



“ДИАБДЕРМ” СИРТКИ ЭРИТМА (СПРЕЙ) ТАРКИБИ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

¹Файзуллаева Нодира Султановна,

²Хусенова Шахноза Шухратовна

Тошкент фармацевтика институти

*e-mail: shxusenova@gmail.com

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.7812933>

ARTICLE INFO

Received: 31th March 2023

Accepted: 09th April 2023

Online: 10th April 2023

KEY WORDS

Диабдерм спрей, математик моделлаштириш, 3x3 лотин квадратлари, таркибни оптималлаштириш, сифат кўрсаткичлар.

ABSTRACT

Қандли диабетдаги оёқ яраси қийин кечадиган касаллик ҳисобланиб яранинг камида тўртдан бири даволанмасдан 28% ҳолатда ампутацияга олиб келиши мумкин. Ушбу касаллик терининг патологик ўзгаришлари билан кечади. Келтирилганларни ҳисобга олиб, бугунги кунда маҳаллий хом ашёлар асосида кам заҳарли модда алмашинувни тубдан яхшиловчи ва яллиғланишга қарши таъсирга эга даволовчи “Диабдерм” спрей технологияси ишлаб чиқилди ва унинг сифатини баҳолаш амалга оширилди.

Қандли диабетнинг асоратлари беморларда касалликнинг бошланишидан бошлаб 7-10 йил ўтгач ривожланиб боради ва 85% ҳолларда турли оёқ яралари билан ифодаланади. Бугунги кунга қадар Ўзбекистон Республикасида қандли диабетнинг асоратлари билан боғлиқ маълум муаммолар мавжуд (270 мингдан ортиқ бемор диспансерда ҳисобга олинган). Қандли диабетнинг тери асоратларини олдини олиш ва даволаш учун ангиопротекторлар бугунги кунда муваффақиятли қўлланилмоқда, шунингдек, яраларни ювиш учун даволовчи хусусиятларга эга бўлган ўсимлик препаратлари сиртга қўлланилмоқда. Бироқ, бугунги кунда ушбу дорилар орасида кенг спектрли терапевтик ва профилактик таъсирга эга бўлган дори мавжуд эмас. Шунинг учун, бугунги кунда маҳаллий хом ашёлар асосида кам заҳарли модда алмашинувни тубдан яхшиловчи ва яллиғланишга қарши таъсирга эга даволовчи “Диабдерм” спрей таркиби, технологиясини ишлаб чиқиш ва сифатини баҳолаш долзарб вазифа ҳисобланади [1].

Изданишлар мақсади. “Диабдерм” суюқ экстракти асосида олинган диабетик оёқ касаллигини сиртдан даволовчи “Диабдерм” спрей таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш.

Тажриба қисми

Материаллар ва текшириш усуллари. “Диабдерм” эритмасини таркибини тузиш борасида олиб борилган изланишларнинг дастлабки босқичида эритма таркибига кирувчи дори ва ёрдамчи моддаларни бир-бирига мос келишини ўрганиш



учун 9 та турли модел таркиблар тузилиб, улар асептик шароитда тайёрланди ва сифат кўрсаткичлари баҳолангандан кегин пуркагичли спрей идишларига қадоқланди.

“Диабдерм” спрей эритмасининг таркиби ва технологиясини оптималлаштириш учун 3x3 лотин квадратларига асосланган кўп факторли режалардан фойдаланилди. Бундай режалар тажрибалар сонини камайтиради, вақтни ва маблағларни тежайди, ушбу сабабли тажрибаларни амалда ўтказишда муҳим аҳамиятга ега [4].

Натижа ва муҳокамалар:

“Диабдерм” спрей эритмаси таркибига кирувчи дори ва ёрдамчи моддаларни бирига мос келишини ўрганиш учун тузилган модел таркиблар 40°C ҳароратдаги термостатга қўйилиб 138 кунга қолдирилди. Бунда ҳар 23 суткада (бу 6 ой хона ҳароратида сақланишга тўғри келади) уларнинг сифат кўрсаткичлари ўрганиб борилди. Шунингдек, 9 та турли таркиблар бўйича тайёрланган модел спрей эритмалари хона ҳароратида 6 ой мобайнида эритмалар турли материаллардан тайёрланган идишларда сақланди ва уларнинг ташқи кўриниши, рН кўрсаткичи, эритма таркибидаги моддаларнинг миқдори ҳамда қадоқ идишдан тўлиқ эвакуацияланиши (%) каби кўрсаткичлар кузатиб борилди. Кузатиш вақти мобайнида тузилган модел эритмаларда сезиларли ўзгаришлар кузатилмади: эритмаларнинг рН кўрсаткичи 4,0-8,0; эритма таркибидаги дори модда (борат кислотаси) миқдори $1 \pm 0,34\%$ ҳамда эритмани спрей жиҳозидан эвакуация қилиниши 70-98% оралиғида кузатилди. Кейинги тажрибаларда модел эритмалардан мақсадга мувофиқлигини танлаб олиш учун математик моделлаштириш тажрибалари амалга оширилди.

“Диабдерм” спрей эритмасининг таркиби ва технологиясини оптималлаштириш учун тажрибани математик режалаштириш усули – 3x3 лотин квадратидан фойдаланилди ва бу ерда ҳар бир ўрганилган омил такрорий кузатувларсиз уч ўзгариш даражасида ўрганилган. Лотин квадрат 3x3 - бу уч хил каноник шаклдан иборат квадрат жадвал бўлиб, бу ерда квадратларнинг умумий сони 3 га тенг $(3-1) = 12$ [5].

Такрорланмайдиган уч омиллик тажрибалар учун математик модель қўй идаги тенгама билан ифодаланади:

$$Y_{ij} = \mu + A_i + B_j + C_k + E_{ijk} \quad (2.2)$$

Бу ерда μ - умумий эффект;

A_i – А омилнинг эффекти;

B_j – В омилнинг эффекти;

C_k – С омилнинг эффекти;

E_{ijk} - тасодикий хато.

«Диабдерм» спрей эритмасининг оптимал таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишдаги жараёни бир қатор ўзгарувчан омилларни ҳисобга олишни талаб қилади, масалан: эритувчи тури (А омил), стабилизатор тури (В омил), сирт фаол моддаларнинг тури (С омил). Ушбу омилларнинг ҳар бири мураккаб таркибдаги препаратнинг технологик хусусиятлари ва сифат кўрсаткичларига у ёки бу даражада таъсир қилади (1-жадвал).

1-жадвал

"Диабдерм" спрей эритмаси сифатига таъсир қилувчи ўзгарувчан омилларнинг хусусиятлари



Дара- жалар	Омиллар		
	Эритувчининг тури (A)	Стабилизатор тури (B)	Сирт фаол модда тури (C)
1	Тозаланган сув (a ₁)	Бензой кислотаси (b ₁)	Олеин кислотаси 1% (c ₁)
2	Глицерин (a ₂)	Сорбин кислотаси (b ₂)	Эмульгатор BTMS 3% (c ₂)
3	Димексид (a ₃)	Калий сорбат ва натрий бензоат (1:2), (b ₃)	Сирт фаол моддал қўшилмаган таркиб (c ₃)

Ушбу омилларнинг аҳамиятини текшириш учун режалаштириш матрицасида назарда тутилган шароитларда экспериментал режага мувофиқ 9 та тажриба ўтказилди.

Оптималлаштириш мезонлари сифатида қуйидаги омиллар танланди: эритманинг рН кўрсаткичи, Y₁; борат кислотасининг миқдори, (г), Y₂; эритмани спрей жиҳозидан эвакуация қилиниши (%), Y₃ [6].

«Диабдерм» спрей эритмасининг таркиби ва технологиясини оптималлаштириш бўйича режалаштириш матрицаси ва тадқиқотлар натижалари 2-жадвалда келтирилган. 2-жадвалда учта омил ҳам учта даражада фарқ қилади.

2-жадвал.

"Диабдерм" спрей эритмаси технологиясини оптималлаштириш бўйича тажрибаларни режалаштириш матрицаси ва тадқиқот натижалари

Тажри- ба рақа- ми	Омиллар			Оптималлаштириш мезонлари			L
	A	B	C	Эритманинг рН, Y ₁	Борат кисло- тасининг миқдори (г), Y ₂	эритмани спрей жиҳозидан эвакуация қилиниши (%), Y ₃	
1	a ₁	b ₁	c ₁	4,0	1,0003	97,3	6
2	a ₁	b ₂	c ₂	4,6	0,9809	95,4	6
3	a ₁	b ₃	c ₃	4,3	1,0000	98,5	9
4	a ₂	b ₁	c ₂	4,0	0,8900	73,8	2
5	a ₂	b ₂	c ₁	4,2	0,9899	76,7	3
6	a ₂	b ₃	c ₃	4,0	0,9899	92,6	4
7	a ₃	b ₁	c ₃	4,4	1,0001	90,4	3
8	a ₃	b ₂	c ₂	4,3	1,0002	90,2	4
9	a ₃	b ₃	c ₁	4,1	0,9888	75,6	5

Экспириментал маълумотларга дисперсия таҳлилидан ўтказилди, натижалари 3-жадвалда келтирилган. Дисперсиянинг бир ҳиллиги Фишер мезони бўйича баҳоланди.

3-жадвал.

"Диабдерм" спрей эритмасининг оптималлаштириш натижаларининг дисперсион таҳлили



Оптималлаштириш мезонлари	Дисперсия манбаи	Квадратлар суммаси	Эркинлик даражалар сони	Ўртача квадрат	F _{тажр.}	F _{жадв.}
Эритманинг рН кўрсаткичи	Омил А	159,70	2	73,840	159,50	19,2
	Омил В	159,71	2	79,855	159,48	19,2
	Омил С	159,63	2	79,815	159,53	19,2
	Қолдиқ	478,687	2	239,343	-	-
	Умумий сумма	0,350	8	-	-	-
Борат кислотасининг миқдори (%)	Омил А	8,5166	2	4,258	25,30	19,2
	Омил В	25,5277	2	12,764	16,79	19,2
	Омил С	25,5301	2	12,765	16,80	19,2
	Қолдиқ	59,1244	2	29,562	-	-
	Умумий сумма	0,4525	8	-	-	-
Эритмани спрей жиҳозидан эвакуация қилиниши (%)	Омил А	69844,43	2	34922,2	27,4·10 ⁷	19,2
	Омил В	69437,47	2	34718,7	27,4·10 ⁷	19,2
	Омил С	69610,26	2	39,90	27,4·10 ⁷	19,2
	Қолдиқ		2	27384,6·10 ⁵	-	-
	Умумий сумма	5476,72·10 ⁵	8	-	-	-

Олинган дисперсия қийматларини (3-жадвал) Фишер мезонининг жадвал қиймати билан солиштирганда, "Диабдерм" спрей эритмасининг рН қийматига А, В ва С омиллар натижалари жадвалда келтирилган натижаларга кўра катта эканлиги (F_{тажр.} > F_{жадв.}) ва бош омилларни мақсадга мувофиқлигини текширишга имкони йўқлигини кўрсатди; эритмадаги борат кислотасининг миқдорига (г) - А омилнинг таъсири борлиги, В ва С омилларда баҳоловчи таъсир эса жадвалдаги натижадан кичик эканлиги (F_{тажр.} < F_{жадв.}) бир чизиқли модел таҳлил учун яроқли бўлиб, бош омилларни мақсадга мувофиқлигини текширишга имкон борлигини кўрсатди; эритмани спрей жиҳозидан эвакуация қилинишига (%) А, В ва С омиллар натижалари жадвалда келтирилган натижаларга кўра кўп таъсир қилиши аниқланди (F_{тажр.} > F_{жадв.}).

Олинган натижалар спрей эритмасини олиш жараёнини мўътадиллаштириш мақсадида афзаллик турнир жадвали тузилди ва лидер (L) натижали тажрибалар танланди. Бунда афзал натижалар – "3", яхши ва қониқарли натижалар мос равишда "2" ва "1", салбий натижалар эса – "0" билан баҳоланди [3].

Ҳар бир омил даражаси учун афзалликлар ҳисобланиб, «Лидер» лар (L) аниқланди: a₁ > a₃ > a₂, b₃ > b₂ > b₁, c₃ > c₁ > c₂. Бунда энг мўътадил деб топилган экстракциялаш жараёнига таъсир этувчи барча омилларнинг даражалари ўрганилди ва энг катта очко тўплаган «Лидер» (L) аниқланди.



Ушбу натижалар бир чизиqli математик модел адекватлиги исботланса ва бошқа таъсир кўрсатувчи омиллар катта аҳамиятга эга бўлмаса ижобий деб топилиб, инobatга олинади [60]. Афзалликларни йиғиндиси 2.6-жадвалда келтирилган. Турнир жадвалнинг (2.5-жадвал, L) натижаларини ҳисобга олиб, энг мақсадга мувофиқ натижалар – 3-рақамли тажрибалар деб топилди

Олиб борилган изланишларда модел эритмаларнинг рН кўрсаткичи танланган таркибга қараб оптимал рН ни таъминлаши аниқланди ва улар меъерий хужжатлар талабига мос келди (рН 4,0-8,0), эритмалардаги борат кислотасининг миқдори бевосита эритувчи турига боғлиқлиги аниқланди [3].

Эритмани спрей жиҳозидан эвакуация қилинишига (%) эритувчи тури тури таъсир кўрсатди, бунда энг мақсадга мувофиқ эритувчи тозаланган сув эканлиги аниқланди, шунингдек стабилизатор тури деярли таъсири кам эканлиги кўрилди. Эритма таркибида сирт фаол моддаларни сақламаган эритмаларни меъерий хужжатлар талабига мос келган ҳолда (95%% кам эмас) эвакуация қилиниши осон ва тўлиқ кечиши исботланди.

Олиб борилган тажрибалар асосида қуйидаги (№3) таркибли эритма танлаб олинди.

"Диабдерм" сиртки эритма (спрей) таркиби:

"Диабдерм" суюқ экстракти 10,0

Борат кислотаси 1,0

Карбамид 10,0

Ментол 0,1

Этил спирти 96% 0,2

Лимон кислотаси 0,1

Натрий бензоат 0,2

Калий сорбат 0,1

Тозаланган сув 78,3

Умуми массаси 100,0

"Диабдерм" спрей технологияси (2.3-расм): компонентларни тарозида тортилади, хомашё майдаланади ва элакдан ўтказилади. Хомашё вибраторли элакдан майдалиги 200 мкм катталиқда эланади. Тешигининг диаметри 200 мкм виброэлакдан ўтмай қолган хомашё қайта майдаланиб, сўнг яна эланади. Бу жараён барча хомашё тешигининг диаметри 7 мм бўлган виброэлакдан ўтгунча давом эттирилади. Сўнг "Диабдерм" эритма (спрей) таркибига кирувчи ингредиентларни эрувчанлиги ва эритмадаги массасини ҳисобга олган ҳолда қуйидаги тартибда эритма тайёрланди:

Берилган тозаланган сувнинг ярми қиздирилади (70 ± 2 °C), сўнг унда борат кислота эритилади. Эритма совиғанидан сўнг филтрланади. Тозаланган сувнинг қолган қисмида сорбат калий (20°C ҳароратда, 13,8 г 100 мл сувда), лимон кислотаси (20°C ҳароратда, 59,4 г 100 мл сувда), натрий бензоат (20°C ҳароратда, 62,8 г 100 мл сувда), карбомид (20°C ҳароратда, 51,8 г 100 мл сувда) эригунича аралаштирилади, сўнг филтрланади.

"Диабдерм" эритмаси таркибида берилган 0,1 г ментол 0,2 мл 96% этил спиртида эритилади ва филтрланади. Ҳосил бўлган сувли эритмалар бирлаштирилиб, сўнг

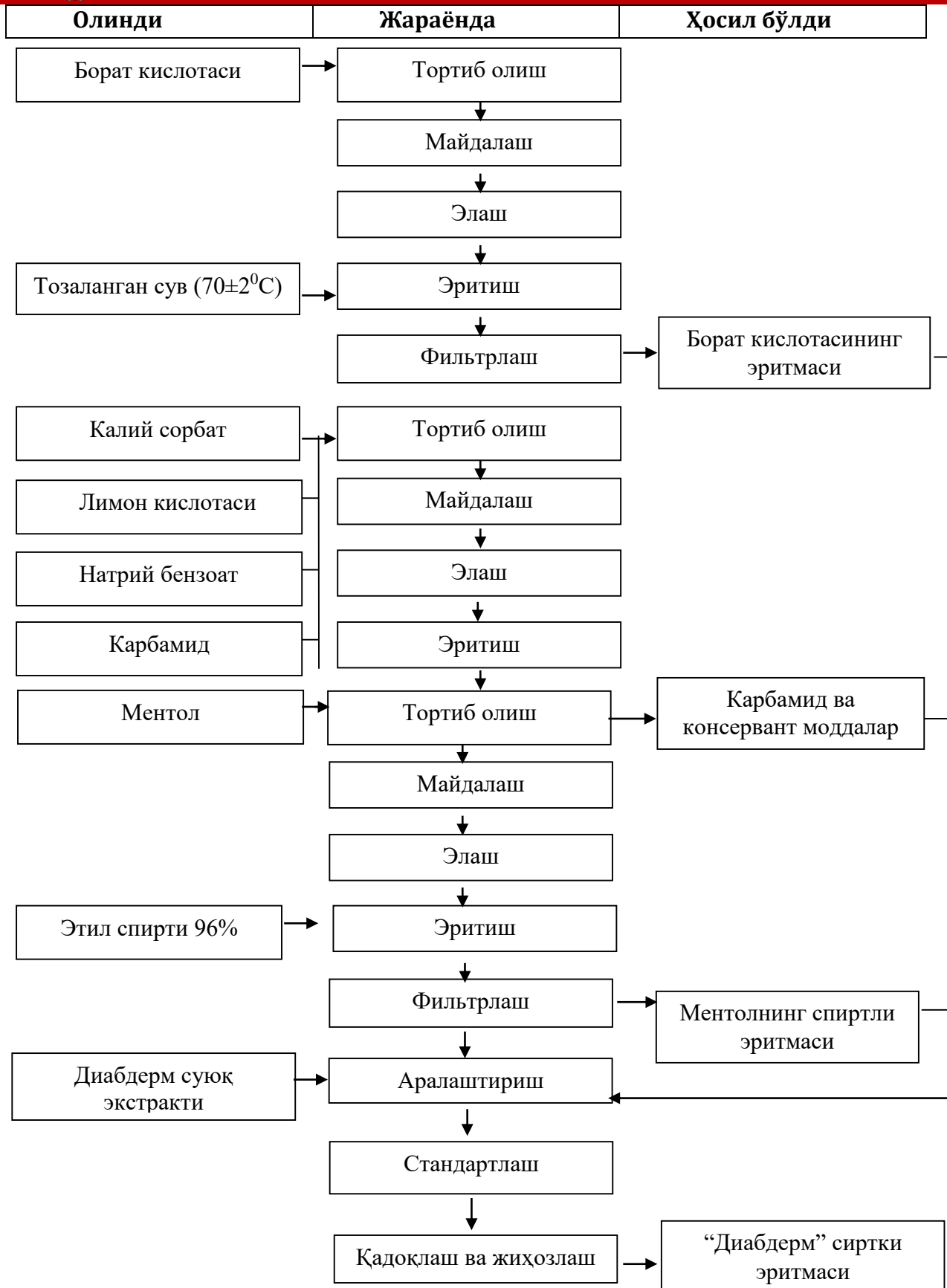


устига “Диабдерм” суюқ экстракти ва ментолни спиртдаги эритмаси қўшилади ва аралаштирилади [2, 4].

«Диабдерм» сиртга қўлланиладиган спрейнинг сифатини баҳолаш: Тадқиқотлар адабиётларда келтирилган усулларда амалга оширилди. “Диабдерм” спрей органолептик кўрсаткичлари Давлатларо ГОСТ 31679-2012, “Продукция косметическая жидкая, Общие технические условия” ва ГОСТ ISO 11036— 2017 “Органолептический анализ” талаби бўйича баҳоланди.

Диабдерм даволовчи спрей - ёт моддалар сақламайдиган тиниқ сариқ-жигарранг эритма. Ўзига хос таркибидаги компонент ҳидига эга.

- Этил спиртнинг концентрацияси, %: Бу кўрсаткич сувли-спиртли ажратмаларга тегишли ва унинг меъёрини аниқлаш қайнаш ҳарорати бўйича амалга оширилди.
- рН кўрсаткични аниқлаш потенциометрик усулда Ўзб.ДФ талаби бўйича амалга оширилди.
- *Оғир металлар миқдори: Барча турдаги экстрактлар оғир металларнинг таркибига қўйиладиган Ўзб.ДФ 1ж.1қ. талабларига мувофиқ амалга оширилади [6].*
- Қадоқ идиш ичидаги суюқликнинг массаси (ҳажми): Тажрибалар учта намунада спрей қадоқланган идишдан пуркаб чиқарилган эритманинг ўртача арифметик қиймати аниқланди.
- “Диабдерм” спрей таркибидаги флавоноидлар миқдорини аниқлаш: Эритманинг оптик зичлиги спектрофотометрда 408 нм тўлқин узунлигида девор қалинлиги 10 мм кюветада ўлчанди ва натижалар қуйидаги жадвалда келтирилди.
- Полисахаридларни миқдори: Гравиметрик усул полисахаридларни ажратиб олиш – чўктиришга ва ҳосил бўлган чўкманинг массасини аниқлашга асосланган. Полисахаридларни чўктириш учун 96% этанол, 20% кўрғошин ацетат эритмаси, темир хлорид (II) эритмаси, ацетон ишлатилди.



1-расм. “Диабдерм” сиртки эритмаси (спрей)нинг технолгик жараён тасвири
“Диабдерм” эритма (спрей)ни сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижалари



Ўрганилган кўрсаткич	Спрей эритмаси
Ташқи кўриниши	Таркибга кирувчи ингредиентларга хос ҳидга эга, қўшимча моддаларни сақламайдиган, тиниқ, оч-саригиш жигарранг бир фазали эритма
Этил спиртнинг концентрацияси, %	7,0±1,97
Оғир металллар миқдори, 0,01% дан кўп эмас	Қониқарли
Бир қадоқ идиш ичидаги суюқликнинг массаси, г	96,76±1,8
Флавоноидлар миқдори (рутин ҳисобига), %	0,17±0,32
Флавоноидлар миқдори (кверцетин ҳисобига), %	1,35±0,19
Полисахаридлар миқдори, %	1,76±0,25

Хулосалар:

“Диабдерм” эритма (спрей) сифат кўрсаткичлари адабиётларда келтирилган усуллар бўйича баҳоланди. Жумладан, “Диабдерм” спрей (эритма)нинг сифат кўрсаткичлари ўрганилди: эритма (спрей) таркибидаги этил спиртининг концентрацияси 6% дан кам бўлмасин деб белгиланди, флавоноидлар йиғиндисининг рутин ҳисобидаги миқдори 0,1% ва кверцетин ҳисобидан 1,35 % дан кам бўлмаслиги керак деб топилди. Спрей эритмаси таркибидаги полисахаридлар миқдори 1,0% дан кам бўлмаслиги керак деб топилди, спрей қадоқланган идишдан пуркаб чиқарилган эритманинг ўртача арифметик қиймати 96,76 аниқланди, оғир металллар миқдори эса Ўзб.ДФ талабларига мос келди.

References:

- Xusenova Sh.Sh., Fayzullaeva N.S. Yallig'lanishga qarshi Diabderm eritma (sprey) tarkibi va texnologiyasini ishlab chiqish // “Farmatsevtika sohasining bugungi holati: Muammolar va istiqbollar” mavzusidagi III xalqaro ilmiy- amaliy anjumani.-Toshkent 2022.-B.226-227
- Хусенова Ш.Ш. Технология жидкого экстракта «Диабдерм»/IX Международной научно- практической дистанционной конференция “Менеджмент и маркетинг в составе современной экономики, науки, образования, практики”.- Харьков, 2021.- С.840.
- Кинев М.Ю., Петров А.Ю., Дудорова О.А. [Фармацевтический рынок упаковки для аэрозолей и спреев: требования к ней, представленные в фармакопеех//Фармация.](#) - 2020. - Т. 69. - № 5. - С. 12-17.
- Крахмалёв И.С. Разработка состава, технологии и норм качества спрея противовоспалительного действия: спец. 14.04.01 «Технология получения лекарств»: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. - Волгоград, 2013. - 23 с.
- Гирфанов И.Ф., Шикова Ю.В. Технология получения и стандартизация назального спрея с облепиховым маслом и тиосульфатом натрия//Сб. Материалов научно-



практической конференции студентов и молодых учёных “Инновации в медицине и фармации”.- 2016.- С. 767-771.

6. Изучение фармакологической активности спрея на основе густого экстракта корня солодки и листьев эвкалипта /З.Д.Хаджиева, И.С. Крахмалев, А.В.Сергиенко, М.В. Шемонаева // Фундаментальные исследования. - 2013. - №4 (ч. 5). - С. 1169 – 1171.