава и технологии сиропа «Амбронат», изучению их качественных и количественных показателей. При разработке сиропа «Амбронат», прежде всего, были проведены исследования по выбору подслащивающего компонента. В исследованиях использовали следующих подслащивающих веществ: сахар, фруктоза, сорбит.

Простые сиропы, исследованные в качестве подслащивающих веществ, представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Простые сиропы, изученные в качестве подслащивающих компонентов, для сиропа «Амбронат»**

Компоненты	Сиропы			
	1	2	3	4
Сахар	64	-	-	-
Фруктоза	-	70	50	-
Сорбит	-	-	20	70
Вода очищенная	36	30	30	30

Приготовление сиропов производили традиционным способом. Для этого готовили концентрированные растворы подсластителей путем их нагревания до температуры 100<sup>0</sup> С. Затем после охлаждения к полученному сиропу добавляли раствор гидрохлорида амброксола. При анализе приготовленных сиропов было установлено их полное соответствие требованиям микробиологической чистоты (категория 3А).

В таблице 6 приведены составы лекарственных сиропов, приготовленных на основе вышеуказанных подсластителей.

Таблица 6

**Составы лекарственных сиропов с различными подсластителями**

Компоненты	Составы			
	С-1	С-2	С-3	С-4
Амброксола гидрохлорид	0,3 г	0,3 г	0,3 г	0,3 г
Сахарный сироп	65	-	-	-
70% раствор фруктозы : сорбита	-	-	65	-

Сорбит	-	65	-	-
70% раствор фруктозы	-	-	-	65

Образцы сиропов, приготовленные для исследования, расфасовывали в плотно закрываемые флаконы и оставляли для хранения в естественных условиях при температуре от 15<sup>0</sup> С до 25<sup>0</sup>С. Периодически в течение месяца невооруженным глазом наблюдали за поверхностным и глубинным ростом микроорганизмов. Во избежание ошибок, приготовленные сиропы непрерывно сравнивали со стандартными тестами и делали соответствующие выводы. Определение количества микроорганизмов проводили двухслойным агаровым методом в чашке Петри. Полученные результаты представлены в таблице - 7. Результаты показывают, что приготовленные сиропы являются не стерильными и содержат комплекс бактерий. Это, в свою очередь, указывает на необходимость добавления консервантов.

Также следует рассмотреть вопрос о необходимости введения в состав стабилизаторов.

Таблица 7

**Результаты изучения микробиологической чистоты сиропа  
«Амбронат» (без консерванта)**

Номер образцов	Количество жизнеспособных микроорганизмов в 1 г сиропа				Staphylococcus aureus, Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa	
	бактерий		грибов			
1	<i>Через час после приготовления</i>	<i>Через 5 суток при хранении и при 30<sup>0</sup>С</i>	<i>Через час после приготовления</i>	<i>Через 5 суток при хранении и при 30<sup>0</sup>С</i>	<i>Через час после приготовления</i>	<i>Через 5 суток при хранении при 30<sup>0</sup>С</i>
2	50	370	Менее 10	Менее 10	отсутствуют	отсутствуют
3	80	560	Менее 10	Менее 10	отсутствуют	отсутствуют
4	70	310	Менее 10	Менее 10	отсутствуют	отсутствуют
5	40	740	Менее 10	Менее 10	отсутствуют	отсутствуют

В ходе исследования были приготовлены образцы сиропа со следующими консервантами: сорбат калия, нипагин и бензоат натрия.

Результаты изучения микробиологической чистоты свежесготовленных сиропов приведены в таблице 8.

Таблица 8

**Результаты изучения микробиологической чистоты сиропов  
«Амбронат», приготовленных с различными консервантами**

	Количество жизнеспособных микроорганизмов в 1 г сиропа	Salmonella, Staphylococcus aureus, Pseudomonas
--	--	--

Консервант	бак- те- рии	грибы	Энтеробактерии и другие грам- отрицательные бактерии	saeruginosa оиласига мансуб бактериялар
Натрия бензоат 0,2%	30	Менее 10	10	отсутствуют
Натрия бензоат 0,5%	20	Менее 10	8	отсутствуют
Нипагин 0,1%	40	Менее 10	13	отсутствуют
Нипагин 0,2%	30	Менее 10	11	отсутствуют
Калия сорбат 0,1%	35	Менее 10	16	отсутствуют

При разработке состава сиропа «Амбронат» бензоат натрия был выбран не только как консервант, но и как второе основное биологически активное вещество с отхаркивающим свойством. Поэтому для дальнейших исследований в качестве консерванта нами выбран бензоат натрия в количестве 0,5% от общей массы сиропа. С целью повышения растворимости рекомендуемого сиропа, предотвращения окислительно-восстановительных реакций и улучшения (маскировки, корригирования) горького вкуса амброксола гидрохлорида в состав сиропов из корригентов и стабилизаторов была введена и лимонная кислота в количестве 0,067 г. Также в качестве бактерицидного вещества был подобран пропиленгликоль.

При выборе также было учтено наличие у пропиленгликоля дополнительного загущающего действия на растворы в сиропах.

С целью определения целесообразности использования перечисленных выше вспомогательных веществ в отдельности или комплексе был изучен более двадцати составов.

Изученные составы приведены в таблице 9.

Таблица 9

### Изученные составы рекомендуемого сиропа «Амбронат»

Наименование ингредиентов	Составы, г						
	1	2	3	4	5	6	7
Амброксола гидрохлорид	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Натрия бензоат	–	–	0,3	–	0,5	–	–
Фруктоза	–	65,0	20,0	25,0	–	–	–
Сахар	65,0	–	25,0	–	65,0	20,0	65,0
Метилцеллюлоза	1,67	1,0	–	–	–	–	0,56
Гидроксиэтилцеллюлоза	–	–	0,9	0,3	0,5	0,5	0,5

Лимонная кислота	0,1	–	0,167	–	0,067	0,2	0,067
Сорбит	–	–	20,0	40,0	–	45,0	–
Ароматизатор	0,072	–	–	–	0,28	–	–
Натрия цитрат	1,0	–	–	–	0,172	0,1	0,1
Пропиленгликоль (мл)	10,28	–	–	10,0	10,32	10,0	10,32
Этиловый спирт 96%	–	7,5	–	–	9,0	–	–
Вода очищенная	до 100 мл						

Результаты изучения качественных показателей полученных сиропов приведены в таблице 10.

Таблица 10

### Результаты оценки качества рекомендуемых сиропов

Изученные показатели	Составы						
	С 1	С 2	С 3	С 4	С 5	С 6	С 7
Органолептические свойства	Со сладким вкусом и запахом апельсина	Со сладким вкусом и запахом апельсина	Со сладким вкусом и запахом апельсина	Со сладким вкусом и запахом апельсина	Со сладким вкусом и запахом апельсина	Со сладким вкусом и запахом апельсина	Со сладким вкусом и запахом апельсина
рН	5,0	7,6	5,7	7,8	6,3	4,6	6,8
Динамическая вязкость, МПа·с	86,301 ± 1,366	99,435 ± 1,231	145,387 ± 1,901	171,875 ± 2,431	41,768 ± 1,765	38,265 ± 2,237	47,543 ± 1,546
Микробиологическая чистота	Соответствует требованиям категории 3А	Соответствует требованиям категории 3А	Соответствует требованиям категории 3А	Соответствует требованиям категории 3А	Соответствует требованиям категории 3А	Соответствует требованиям категории 3А	Соответствует требованиям категории 3А
Плотность, г/см <sup>3</sup>	1,1432 ± 0,214	1,1565 ± 0,135	1,1411 ± 0,173	1,1325 ± 0,162	1,1225 ± 0,145	1,1467 ± 0,186	1,1455 ± 0,198
Посторонние примеси, %	1,25	0,99	0,87	1,32	0,34	0,36	1,54

Как видно из данных таблицы 10, сиропы, приготовленные по всем выше указанным композициям, за исключением композиции Т-5, по некоторым из изученных показателей качества не соответствовали требованиям.

По результатам исследования для сиропа «Амбронат» был выбран состав 5. Суть технологии приготовления сиропа «Амбронат» заключается в следующем: в котле для варки сиропа вода очищенная нагревается до температуры 50-60°C и при постоянном перемешивании добавляется необходимое количество сахара. Скорость вращения мешалки составляет 30-40 об/мин. На приготовление простого сиропа требуется 30 минут. Готовность сиропа определяется путем определения его концентрации. Концентрация простого сиропа определяется с помощью рефрактометра. Затем к приготовленному сиропу добавляют необходимое количество бензоата натрия и перемешивают. Скорость вращения мешалки составляет 60 об/мин. При перемешивании в течение 20 минут сироп охлаждают до 50±3°C (ГФ XIII). Затем амброксола гидрохлорид растворяют в этиловом спирте, добавляют к раствору (сиропу) и тщательно перемешивают. Приготовленный сироп фильтруют.

Критические стадии технологии сиропа «Амбронат» перечислены в таблице 11.

Таблица 11

**Критические стадии технологии сиропа «Амбронат»**

<b>Режим</b>	<b>Технологическая стадия</b>	<b>Пояснение</b>
Температурный режим	ТП 4. Варка сахарного сиропа	Перегревание приводит к карамелизации сиропа
Количественное содержание сахара в сиропе	ТП 5. Получение сиропа «Амбронат»	Высокая концентрация сахара замедляет процесс растворения вспомогательных веществ
рН среды	ТП 5. Получение сиропа «Амбронат»	Кислая среда приводит к инверсии сахарозы
Скорость вращения мешалки	ТП 5. Получение сиропа «Амбронат»	Влияет на показатель однородности дозирования в сиропе.



Микробиологическая чистота	ВР 1. Санитарная подготовка производства ВР 2. Подготовка исходного сырья ТП 3. Получение простого сиропа ТП 5. Получение сиропа «Амбронат» УМО 6. Фасовка и упаковка	Теряется микробиологическая чистота. Изменяется цвет, запах и вкус сиропа. Происходит помутнение сиропа и образуется осадок.
----------------------------	---	--

Результаты изучения показателей качества рекомендуемого сиропа «Амбронат» приведены в таблице 12. Из биологически активных веществ сиропа «Амбронат» количественное определение амброксола гидрохлорида было проведено спектрофотометрическим методом, а натрия бензоата - методом жидкостной хроматографии.

Таблица 12

**Результаты оценки показателей качества сиропа «Амбронат»**

Изученные показатели	Спецификация (в норме)	Полученные результаты
Описание	Прозрачная вязкая жидкость со сладким вкусом и запахом апельсина	Соответствует
Подлинность	1. На хроматограмме основное пятно испытуемого раствора должно находиться на одинаковом уровне с пятном стандартного раствора гидрохлорида амброксола. 2. Специфическая реакция на хлориды. 3. Реакция, специфичная для первичных аминов. 4. На хроматограмме основной пик и время удерживания - 5 мин испытуемого раствора должны соответствовать таковым рабочего раствора пропиленгликоля. 5. Специфическая реакция на бензоат-ионы. 6. Специфическая реакция на этиловый спирт.	Соответствует  Соответствует Образовалось желтое пятно. 4,5 мин  Образовался роз – желтый осадок. Образовался светло – желтый осадок.
Плотность, г/см <sup>3</sup>	от 1,200 до 1,240	1228
рН среды	5,0 - 7,5	6,3

Посторонние примеси, %	На хроматограмме исследуемого раствора помимо основного пятна допускается наличие еще двух пятен. Однако они не должны быть больше пятна стандартного раствора амброксола гидрохлорида (содержание каждого из посторонних веществ не должно превышать 0,5%).	0,38
	Также на линии старта допускается наличие только одного пятна. Однако они не должны быть больше пятна стандартного раствора амброксола гидрохлорида (содержание каждого из посторонних веществ не должно превышать 1,0%).	0,89
Объем наполнения	Допустимое отклонение для растворов объемом 50 мл, 90 мл и 100 мл $\pm 3\%$ , а для растворов объемом 200 мл $\pm 1,5\%$ от номинального (прописанного) объема.	ОСТ 64-492-85
Микробиологическая чистота	Категория 3А	Соответствует
Количественное определение: -Амброксола гидрохлорид - Натрия бензоат	от 0,0027 г до 0,0033 г в 1 мл препарата	0,0029 г
		0,0050 г

В пятой главе диссертации, озаглавленной «Исследования по выбору оптимального состава и технологии таблеток «Амброкс» и «Амброксит», представлены результаты исследований в этом направлении. Представлены результаты изучения основных критериев выбора состава и технологии лекарственных средств в таблетированной форме. В первую очередь были проведены исследования по изучению технологических свойств действующих веществ – амброксола гидрохлорид и эритромицина.

При изучении фракционного состава установлено, что наибольшая доля частиц субстанции амброксола гидрохлорида приходится на фракцию – 2000 + 1000 мкм (23,49%). На фракцию – 500 + 250 и – 250 мкм приходится примерно такая же доля (20,35% и 20,20% соответственно). Наименьшая доля частиц субстанции приходится на фракцию +2000 мкм (1,75%). Средний размер частиц составил 587,54 мкм. А в субстанции эритромицина наибольшая доля частиц приходится на фракцию – 500 + 250 мкм (25,58%), тогда как на фракции – 1000 + 500 и – 250 мкм приходились приблизительно одинаковые доли (23,78% и 23,39% соответственно). Средний размер частиц порошка эритромицина составил 498,95 мкм.

Результаты изучения технологических свойств исходного материала приведены в таблице 13.

Таблица 13

### Результаты изучения технологических свойств субстанции

Изученные показатели	Исходный материал	
	Амброксола гидрохлорид	Эритромицин
Описание	Порошок белого цвета	Порошок белого цвета
Сыпучесть, $10^{-3}$ кг/с	0,998±0,055	0,897±0,065
Угол естественного откоса, градус	58,4±1,91	49,2±1,16
Насыпная плотность, кг/м <sup>3</sup>	276,39±15,24	347,11±10,45
Прессуемость, Н	94	86
Коэффициент прессуемости	1,02±0,036	1,01±0,042
Коэффициент сжатия	6,9±0,043	4,8±0,015
Остаточная влажность, %	3,25±2,02	3,42±1,99

Из результатов, представленных в таблице видно, что ряд изученных свойств оказались неудовлетворительными. Например, сыпучесть субстанции амброксола гидрохлорида составила  $0,998 \cdot 10^{-3}$  кг/с, а субстанции эритромицина -  $0,897 \cdot 10^{-3}$  кг/с. Угол естественного откоса субстанции амброксола гидрохлорида и эритромицина составил 58,4 и 49,2 градуса соответственно. Кроме того, прессуемость составил 94 Н и 86 Н соответственно. Все это свидетельствует о невозможности получения из субстанций с такими технологическими свойствами качественного готового продукта без добавления вспомогательных веществ. С целью выбора целесообразных вспомогательных веществ, обеспечивающих улучшения выше указанных неудовлетворительных технологических свойств субстанций амброксола гидрохлорида и эритромицина и получения качественных таблеток, были изучены ряд композиций для прямого прессования, которые представлены в таблице 14.

Таблица 14

**Композиции для получения таблеток «Амброл» и «Амброрит»  
методом прямого прессования**

Ингредиенты	Таблетки «Амброл»					Таблетки «Амброрит»				
	Композиции, г									
	Т-1	Т-2	Т-3	Т-4	Т-5	Т-1	Т-2	Т-3	Т-4	Т-5
Амброксола гидрохлорид	0,0300	0,0300	0,0300	0,0300	0,0300	0,030	0,030	0,030	0,030	0,030
Эритромицин						0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
Повидон	0,0024	0,0012	0,0024	0,0214		0,02	0,020		0,052	0,003
Сахароза		0,1446		0,1446			0,032			0,049
Лактоза моногидрат	0,1446		0,1446		0,1446	0,025		0,035		
Кукурузный крахмал			0,0214					0,017		
Картофельный крахмал	0,0214	0,0024		0,0036	0,0238	0,022		0,030		0,015
Микрокристаллическая целлюлоза		0,0380	0,0380	0,0380	0,0380					

Магния стеарат		0,0214	0,0240						0,015	
Кремния диоксид	0,0392		0,0012	0,0240	0,0240					
Кальция стеарат	0,0240	0,0240		0,0240	0,0012	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003
Средняя масса	0,2400	0,2400	0,2400	0,2400	0,2400	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300

Таблетки «Амброд» прямого прессования имели сколы и нецельные края, неудовлетворительное соотношение высоты таблеток к её диаметру (47%) и очень низкую прессуемость 22 Н. В последующих исследованиях из вышеперечисленных композиций нами были получены таблетлируемые массы методом влажной грануляции. Для влажного гранулирования в качестве связывающих веществ были использованы растворы следующих широко используемых в фармацевтической промышленности вспомогательных веществ: растворы картофельного и кукурузного крахмала в различных концентрациях (2%, 5% и 10%), растворы повидона (0,5%, 1% и 2%) в разной концентрации (40%, 70% и 96%) этиловый спирт, вода очищенная и др. По результатам исследования было установлено, что 2% крахмальный клейстер является наиболее подходящим увлажняющим агентом для получения таблеток «Амброд» методом влажного гранулирования.

Технологический процесс получения таблеток «Амброд» осуществлялся следующим образом: отвешивали необходимое количество амброксола гидрохлорида, лактозы моногидрата и микрокристаллической целлюлозы (используется сито диаметром 150 мкм) и тщательно перемешивали. Затем полученную смесь гранулировали с использованием в качестве увлажняющего агента 2% раствор кукурузного крахмала и высушивали в сушилке при 50 °С до оптимальной остаточной влажности. Высушенные гранулы опудривали смесью предварительно просеянных через сито с диаметром отверстия 0,16 мкм диоксида калия, кукурузного крахмала и стеарата кальция. Полученную таблеточную массу прессовали в диапазоне давления 100-180 МПа.

Результаты изучения качества таблеток «Амброд» приведены в табл. 15.

Таблица 15

### Результаты изучения качества таблеток «Амброд»

Композиции	Описание	Средняя масса и отклонения от нее, г	Распадаемость, мин	Прочность таблеток на истирание, %	Прочность таблеток на разлом, Н	Отношение высоты таблеток к её диаметру, %
<b>Т-1</b>	Таблетки белого цвета со специфическим запахом	0,340 ± 2,44	21	87,54± 3,21	37	40,21±0,59
<b>Т-2</b>	-//-	0,241 ± 2,15	19	91,26± 1,94	39	38,73±2,43

<b>T-3</b>	-//-	0,239 ± 3,27	9	98,95± 2,43	65	36,95±1,15
<b>T-4</b>	-//-	0,240 ± 1,67	15	89,26± 1,57	45	39,84±3,27
<b>T-5</b>	-//-	0,238 ± 3,98	19	90,14± 2,48	52	40,11±2,32
<b>T-6</b>	-//-	0,239 ± 3,54	25	89,53± 2,17	45	28,99±1,54
<b>T-7</b>	-//-	0,241 ± 2,23	17	92,67± 1,49	43	42,11±1,76

По результатам исследований таблетки, полученные по композиции T-3, по всем изученным показателям качества, соответствовали требованиям НД, предъявляемым к таблеткам, следовательно, именно данная композиция использовалась в наших дальнейших исследованиях.

На следующем этапе исследований были изучены технологические свойства активных субстанций, входящих в состав комбинированных таблеток «Амброрит», как в отдельности, так и в смеси. Результаты исследования показали, что активные субстанции таблеток «Амброрит» не обладают удовлетворительными технологическими свойствами и не позволяют получить качественные таблетки без добавления вспомогательных веществ. С учетом этого нами, в первую очередь, была изучена возможность получения таблеток из активных субстанций с добавлением вспомогательных веществ таблеток прямым прессованием. Однако, таблетки, полученные методом прямого прессования, не соответствовали требованиям - имели сколы и нецельные края. Поэтому наши последующие исследования были направлены на изучение возможности получения таблеток из активных субстанций с добавлением вспомогательных веществ и использованием метода влажной грануляции. При этом для влажного гранулирования в качестве увлажняющих агентов - связывающих веществ были использованы растворы следующих широко используемых в фармацевтической промышленности вспомогательных веществ: 2% раствор повидона и др.

По результатам исследования установлено, что для получения таблеток «Амброрит» методом влажного гранулирования наиболее подходящей композицией (составом) оказалась композиция T-5, а наиболее целесообразным увлажняющим агентом - 2% раствор повидона.

На основании результатов исследований по выбору состава и технологии таблеток «Амброрит» предложен следующий технологический процесс их получения: отвешивают необходимое количество субстанции амброксола гидрохлорида и эритромицина, просеивали через сито диаметром отверстий 1600 мкм. Затем к смеси активных субстанций добавляли из вспомогательных веществ сахарозу, тщательно перемешивали и гранулировали с использованием в качестве увлажняющего агента 2% раствора повидона. Влажную гранулированную массу высушивали в сушильном шкафу при 40-50 °С до оптимальной остаточной влажности. Высушенные гранулы опудривали смесью предварительно просеянных через сито картофельного крахмала и стеарата кальция. После этого полученную таблеточную массу прессовали с использованием пресс-формы диаметром 9 мм.

Результаты изучения качественных показателей таблеток «Амброрит» представлены в таблице 16.

Таблица 16

**Результаты изучения качественных показателей таблеток «Амброрит»**

Композиции	Описание	Средняя масса и отклонение от неё, г	Распадаемость, мин.	Прочность на истирание, %	Прочность на разлом, Н	Отношение высоты таблеток к её диаметру, %
<b>Т-1</b>	Таблетки белого цвета со специфическим запахом	0,30 ± 3,11	17	90,76± 2,56	47	39,87±1,45
<b>Т-2</b>	-//-	0,30 ± 2,25	21	82,65± 0,87	40	33,43±1,48
<b>Т-3</b>	-//-	0,30 ± 2,56	21	90,21± 3,12	42	32,97±0,67
<b>Т-4</b>	-//-	0,30 ± 3,02	15	92,45± 2,06	55	39,46±1,38
<b>Т-5</b>	-//-	0,30 ± 2,44	9	98,87± 0,32	60	36,25±0,11
<b>Т-6</b>	-//-	0,30 ± 1,97	15	79,25± 3,66	41	33,95±2,28
<b>Т-7</b>	-//-	0,30 ± 2,58	20	90,32± 2,76	53	32,67±2,54

По результатам изучения, представленным в таблице, таблетки «Амброрит» имеют белый цвет и специфический запах. По показателю средняя масса и отклонение от неё таблетки, полученные по всем изученным композициям, соответствовали требованиям НТД. При изучении показателя распадаемости таблеток получены следующие результаты: таблетки, полученные по композициям Т-4, Т-5 и Т-6, соответствовали нормативным требованиям (=15 мин); таблетки, полученные по композициям Т-1, Т-2, Т-3 и Т-7, не соответствовали нормативным требованиям (>15 мин). Из таблеток «Амброрит», полученных по всем изученным композициям, по показателю распадаемости наиболее предпочтительными оказались таблетки, полученные по композиции Т-5 – 9 мин. По показателю прочности таблеток на истирание только таблетки, полученные по композиции Т-5, соответствовали нормативным требованиям – 98,87, а таблетки, полученные по остальным композициям, не соответствовали – от 79,25% до 92,45%.

Показатель прочности на разлом таблеток «Амброрит», полученных по всем изученным композициям, находился в диапазоне 40-60 Н. При этом самый высокий показатель соответствовал таблеткам, полученным по композиции Т-5.

При изучении показателя отношение высоты таблеток к её диаметру были получены следующие результаты: таблетки, полученные по композициям Т-1 и Т-4, имели значения – 39,87% и 39,46% соответственно, близкие к верхним предельным значениям нормы (40%); таблетки, полученные по композициям Т-2, Т-3, Т-6 и Т-7, имели значения – от 32,67% до 33,95% соответственно, близкие к нижним предельным значениям нормы (30%).

В целом, по показателю отношения высоты таблеток к её диаметру наиболее оптимальное значение показали таблетки, полученные по композиции Т-5.

Количественное определение биологически активных веществ таблеток «Амброксол» и «Амбронат» проводили следующими методами: амброксола гидрохлорида – спектрофотометрическим, а эритромицина спектрофотометрическим.

Шестая глава диссертации озаглавлена «Исследования по изучению биофармацевтической эффективности предлагаемых препаратов» и в ней представлены результаты изучения биодоступности предлагаемых лекарственных средств в опытах *in vivo* и *in vitro*. Результаты сравнительных исследований муколитического, т.е. отхаркивающего действия эликсира «Бронхотус Форте», полученного по предложенному составу и технологии, с эликсиром «Коделак® Бронхо с чабрецом», произведенным АО «Фармстандарт - Лексредства», Россия, показали, что предлагаемое лекарственное средство не уступает препарату сравнения, т.е. является биоэквивалентным. Результаты сравнительных исследований острой токсичности и специфической активности сиропа «Амбронат», полученного по предложенному составу и технологии, с сиропом «Лазолван», произведенным Boehringer Ingelheim Espana S.A, показали, что сравниваемые препараты по изученным показателям являются эквивалентными.

Биофармацевтические свойства рекомендованных таблеток «Амброксол» и «Амбронат» в опытах *in vitro* изучали на приборе «Вращающаяся корзинка», приведенном в ГФ XIII. При исследовании высвобождения было изучено влияние следующих факторов: объем среды растворения, pH среды, скорость вращения корзинки и др.. При проведении исследования объем среды растворения составил - 1000 мл, а температура -  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Для исследования высвобождения биоактивных веществ в качестве среды растворения использовали растворители с различными свойствами. В частности, для создания нейтральной среды использовали воду очищенную, для создания кислой среды - 0,1 моль/л раствор соляной кислоты, для создания щелочной среды - 0,1 моль/л раствор гидроксида натрия.

Полученные результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17

**Результаты исследования влияния pH среды на высвобождение активных веществ из предлагаемых таблеток «Амброксол» и «Амбронат»**

Активные ингредиенты	Изученные среды, pH								
	Нейтральная среда			Кислая среда			Щелочная среда		
	Время, мин								
	15	30	45	15	30	45	15	30	45
	Концентрация, %								
«Амброксол»: а) амброксола гидрохлорид	35	59	87	31	45	53	30	44	59

«Амброрит»:	38	47	81	46	55	59	29	33	47
а) амброксола гидрохлорид	35	52	85	38	49	56	30	42	51
б) эритромицин									

Как видно из результатов, представленных в таблице, только нейтральная среда обеспечивала высвобождение активных веществ как из таблеток «Амброд», так и из таблеток «Амброрит» в требуемом количестве.

Следовательно, для проведения дальнейших исследований была выбрана нейтральная среда. Далее было изучено влияние скорости вращения «Вращающейся корзинки» на высвобождение активных веществ из таблеток «Амброд» и «Амброрит». При этом скорость вращения корзинки составляла 50, 100, 150, 200 об/мин (Табл. 18).

**Таблица 18**

**Результаты исследования влияния скорости вращения корзинки на высвобождение активных веществ из таблеток «Амброд» и «Амброрит»**

Активные ингредиенты	Скорость вращения корзинки, об/мин.											
	50			100			150			200		
	Время, мин											
	15	30	45	15	30	45	15	30	45	15	30	45
	Концентрация, %											
«Амброд»:												
а) амброксола гидрохлорид	33	46	59	36	55	83	41	64	88	39	74	91
«Амброрит»:												
а) амброксола гидрохлорид	32	51	63	42	51	69	43	59	87	41	56	89
б) эритромицин	35	53	65	44	59	66	42	57	85	40	53	85

Данные, представленные в таблице 18, показали, что с увеличением скорости вращения корзинки увеличивается и степень высвобождения активных веществ в среду растворения. При скорости вращения корзинки 50 об/мин степень высвобождения амброксола гидрохлорида из таблеток «Амброд» в среду растворения через 15, 30, 45 минут составила, соответственно, 33%, 46% и 59%. Степень высвобождения амброксола гидрохлорида из таблеток «Амброд» в среду растворения через 15, 30, 45 минут: при скорости вращения корзинки 100 об/мин составила соответственно, 36%, 55%, 83%; при скорости вращения корзинки 150 об/мин - 41%, 64%, 88%; при скорости вращения корзинки 200 об/мин - 39%, 74% и 91%.

Таким образом, на основании проведенных исследований для предлагаемых таблеток «Амброд» и «Амброрит» подобраны оптимальные условия проведения теста «Растворения»: среда растворения – 1000 мл для таблеток обоих наименований; рН среды – нейтральная; скорость вращения



корзинки для таблеток «Амброл» - 100 об/мин; для таблеток «Амброрит» - 150 об/мин. При исследовании острой токсичности в опытах *in vivo*, таблетки «Амброл» показали сопоставимые результаты с препаратом сравнения - таблетками «Амбронол» производства Marion Biotech Pvt.Ltd, Индия. Также доказана их биоэквивалентность по муколитическому эффекту.

При исследовании острой токсичности таблетки «Амброрит» оказались менее токсичными, чем препарат сравнения - таблетками «Амброксол» производства ООО «Merrymed farm», Узбекистан. По отхаркивающему действию таблетки «Амброрит» превзошли таблетки «Амброксол» производства ООО «Merrymed farm», Узбекистан. В исследованиях противомикробной активности таблетки «Амброрит» в отличие от таблеток «Амброксол» производства ООО «Merrymed farm» проявили антибактериальное действие.

Седьмая глава диссертации озаглавлена **«Исследования по изучению стабильности предлагаемых лекарственных препаратов»** и в ней представлены результаты исследований по изучению стабильности и установлению условий хранения предлагаемых лекарственных средств. Исследования по изучению стабильности проводились с использованием методов естественного хранения ( $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) и «ускоренного старения», которые используются на практике. В частности, изучение стабильности предлагаемого эликсира и сиропа проводили только методом естественного хранения, а таблеток - методами естественного хранения и «ускоренного старения». Исследования методом «ускоренного старения» проводили при температуре  $40^{\circ}\text{C}$ - $60^{\circ}\text{C}$  в соответствии с инструкциями И-42-2-82. По результатам исследования стабильности установлен срок годности для предлагаемых лекарственных средств: для эликсира «Бронхотус Форте» и сиропа «Амбронат» в изученной упаковке - 2 года; а для таблеток «Амброл» и «Амброрит», полученных по разработанному составу и технологии - 3 года.

Полученные результаты отражены в соответствующих нормативных документах.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Установлено, что основная доля препаратов, применяемых при воспалении верхних дыхательных путей, импортируются. Несмотря на высокий спрос лекарственных средств данной группы, ввоз их в Республику Узбекистан сокращается из года в год (2018-2020 гг.): данный факт доказывает актуальность исследований направленных на локализацию производства этих препаратов.

2. Впервые предложены состав, технология эликсира «Бронхотус Форте» и сиропа «Амбронат» с противовоспалительным и секретолитическим действием и определены их качественные показатели.

3. Предложены оптимальный состав, рациональная технология и методы анализа таблеток «Амброл» с муколитическим действием на основе амброксола гидрохлорида и комбинированных таблеток «Амброрит» на основе амброксола гидрохлорида и эритромицина.

4. Определены биофармацевтические свойства разработанных препаратов и доказана их высокая биологическая доступность.

5. По результатам исследования стабильности рекомендованных препаратов естественными методами и методами «ускоренного старения» стабильность эликсира «Бронхотус Форте» и сиропа «Амбронат» во всех упаковках установлена на уровне 2 года, таблеток «Амброл» и «Амброрит» - 3 года.

6. Предлагаемые препараты и методы их анализа апробированы в промышленных условиях, утверждена фармакопейная статья предприятия на сироп «Амбронат» со стимулирующим двигательную функцию верхних дыхательных путей действием и внедрена в производственную практику отечественного производственного фармацевтического предприятия АО «Узхимфарм» имени С.К. Исламбекова.

7. Утверждена фармакопейная статья предприятия на разработанные таблетки «Амброл» муколитического действия, данные таблетки выпускаются отечественным производственным фармацевтическим предприятием ООО «SAMO» и внедрены в практику.

8. Совместно с ООО «SAMO» разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на таблетки «Амброл» с секретолитическим действием.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 AT  
THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE  
ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREE**

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**ABDIJALILOVA ZILOLAKHON XIKMATULLAEVNA**

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF SECRETOLYTIC AND  
STIMULATIVE PREPARATIONS OF UPPER RESPIRATORY  
MOTOR FUNCTION**

**15.00.01 – technology of drugs**

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

**Tashkent – 2021**

The subject of doctoral dissertation (DSc) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2019.1.DSc/Far20

Dissertation is carried out at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

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

**Scientific consultant:** **Yunusova Kholida Mannanovna**  
Doctor of pharmaceutical sciences, professor

**Official opponents:** **Nazarova Zarifa Alimdjanovna**  
Doctor of pharmaceutical sciences, professor

**Olimov Nemat Kayumovich**  
Doctor of pharmaceutical sciences, professor

**Khalilov Ravshanjon Muratjanovich**  
Doctor of Technical sciences

**Leading organization:** **Tashkent Institute of Chemical Technology**

Defense will take place on « 9 » январь 2021 at 13<sup>00</sup> at the meeting of scientific council number DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute to address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: [info@pharmi.uz](mailto:info@pharmi.uz).

Dissertation is available in the Information – resource center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number 26). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek street, 45. Phone: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation sent out on « 24 » март 2021.  
(mailing report 26 « 24 » март 2021.).



**K.S.Rizaev**  
Chairman of scientific council on conferment of scientific degree, doctor of medical sciences

**E.S.Karleva**  
Scientific secretary of the scientific council on conferment of scientific degree, doctor of pharmaceutical sciences, professor

**F.F.Urmanova**  
Chairman of scientific seminar at scientific council on conferment of scientific degree, doctor of pharmaceutical sciences, professor

## **INTRODUCTION (abstract of the dissertation of Doctor of science (DSc))**

**The aim of the research** is to develop and improve the scientifically grounded composition and technology of medicinal forms of drugs used for inflammation of the upper respiratory tract.

**The object of the research** Substances of ambroxol hydrochloride, sodium benzoate and erythromycin, as well as raw materials of mother and stepmother, dry extract of licorice and dosage forms - elixir, syrup and tablets obtained on their basis were selected as the object of the study.

**The scientific novelty of the research** is as follows:

the composition and technology of the elixir "Bronhotus Forte" with anti-inflammatory and secretolytic action was developed for the first time;

the composition and technology of the stimulating syrup "Ambronat" have been developed;

the composition and technology of Ambrol tablets based on ambroxol hydrochloride with mucolytic action have been developed;

for the first time on the basis of ambroxol hydrochloride and erythromycin the composition and technology of the combined tablets "Ambrorit" with anti-inflammatory action have been developed;

biopharmaceutical properties have been studied and sufficient bioavailability of the recommended drugs has been proven;

methods for standardization and quality control of recommended dosage forms - elixir, syrup and tablets - have been developed, and their bioavailability, storage conditions and shelf life have been established.

**Implementation of research results.** Based on scientific results obtained in a study on the development of the composition and technology of anti-inflammatory drugs that have a secretolytic and stimulating effect on the motor function of the upper respiratory tract:

The State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" approved the company's the pharmacopoeial article of the enterprise for Ambrol tablets (PAE 42 Uz-42 Uz-15745533-3853-2020). The approval of this pharmacopoeial monograph of the enterprise made it possible to produce a drug of secretory-mucolytic action;

The State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" approved the company's the pharmacopoeial article of the enterprise for Ambronat syrup (PAE 42 Uz-00481330-3945-2020). The approval of this pharmacopoeial article of the enterprise made it possible to produce an anti-inflammatory drug;

Ambrol tablets and Ambronat syrup are registered in the State Unitary Enterprise State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment (registration certificates DV / M No. 03010/03/20 and No. 02739/08/19). Registration of these drugs will allow their production by domestic manufacturers.

Pilot-industrial regulations for Ambrol tablets (OPR 2072228-02-20), developed jointly with LLC "SAMO", have been approved. The approval of this document made it possible to develop, in accordance with the established procedure, regulatory documents for the tablet dosage form of the drug, which has a secretolytic and stimulating effect and allows the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract.

**The structure and the volume of dissertation.** The dissertation consists of an introduction, seven chapters, conclusion, bibliography and appendices. The volume of the dissertation is 193 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙҲАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим ( I часть, I part )**

1. Юнусова Х.М., Абдижалилова З.Х. «Амброл» таблетка технологиясини яратиш борасидаги тадқиқотлар // Фармацевтика журнали.-Тошкент.-2018.- №4.-Б.45-48. (15.00.00., №2)

2. Abdijalilova Z.Kh., Yunusova Kh.M. The substantiation of the tablet mass «Ambrol» composition choice for tabletizing // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.-2019.-Vol.-8.-Issue 1.-P.260-266. (RG=0,13; SJIF Impact Factor 7.421)

3. Abdijalilova Z.Kh., Yunusova Kh.M. Study of influence of technological factors on indicators of quality of tablets of secrolitic action //World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.-2020.-Vol.-9. Issue 1,-P.373-380. (RG=0,13; SJIF Impact Factor 7.632)

4. Абдижалилова З.Х., Юнусова Х.М. К вопросу стандартизации таблеток «Амброл» // Фармация, научно-практический журнал. Специальный выпуск.- Санкт-Петербург.-2020.-С.165-167. (15.00.00., №8)

5. Юнусова Х.М., Абдижалилова З.Х., Илхамова Н.Б., Биофармацевтическое и фармакологическое исследование свойств таблеток «Амброл» методами in vitro и in vivo // Инфекция, иммунитет и фармакология.-Тошкент-2020.- №3.-Б.208-214. (15.00.00., №8)

6. Юнусова Х.М., Абдижалилова З.Х., Туляганов Р.Т., Фармакологическое исследование сиропа «Амброксол» // Инфекция, иммунитет и фармакология.-Тошкент-2020.- №4.-Б.166-171. (15.00.00., №6)

7. Юнусова Х.М., Абдижалилова З.Х., Турсунова М. Исследование острой токсичности отхаркивающий эликсира «Бронхотус форте» // Инфекция, иммунитет и фармакология.-Тошкент-2020.-№5.-Б.180-185. (15.00.00., №6)

8. Юнусова.Х.М., Абдижалилова З.Х., Илхамова Н.Б. Маҳаллий фармацевтик бозорда йўталга қарши дори препаратларининг ишлаб чиқарувчиларни таҳлили // Фармацевтика журнали.- Тошкент-2020.-№ 3.-Б.8-11. (15.00.00., №2)

9. Юнусова Х.М., Абдижалилова З.Х., Илхамова Н.Б., Маҳаллий фармацевтика бозоридаги балғам кўчирувчи муколитик ва комбинирланган препаратлар таҳлили // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси.-Тошкент-2020.-№4.-Б.13-16.(15.00.00., №4)

10. Yunusova Kh.M., Abdijalilova Z.H. «Research On The Choice Of “Ambronat” Syrup Technology» // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, February 13, /Vol. 03, Issue 02-01, 2021.-P. 1-9. (ISSN–2689-1026, SJIF Impact Factor 5.64)

11. Юнусова Х.М., Абдижалилова З.Х., Исследование специфической активности эликсира «Бронхотус форте» // Инфекция, иммунитет и фармакология.-Тошкент-2021.-№2.-Б.453-458. (15.00.00., №6)

12. Юнусова Х.М., Абдиджалилова З.Х. Муколитик ҳамда макролидлар композицияси асосида таблетка технологиясини яратиш борасидаги тадқиқотлар // Фармацевтика журнали.-Тошкент.-2021.- №1.-Б.55-61. (15.00.00., №2)

13. Абдиджалилова З.Х., Юнусова Х.М. Амброксол таблеткаси таркибидаги биофаол модданинг микродорий кўрсаткичларни баҳолаш //Фармацевтика журнали.-Тошкент.-2021.- №1.-Б.92-95. (15.00.00., №2)

## **II бўлим ( II часть, II part )**

14. Abdijalilova Z.Kh., Yunusova Kh.M., Ilkhamova N.B. Pre-clinical study of expectorant properties of «Ambrol» tablets// International Journal of Psychosocial Rehabilitation, Vol. 24, Issue 04, 2020.-P.2349-2354. (ISSN: 1475-7192)

15. Yunusova Kh.M., Abdijalilova Z.H. «Research on the Selection of Certain Content of “Ambronat” Juice Syrup» // International journal of pharmacy and Pharmaceutical Research, Vol.:20, Issue:4, 2021.-P 62-71. (ISSN – 2349-7203)

16. Абдиджалилова З.Х., Юнусова Х.М. Метод прямого прессования в технологии таблеток «Амброксол» // Научно-практическая конференция с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки».-Пермь.-2018.-С.11-12.

17. Абдиджалилова З.Х., Юнусова Х.М. Изучение влияния условий прессования на качество таблеток «Амброксол» // Научно-практическая конференция с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки».-Пермь.-2018.-С.13-14.

18. Юнусова Х.М., Абдиджалилова З.Х. Изучение условий хранения и сроков годности таблеток «Амброксол» // Международная научно-практическая дистанционная конференция «Современные достижения фармацевтической технологии». -Харьков.-2018.-С.447-448.

19. Юнусова Х.М., Абдиджалилова З.Х. Изучение фармакотехнологических аспектов таблеток «Амброксол» // Международная научно-практическая дистанционная конференция «Современные достижения фармацевтической технологии». -Харьков.-2018.-С.448-451.

20. Абдиджалилова З.Х., Юнусова Х.М. Изучение технологических свойств таблеточной массы на основе «Амброксола» // Республиканский научный журнал “Vestnik”. -Чимкент.- 2019. № 3 (87). – С.131-133.

21. Абдиджалилова З.Х., Юнусова Х.М. Исследование в области создания препаратов на основе лекарственных растений // Интернаука, научный журнал. -Москва. -2019. №11. –С. 18-19.

22. Абдиджалилова З.Х., Юнусова Х.М. Изучение технологические свойства таблеточных смесей и гранулятов «Амброксол» // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и



студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». -Душанбе. –С. 345.

23. Абдиджалилова З.Х., Юнусова Х.М. Исследование технологических свойств субстанции Аброксола // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». -Душанбе. - С.346.

24. Абдиджалилова З.Х., Юнусова Х.М. «Амброксол» таблеткалари каттиклигига пресслаш босимининг таъсири // Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: Муаммолар ва истиқболлар (Ҳалқаро олимлар иштирокидаги Республика илмий-амалий анжумани материаллари). - Тошкент.-2019.-Б.56-57.

25. Абдиджалилова З.Х., Юнусова Х.М. Корхонада нам донадорлаб “АМБРОЛ” таблеткасини олиш борасидаги тадқиқотлар // Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: Муаммолар ва истиқболлар (Ҳалқаро олимлар иштирокидаги Республика илмий-амалий анжумани материаллари). - Тошкент.-2019. –Б.58-59.

26. Абдиджалилова З. Х., Юнусова Х. М. Выбора оптимального состава таблеток «АМБРОЛ» // EUROPEAN SCIENTIFIC DISCUSSIONS, Abstracts of I International Scientific and Practical Conference Rome. -Italy 28-30 November.-2020. -P.128-130.

27. Абдиджалилова З.Х., Юнусова Х.М. Количественное определения Амброксола в сиропе // Известия ГГТУ Медицина • Фармация, Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации» // Научно-практический журнал № 4, Москва.-2020. –С.27-28.

28. Абдиджалилова З.Х., Юнусова Х.М. «Разработка методики определения посторонних примесей в сиропе отхаркивающего действия» //ACTUAL TRENDS OF MODERN SCIENTIFIC RESEARCH Abstracts of VI International Scientific and Practical Conference Munich, Germany 17-19 January -2021.- С.102-105.

29. Абдиджалилова З.Х., Юнусова Х.М. «К вопросу разработки теста растворения таблеток «Амброксол»» // Материалы V Международной научно-практической конференции «Ліки –людині.Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» 2021.-С.169.

30. Абдиджалилова З.Х., Юнусова Х.М. «Изучение фармакологических свойств рекомендуемых таблеток «Амброксол» экспериментах in vivo»// Материалы V Международной научно-практической конференции «Ліки – людині.Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» 2021.-С.170.

Автореферат «Фармацевтика» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб,  
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.  
Рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи: 4. Адади 100. Буюртма № 75/21.

Гувоҳнома № 851684.  
«Тірографф» МЧЖ босмаҳонасида чоп этилган.  
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.