

**FARMATSEVTIKA TARMOG‘INI RIVOJLANTIRISH
AGENTLIGI**

**TOSHKENT VAKSINA VA ZARDOBLAR
ILMIY-TADQIQOT INSTITUTI**

FARMATSIYA, IMMUNITET VA VAKSINA

Jurnalga 2021-yilda asos solindi

Yilda 4 marta chiqadi

ФАРМАЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ВАКЦИНА

Основан в 2021 г.

Выходит 4 раза в год

PHARMACY, IMMUNITY AND VACCINE

Founded in 2021 year

Published 4 times a year

№ 3. 2022 _____

TOSHKENT 2022

Таъсисчи: ТОШКЕНТ ВАКЦИНА ВА ЗАРДОБЛАР ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ

e-mail: vak.immun@mail.ru

Тахририят ҳайъати:

Бош муҳаррир – профессор Х.М. КАМИЛОВ

ф.ф.н. А.А.АШУРОВ (бош муҳаррир муовини), проф. С.Д.АМИНОВ, проф. Н.Г.ГУЛЯМОВ, проф. Қ.ДАВРОНОВ, б.ф.д. А.А.ИБРАГИМОВ, к.ф.н. Ў.Қ.ИНОГАМОВ, проф. Х.М.КОМИЛОВ, проф. К.С.МАХМУДЖАНОВА, т.ф.д. М.А.НАДЖМИДДИНОВА, проф. Қ.Т.НОРМУРОДОВА, проф. Н.К.ОЛИМОВ, б.ф.н., доц. М.Э.САТТАРОВ (масъул котиб), проф. Ш.Ш.САЪДУЛЛАЕВ, акад. Т.С.СОАТОВ, т.ф.д. А.А.СУЯРОВ, ф.ф.н. Г.А.СУЛТОНОВА, проф. Ф.М.ТУРСУНХОДЖАЕВА, б.ф.н. Б.Р.УМАРОВ, ф.ф.н., доц. М.Ш.ФОЗИЛЖОНОВА, ф.ф.д. И.Ш.ШАРИПОВА, проф. Н.Б.ЭГАМБЕРДИЕВ, проф. Э.Х.ЭШБОЕВ, проф. Х.Д.ҚАМБАРОВ.

Тахрир кенгаши:

С.Х.КАРИЕВ (ФТРА директори), проф. И.И.БАРАНОВА (Украина), проф. У.М.ДАТХАЕВ (Қозоғистон), проф. П.Е.ИГНАТОВ, акад. С.И.ИСКАНДАРОВ, проф. М.М.МАДАЗИМОВ, Н.С.ОТАБЕКОВ, проф. Ж.А.РИЗАЕВ, т.ф.д. К.С.РИЗАЕВ, проф. З.Б.САКИПОВА (Қозоғистон), акад. А.С.ТУРАЕВ, проф. Ш.Ж.ТЕШАЕВ, проф. М.П.ЮНУСОВ.

“ФАРМАЦИЯ, ИММУНИТЕТ ВА ВАКЦИНА” илмий-амалий журнали Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация Комиссияси томонидан рецензияланадиган илмий журналлар (нашрлар) руйхатига киритилган.

*Барча муаллифлик ҳуқуқлари ҳимояланган.

*Барча маълумотлар тахририят ёзма рухсатисиз чоп этилмайди.

УДК: 615.015.577.164

Туреева Галия Матназаровна

*Ф.ф.н., Дори турлари технологияси кафедраси доценти,
Ташкент фармацевтика институти, Ташкент ш.*

Кодирова Хосият Шавкат кизи

*Дори турлари технологияси кафедраси ассистенти,
Ташкент фармацевтика институти, Ташкент ш.*

**ТАРКИБИДА МЕТРОНИДАЗОЛ ВА ДАЛАЧОЙ МОЙИ
САҚЛОВЧИ СТОМАТОЛОГИК ПОЛИМЕР ПАРДАЛАРНИНГ
МУЪТАДИЛ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА
СИФАТИНИ БАҲОЛАШ**

Аннотация. Метронидазол ва далачой мойли экстракти таркибли мажмуавий стоматологик полимер пардаларнинг муътадил технологик вариантини танлаш мақсадида бир неча вариантлар ўрганиб чиқилди. Таклиф этилган муътадил таркиб ва технология бўйича шакллантирилган полимер пардалардаги фаол моддаларнинг миқдорий таҳлили қилинди. Олинган мажмуавий полимер пардаларнинг биосамарадорлиги *in vitro* усулида ўрганилди.

Калит сўзлар: метронидазол, далачой мойи, стоматологик пардалар, технологик вариант, биосамарадорлик, миқдорий таҳлил.

КИРИШ. Ўзбекистон Республикаси Президентининг “Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чоратадбирлари тўғрисида”ги фармонида импорт ўрнини босадиган маҳаллий дори-дармон воситаларни ишлаб чиқариш ва республика аҳоли эҳтиёжини максимал даражада қоплаш масаласининг долзарблиги кўрсатиб ўтилган.

Стоматология амалиётида фойдаланиш учун мўлжалланган маҳаллий дори воситаларини ассортиментини кенгайтириш республикамиз учун дол-зарб масаладир, чунки ҳозирда стоматологик дори воситалари асосан МДХ ва хорижий давлатлардан импорт қилинганлиги кўрсатилди [1].

Стоматологик касалликларни даволашда полимер пардалар шаклида фаол моддаларни қўллаш уларнинг таъсирини узайтирилганлиги, салбий таъсири камайтирилганлиги ва терапиянинг самарадорлигини ошганлиги

ҳақида маълумотлар келтирилган [2, 3, 4, 5]. Ҳозирда Россия Федерациясида рўйхатдан ўтган ва ишлаб чиқариш бўйича 12 та патентга эга “Диплен-Дента” стоматологик пардалари «Норд-Ост» компанияси томонидан ишлаб чиқарилади ва кенг қўлланилиб келинмоқда [6, 12]. Стоматологик пардаларда фақат синтетик моддалар эмас, балки экстракцион препаратлар ҳам ишлатилиши терапия самарадорлигини оширишга имкон бериши кўрсатилган [3, 4, 7, 8].

Стоматология амалиётида кенг қўлланиладиган доривор компонентлар қаторидан метронидазол ва далачой ўсимлигининг ажратмалари ўрин олган. Далачой препаратлари биологик фаол моддалар (флавоноидлар, ошловчи моддалар, эфир мойлари, В гуруҳдаги витаминлар, аскорбин кислотаси, каротин) билан бой бўлганлиги сабабли стоматологияда стоматитни, гингивитни, оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватларини яллиғланишларини даволашда, тўқималарни регенерациясини тезлатувчи воситаси сифатида кенг қўлланилади. Далачойнинг мойли экстракти оғиз шиллиқ қаватининг яллиғланиш касалликларини даволаш учун ишлатилади: гингивит, стоматит, глоссит, периодонтал касаллик [9, 10].

Метронидазол стоматологияда кенг қўлланиладиган доривор моддалардан биридир ва терапевтик таъсирининг кенг доирасига эга эканлиги тасдиқланган [9, 11].

Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда, мажмуавий, таркибида далачой мойли экстракти ва метронидазол сақловчи мажмуавий стоматологик пардаларнинг технологиясини ишлаб чиқиш долзарб ҳисобланди. Дастлаб ўтказилган тадқиқотларда ушбу мажмуавий далачой мойини ва метронидазол таркибли стоматологик полимер пардаларда фаол компонентларнинг мўътадил концентрацияси асосланди ва полимер массанинг мўътадил таркиби ишлаб чиқилди [12].

УСУЛЛАР. Далачой мойи ва метронидазол сақловчи стоматологик полимер пардаларни ҳосил қилиш учун полимер массанинг қуйидаги мўътадил таркиби таклиф этилди: Далачой мойи-2,0; Метронидазол-0,08; NaКМЦ-2,0; Глицерин-2,0;. Тозаланган сув 100,0 г гача [12]. Тадқиқотларда ХК “Natek“ (Ўзбекистан) томонидан ишлаб чиқарилган ва Ts17435759-02:2015 жавоб берувчи далачой мойи, *European Pharmacopoeia 8th Edition* -01/2008:0675 талабларига жавоб берувчи метронидазол, ҳамда *European Pharmacopoeia 3rd Edition*-1997. P.1146 талабига жавоб берувчи Na-КМЦ қўлланилди. Мазкур тадқиқотлар

мақсадини ушбу стоматологик пардаларнинг мўътадил технологик вариантини ишлаб чиқиш, уларнинг тар-кибидаги таъсир этувчи моддаларнинг миқдорий таҳлилини ўтказиш ва пардаларнинг биосамарадорлигини ўрганиш ташкил этди. Бунинг учун полимер массаларни олиш ва пардаларни шакллантиришнинг 3 та технологик вариантлари ўрганилди. Мўътадил технологик вариантга кўра шаклланган фитопардаларнинг, МХда ва адабиётларда келтирилган усуллар бўйича, физик-механик кўрсаткичларини баҳолаш натижаларига асосланиб танланди [13, 14].

Фитопардалар таркибидаги биофаол моддаларнинг (флавоноидлар ва метронидазолнинг) миқдорий таҳлили ўтказишда спектрофотометрия ва ЮССХ усулларида қўлланилди. Таҳлил шароитлари чоп этилган [15].

Фитопардаларни биофармацевтик томонидан баҳолашда И.В.Алексеева томонидан ишлаб чиқилган усулдан фойдаланилди [16].

НАТИЖАЛАР. Юқорида келтирилган таркиб бўйича полимер массаларнинг 3-та технологик вариантларлари ўрганилди. Бунда ҳар бир вариант полимер массага компонентларни киритиш кетма-кетлиги билан фарқланган. Шакллантирилган фитопардаларнинг ўрганилган кўрсаткичлари ва олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган. Олинган натижаларига кўра барча технологик вариантлар бўйича олинган фитопардаларнинг рН кўрсаткичларида сезиларли фарқ кузатилмади. Эриш вақти ва ташқи кўриниши кўра 3-вариант бўйича олинган фитопардалар энг яхши натижаларни намоён этди. 2 ва 1 – вариантлар бўйича олинган фитопардалар юзасида айрим ҳаво пуфакчалари мавжуд эканлиги аниқланди. Ундан ташқари, 2-технологик вариант бўйича олинган фитопардаларнинг қолипдан кўчиши осон бўлмади.

1-жадвал

Турли вариантлар бўйича олинган далачой мойи ва метронидазол сақловчи фитопардалар кўрсаткичлари

Вариантлар	Ташқи кўриниши	Қолипдан кўчиши	Эриш вақти, дақ.	рН
1	Оч сариқ рангли, тиниқ, эластик парда, юзасида ҳаво пуфакчалари мавжуд	Қолипдан осон кўчди	25	6,7
2	Оч сариқ рангли, тиниқ, эластик парда, юзасида ҳаво пуфакчалари мавжуд	Қолипдан қийин кўчди	22	6,8

3	Оч сариқ рангли, тиниқ, эластик парда, механик заррачалари ва ҳаво пуфакчалари йўқ	Қолипдан осон кўчди	15	6,7
---	--	---------------------	----	-----

Шунга асосланиб, 3-вариант мўътадил деб танланди ва унинг технологик тасвири 1-расмда келтирилган.

Фитопардалар таркибидаги биофаол моддаларнинг миқдорий таҳлили ишлаб чиқилган методика бўйича юқори самарали суюқлик хроматография усулида ўтказилди [15]. Фитопардалар таркибидаги метронидазол миқдори (мг/г) қуйидаги тенглама бўйича ҳисобланди:

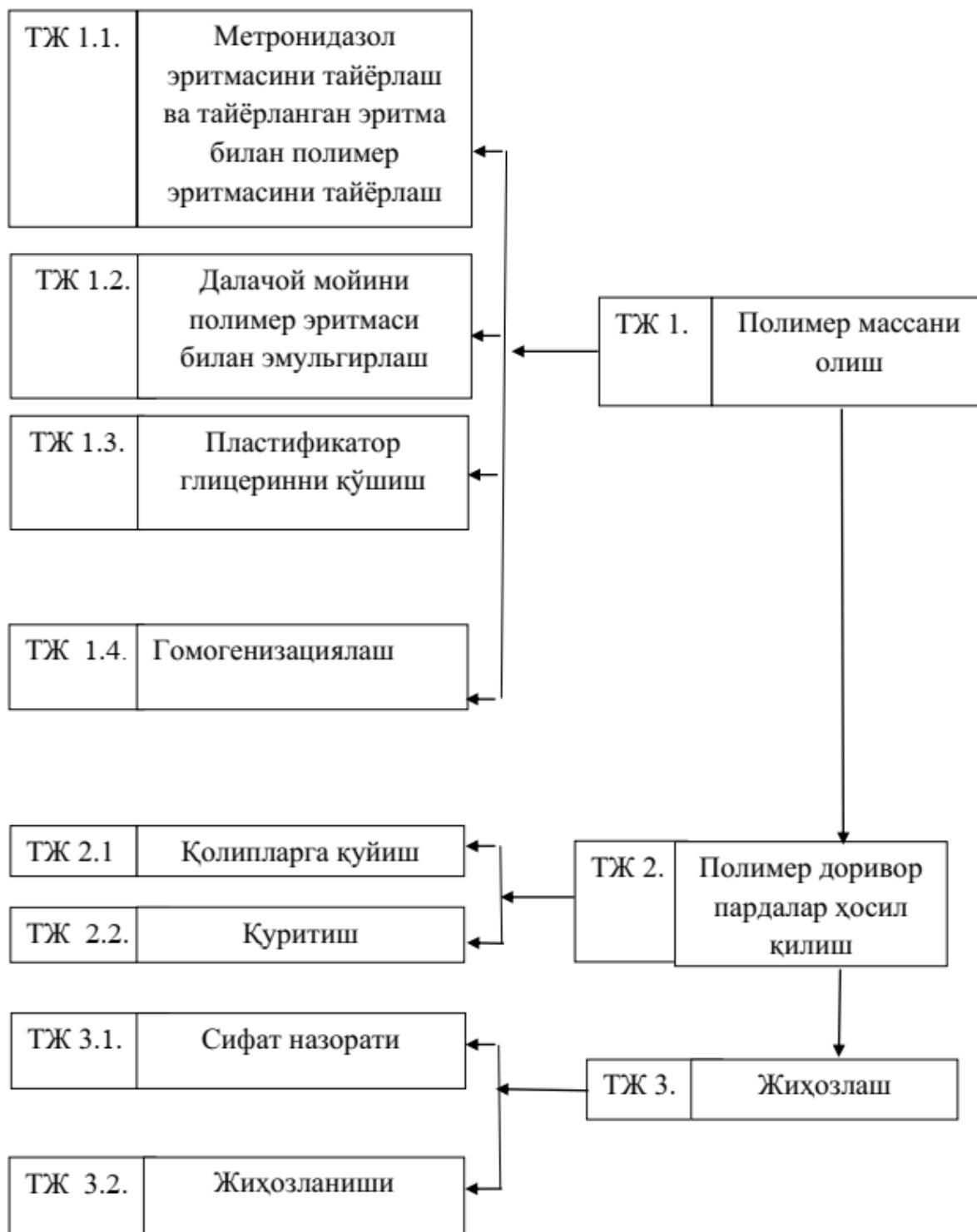
$$x = \frac{D * a_0 * 50 * 1 * 50 * 1 * 1000}{D_0 * a_1 * 50 * 1 * 50 * 10}$$

бунда:

D – текширилувчи эритманинг майдони;

D₀ – стандарт намунасининг майдони;

a₀ – стандарт намуна массаси, г.



1-расм. 3- технологик вариант бўйича метронидазол ва далачой мойи сақловчи фитопардаларни олинишнинг технологик тасвири

a_1 – текширилувчи намуна

Таҳлил натижалари 2- жадвалда келтирилган

Фитопардалар таркибидаги рутин флавоноидларнинг (мг/г) миқдори куйидаги тенглама бўйича ҳисобланди:

$$\frac{a_1}{50}$$

$$x = \frac{D * a_0 * 50 * 25 * 1000}{D_0 * a_1 * 25 * 25 * 100}$$

бунда:

D – текширилувчи эритманинг майдони;

D_0 – стандарт намунасининг майдони;

a_0 – стандарт намуна массаси, g;

a_1 – текширилувчи намуна

Таҳлил натижалари 2- жадвалда келтирилган.

2-жадвал

**Фитопардалар таркибидаги метронидазолни ва флавоноидларни
микдорий таҳлил натижалари**

№, n=5	Фитопардалардаги метронидазол микдори, мг/г	Метрологик тавсиф	
1	15,1335	$X_{\text{ўрт}} = 15,1220;$ $S^2 = 0,0302;$ $S = 0,1739;$ $S_x = 0,0294;$ $P = 95%;$	$t(P,f) = 2,78;$ $\Delta X = 0,0817;$ $\Delta X_{\text{ўрт}} = 0,0365;$ $E = 0,540%;$ $\bar{E} = 2,415%$
2	15,1612		
3	15,1024		
4	15,0954		
5	15,1179		
№, n=5	Фитопардалардаги флавоноидлар микдори, мг/г	Метрологик тавсиф	
1	16,1833	$X_{\text{ўрт}} = 16,5073;$ $S^2 = 0,3756;$ $S = 0,6128;$ $S_x = 0,4186;$ $P = 95%;$	$t(P,f) = 2,78;$ $\Delta X = 1,1637;$ $\Delta X_{\text{ўрт}} = 0,5204;$ $E = 7,049%;$ $\bar{E} = 3,152%$
2	17,0763		
3	16,1401		
4	16,6898		
5	16,4474		

Фитопардаларнинг биофармацевтик томонидан баҳолашда И.В.Алексеева томонидан ишлаб чиқилган усулдан фойдаланилди [16]. Бунда фитопардалардан метронидазолни ва флавоноидларни (рутинга нисбатан) ажралиб чиқиш кинетикасига бўйича уларга баҳо берилди. Диализ муҳити сифатида 50 мл тозаланган сувдан фойдаланилди ва уни ҳарорати термостат ёрдамида 37°C таъминланиб турилди. Диализатдан намуналар 5 мл ҳажмда ҳар 30 дақиқада 3 соат давомида олинди. Намуналардаги метронидазолнинг ва флавоноидларнинг микдори спектрофотометрик усулда аниқланди. Таҷриба натижалар 3-жадвалда келтирилган.

МУҲОКАМА. Метронидазол ва далачай мойини ва сақловчи фитопардалар тайёрлашнинг турли технологик вариантлари ўрганилди ва улардан мўътадил технологик жараёни танлаб олинди.

Мўътадил таркиб ва технология бўйича олинган фитопардалар таркибидаги биологик фаол моддаларнинг миқдорий таҳлили ўтказилди. Олинган натижаларга статистик ишлов берилди. Таклиф этилган усул метрологик тавсифи бўйича талабга жавоб беради.

Таклиф этилган фитопардалардаги фаол моддаларнинг биосамарадорлиги *in vitro* усулида ажралиб чиқиш кинетикаси бўйича ўрганилди. Олинган натижаларга кўра фитопардалардан фаол моддаларни ажралиб чиқиши 3 соатдан ортиқ кузатилди. Бунда метронидазолнинг максимал ажралиб чиқиши 90 дақиқада, флавоноидларники эса – 120 дақиқада кузатилди.

3-жадвал

Фитопардалар таркибидаги метронидазолни ва флавоноидларни фитопардалардан ажралиб чиқиш кинетикаси

Экспозиция вақти, дақ.	Диализ муҳитига ажралиб чиққан фаол моддалар, %	
	Метронидазол	Флавоноидлар (рутин)
30	31,2	26,5
60	55,7	41,3
90	60,2	46,4
120	48,3	52,3
150	39,5	49,2
180	27,9	32,1

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.

1. Гаипова Н.Н., Кариева Ё.С. Тенденции развития фармацевтического рынка стоматологических препаратов республики Узбекистан// Фармацевтический журн. -2018. -№3. – С. 22-26.

2. Аверьянов С.В., Хайрзаманова К.А., Исхаков И.Р., Исаева А.И. Применение стоматологических пленок при заболеваниях слизистой полости рта // Успехи современной науки. - 2017. - №5. – С. 99-104.

3. Жезняковская Л.Ф., Долинина Д.Г., Оконенко Л.Б. Стоматологические пленки на основе растительных экстрактов // Фармация. – Москва. – 2012. - №7. – С. 35-37.

4. Исаева А.И., Гараева К.Л., Бонвеч А.А., Ишмакова З.Р. Стоматологические фитопленки для лечения воспалительных заболеваний

пародонта и слизистой оболочки полости рта // Патент RU №217.015. – С. 561, опубликовано 25.08.2017.

5. Сампиев А.М., Никифорова Е.Б., Соповская А.В. Современное состояние исследований в области создания стоматологических пленок // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. - №3. – С. 293-297.

6. Патент РФ № 2245710. «Способ профилактики кариеса» полимерная стоматологическая пленка «Диплен Ф». Патентообладатель АОЗТ «Норд-Ост» (Россия), 15.10.2002 г.

7. Алексеева И.В., Соловьева К.Л., Веселкова Т.А. Разработка состава, технологии и оценка качества фитопленок на основе сухих растительных экстрактов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №. 5. – С. 355-356.

8. Karieva E.S., Gaipova N.N., Nuridullaeva K.N. Study of the amino acid and elemental composition of the complex dry extract phytoinflam // Khimiya Rastitelnogo Syrya. - 2021. - Vol. 4. – pp. 217-223.

9. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, - 2012. 1216 с.

10. <https://alltravnik.ru/travy/maslo-zveroboya>

11. <https://adentika.ru/preparaty/metronidazol-v-stomatologii.html>

12. Туреева Г.М., Кодирова Х.Ш. Разработка оптимального состава стоматологических лекарственных плёнок комплексного действия, содержащих масло зверобоя и метронидазол // Фармацевтика журналы. - 2020. - №.3. 68-72 б.

13. Государственная Фармакопея РФ. – 14 изд., М.: 2018. ОФС. 1.4.1. 0035.18. – Плёнки. 3262с. Электронный ресурс: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>.

14. Лосенкова С.О., Крикова А.В. Лекарственные плёнки // Учебно-методическое пособие. Смоленск, - 2007. 46 с.

15. Туреева Г.М., Кодирова Х.Ш. Оценка качества стоматологических лекарственных плёнок комплексного действия, содержащих масло зверобоя и метронидазола. Материалы междунауч. конф. «Современная фармация: новые подходы в образовании и актуальные исследования». – Казахстан, Нурсултан, - 2021. – С. 121-123.

16. Алексеева И.В., Рюмина Т.Е., Панцуркин В.И., Одегова Т.Ф. Биофармацевтические исследования биорастворимых лекарственных

пленок с анилокаином // Хим. фарм. журн. – Москва, - 2007. - №9. – С. 49-52.

DEVELOPMENT OF OPTIMAL TECHNOLOGY AND QUALITY ASSESSMENT OF DENTAL POLYMER FILMS CONTAINING METRONIDAZOLE AND ST. JOHN'S WORT OIL

Summary. In order to select the optimal technological option for complex dental polymer films containing metronidazole and St. John's wort oil extract, several technological options were studied. Methods of quantitative analysis of active substances of polymer films formed according to the proposed optimal composition and technology are proposed. The bioavailability of the obtained complex polymer films was studied by the *in vitro* method.

Key words: metronidazole, St. John's wort oil, dental films, technological variant, bioavailability, quantitative analysis.

РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРНЫХ ПЛЁНОК, СОДЕРЖАЩИХ МЕТРОНИДАЗОЛ И МАСЛО ЗВЕРОБОЯ

Аннотация. Изучены несколько технологических вариантов получения стоматологических полимерных плёнок комплексного действия, содержащих метронидазол и масляный экстракт зверобоя. Проведен количественный анализ активных веществ в полимерных плёнках, сформированных по предложенной оптимальной технологии. Изучена биодоступность полученных полимерных плёнок методом *in vitro*.

Ключевые слова: метронидазол, масло зверобоя, стоматологические плёнки, технологический вариант, биодоступность, количественный анализ.