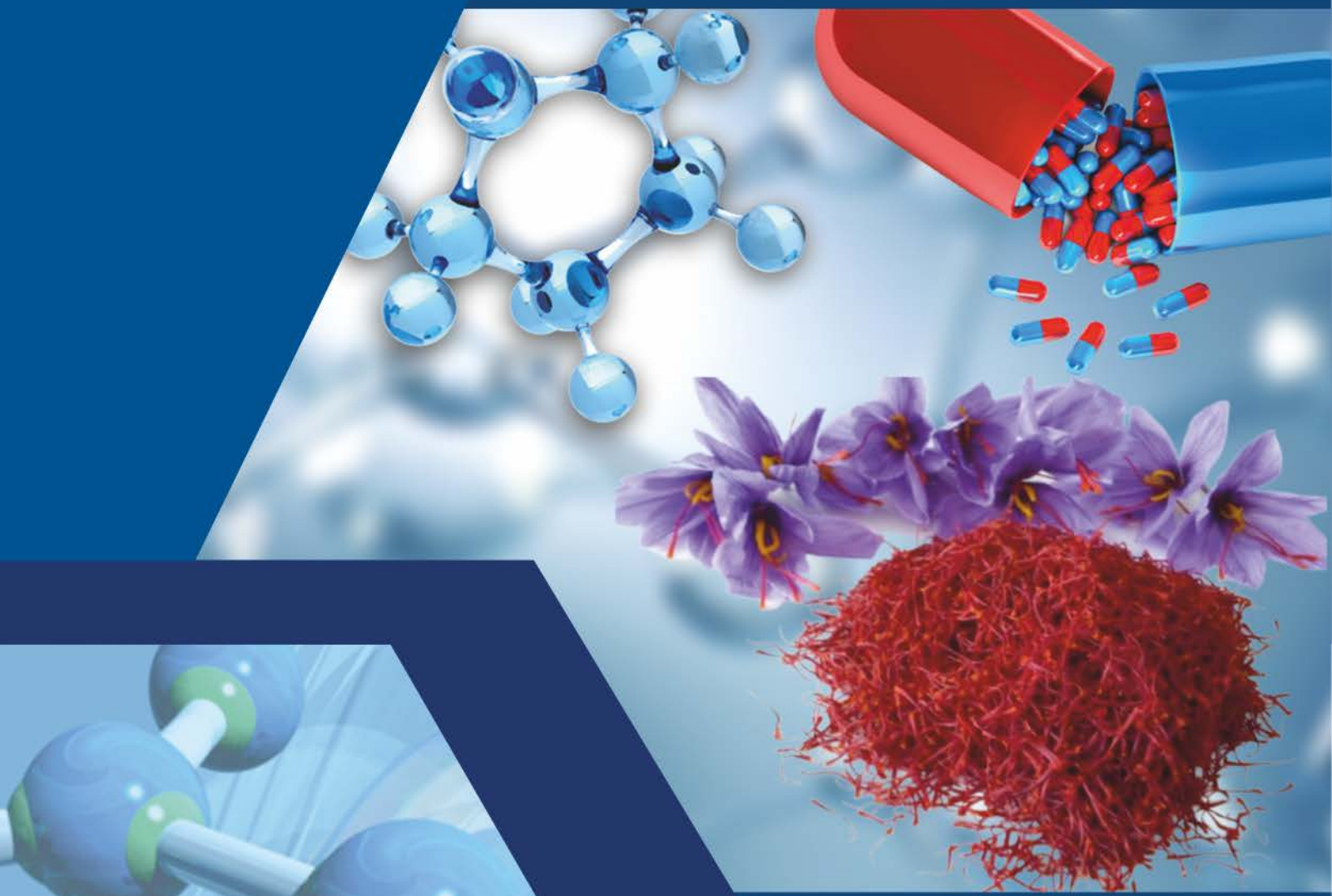
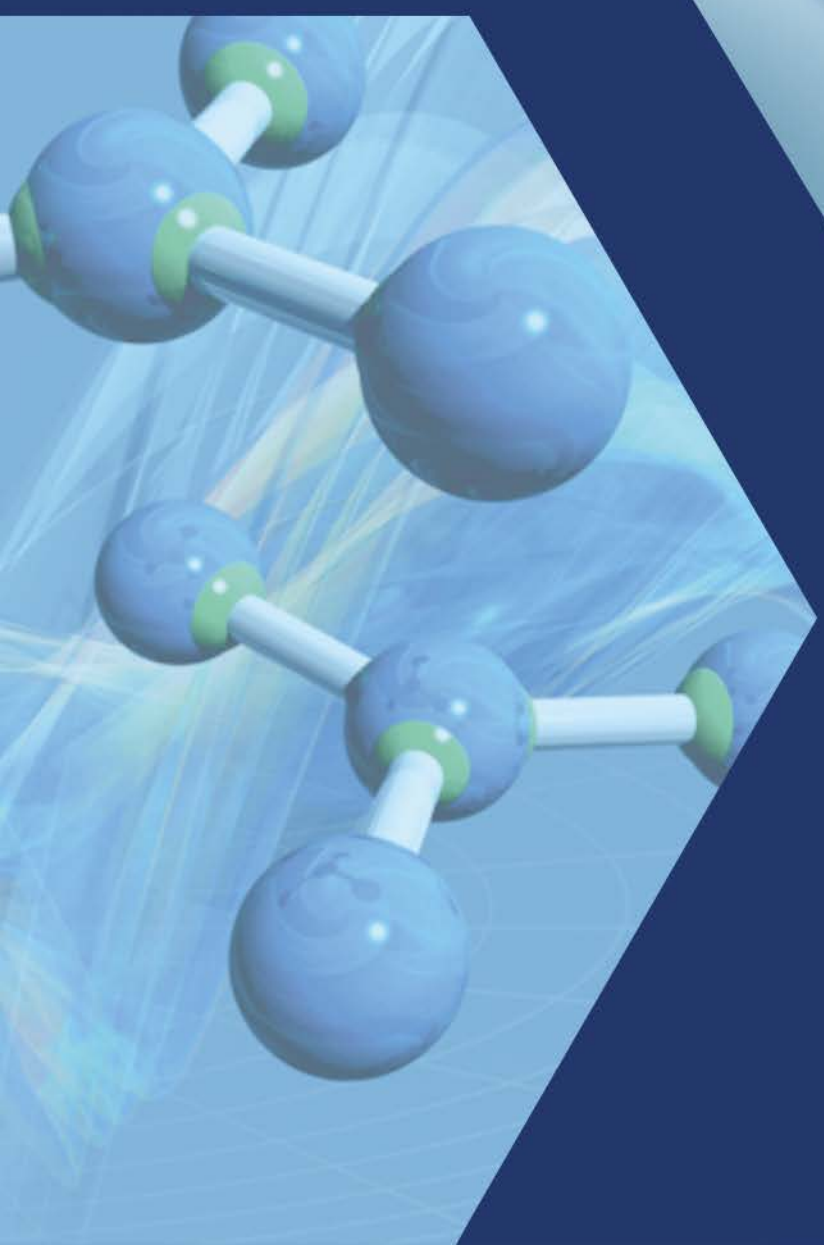
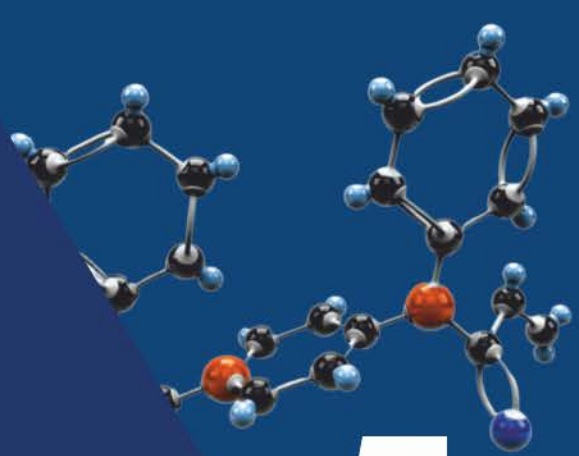
Farmatsiya







5

2026

FARMATSIYA

ISSN-C-31796

№ 5 / 2026

Tahrir hay'ati:

1. Tillayeva G.U. – bosh muharir, f.f.d., professor, Farmatsevtik ishlab chiqishni tashkil qilish va sifat menejmenti kefadrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

2. Bagdasarova I.S. – b.f.n., professor, Tibbiy-biologik fanlar kafedrasi, Farmatsevtika ta'lim va tadqiqot instituti.

3. Dusmatov A.F. – f.f.d., professor, Farmatsevtika ta'lim va tadqiqot instituti rektori.

4. Iskandarova L.M. – OOO "Navkar Group" laboratoriya mudiri, farm. fanlari nomzodi.

5. Jalilov F. S. – f.f.d., professor, Tibbiyot fakulteti, Farmatsevtik kimyo kafedrasi mudiri. Alfraganus universiteti.

6. Kariyeva Y.S. – f.f.d., professor, Dori turlari texnologiyasi kefadrasi mudiri, Toshkent farmatsevtika instituti.

7. Komilov X.M. – f.f.d., professor, Farmakognoziya kafedrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

8. Mavlyanova M.B. – f.f.n., dosent, Farmatsevtika ta'lim va tadqiqot institute.

9. Maksudova F.X. – (muharrir o'rinbosari) f.f.d., professor, Dori vositalarini sanoat texnologiyasi kafedrasi mudiri, Toshkent farmatsevtika instituti.

10. Mirakilova D.B. – A.Sultonov nomli O'zbekiston kimyo-farmatsevtika ilmiy-tadqiqot instituti (UzKFITI) ilmiy ishlar bo'yicha direktor o'rinbosari

11. Nazarova Z.A. – f.f.d., professor, Dori turlari texnologiyasi kefadrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

12. Nabiyev A.X. – t.f.n., yetakchi ilmiy xodim, Tajriba texnologiya laboratoriyasi, O'zR FA, Bioorganik kimyo instituti.

13. Xakimjanova Sh.O. (tehnik kotib) – Farmatsevtik ishlab chiqishni tashkil qilish va sifat menejmenti kefadrasi assistenti, Toshkent farmatsevtika instituti.

14. Olimov N.K. – f.f.d., professor, Farmakognoziya va dori vositalarini standartlash kafadrasi mudiri, Toshkent farmatsevtika instituti.

15. Qobilov N.S. – t.f.n., katta ilmiy xodim, "Sintetik dori vositalar kimyosi" laboratoriyasi, Milliy biofarmatsevtika ilmiy-tadqiqot instituti.

16. Sanayev Z.I. – t.f.n., katta ilmiy xodim, Farmakologiya va toksikologiya bo'limi, O'zR FA O'simlik moddalari kimyosi instituti.

17. Sidametova Z.E. (ma'sul kotib) – f.f.d., professor, Farmakognoziya va dori vositalarini standartlash kafadrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

18. Tillaeva U.M. – f.f.d., dotsent, Toshkent farmatsevtika instituti Xalqaro hamkorlik boyicha prorektor

19. Tulaganov A.A. – f.f.d., professor, O'zbekiston kimyo farmatsevtika ilmiy tadqiqot instituti, O'simliklar va sintetik Dori vositalarini texnologiyasi nomli laboratoria mudiri

20. Tulyaganov R.T. – b.f.d., professor, Farmakologiya va biologic fanlarkafedrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

21. Tagayaliyeva N.A. – b.f.n., katta ilmiy xodim, Biologik faol moddalar farmakologiya si va skrinigi laboratoriyasi mudiri, O'zR FA Bioorganik kimyo instituti.

22. Tukhtaev Kh.R. – f.f.d., professor, Noorganik, fizik va colloid kimyo kefadrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

23. **Tukhtaev B.E. –** b.f.d., professor, ToshDAU dorivor o'simliklar kafedrasi

24. Urmanova F.F. – f.f.d., professor, Farmakognoziya kafedrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

25. Usmanaliyeva Z.U. – f.f.d., professor, Farmatsevtik va toksikologik kimyo kefadrasi mudiri, Farmatsevtika va tadqiqot instituti.

26. Yunusxodjayeva N.A. – f.f.d., professor, Farmatsevtik va toksikologik kimyo kefadrasi, Farmatsevtika va tadqiqot instituti.

Tahrir kengashi:

Prof. Krasnyuk I.I. (Rossiya)
Prof. Dzhusupova Zh.D. (Rossiya)
Akad. Ramenskaya G.V. (Rossiya),
Akad. Patigorskaya N.V. (Rossiya),
Prof. Ordabaeva S.K. (Qozog'iston),
Prof. Sadchikova N.P. (Rossiya)
Prof. Bagirova V.L. (Rossiya)
Prof. Grizodub A.I. (Ukraina),
Prof. Kurmanov R. (Qirg'ziston),
Prof. Shukirbekova A.B. (Qozog'iston),
Akad. Sagdullayev Sh.Sh. (O'zbekiston),
Akad. To'rayev A.S. (O'zbekiston).

UDK 615.453.6:519.233

“CoValis” KAPSULALARI TARKIBINI BOKS-UILSON USULIDA EKSPERIMENTLARNI MATEMATIK REJALASHTIRISH ASOSIDA OPTIMALLASHTIRISH

Maksudova Firuza Xurshidovna, Vaxidova Nargiza Muxiddin qizi, Baxtiyorova Ziyodaxon Baxromjon qizi

Toshkent Farmasevtika instituti, Toshkent sh., O‘zbekiston Respublikasi
e-mail: firuza.maksudova@mail.ru

Kalit so‘zlar. *Valsartan, koenzim Q10, “CoValis” kapsulalari, Boks-Uilson usuli, matematik rejalashtirish, pellet texnologiyasi, sochiluvchanlik, eruvchanlik, regressiya tenglamasi, optimallashtirish.*

Mazkur tadqiqotda valsartan va koenzim Q10 asosidagi «CoValis» kapsulalari tarkibi Boks–Uilson usuli asosida matematik rejalashtirish orqali optimallashtirildi. 2^{4-1} yarim replika rejasi bo‘yicha o‘tkazilgan 16 ta tajriba natijasida pelletlarning texnologik xossalari hamda faol moddalarning eruvchanligini tavsiflovchi regressiya modellari ishlab chiqildi va ularning statistik ishonchliligi tasdiqlandi. Optimallashtirilgan tarkib pelletlarning yuqori texnologik xossalarini, shuningdek, koenzim Q10 va valsartanning O‘zR Davlat farmakopeyasi talablariga muvofiq eruvchanligini ta’minladi. Tadqiqot natijalari Boks–Uilson usuli ko‘p komponentli kapsulalar tarkibini ilmiy asosda optimallashtirishning samarali vositasi ekanligini ko‘rsatdi. Ekstruziya–sferonizatsiya asosida ishlab chiqilgan pelletli kapsulalar texnologiyasi barqaror texnologik ko‘rsatkichlari, takrorlanuvchanligi va sanoat miqyosida masshtablashtirish imkoniyati bilan ajralib turadi hamda «CoValis» kapsulalarini sanoat ishlab chiqarishiga joriy etish uchun ilmiy asos yaratadi.

Kirish. Yurak-qon tomir kasalliklari bugungi kunda aholi o‘limi va nogironligining yetakchi sabablaridan biri bo‘lib qolmoqda. Shu sababli patogenetik va metabolik terapiya afzalliklarini o‘zida mujassam etgan kombinatsiyalangan dori vositalarini yaratish va ularning texnologiyasini takomillashtirish zamonaviy farmatsevtika fanining dolzarb yo‘nalishlaridan hisoblanadi. Valsartan arterial gipertoniya va surunkali yurak yetishmovchiligini davolashda keng qo‘llaniladigan angiotenzin II retseptorlarining AT_1 kichik turini selektiv bloklovchi dori vositasi hisoblanadi [1]. Farmakokinetik jihatdan valsartan past va o‘zgaruvchan absolyut biosamaradorlik (23–39 %) bilan tavsiflanadi, bu esa uning presistem metabolizmga uchrashi hamda substansiyaning pH ga bog‘liq eruvchanligi bilan izohlanadi. Shu bois dori shaklining tarkibi va texnologik parametrlarini ilmiy asosda tanlash preparatning biofarmatsevtik xususiyatlari hamda klinik samaradorligini ta’minlovchi muhim omillardan biri hisoblanadi [2,3,16].

Klinik ma’lumotlarga ko‘ra, antigipertenziv terapiya tarkibiga koenzim Q10 ni kiritish davolash samaradorligini oshirishga xizmat qiladi. Koenzim Q10 mitoxondriyalarda ATF sintezida ishtirok etuvchi endogen lipofil antioksidant bo‘lib, arterial qon bosimini pasaytirish, oksidlovchi stressni kamaytirish hamda endotelial funksiyani yaxshilash xususiyatiga ega [4].

Shuningdek, koenzim Q10 ning yurak-qon tomir kasalliklari, qandli diabet hamda o‘tkir koronar sindromda kardioprotektiv va antioksidant samaradorligini, jumladan angiotenzinni aylantiruvchi ferment faolligini modulyatsiya qilish, oksidlovchi stressni kamaytirish va endotelial funksiyani yaxshilash orqali namoyon bo‘lishini tasdiqlaydi [5,7].

Biroq, koenzim Q10 ham valsartan singari suvda amalda erimaydigan, og‘iz orqali qabul qilinganda past biodostuplik bilan tavsiflanuvchi modda hisoblanadi. Shu sababli ushbu ikki faol moddaning bir dori shaklida yuqori biofarmatsevtik xususiyatlarni ta’minlay oladigan optimal farmatsevtik texnologiyani ishlab chiqish dolzarb ilmiy-amaliy vazifa hisoblanadi. Ayniqsa, ekstruziya–sferonizatsiya texnologiyasi asosida tayyorlangan pelletli kapsulalar faol moddalarning bir xil taqsimlanishi, yaxshi oqimlanuvchanligi, yuqori mexanik mustahkamligi hamda erish va bioo‘zlashtirilish ko‘rsatkichlarini yaxshilash imkoniyati bilan ajralib turadi. Shu bois mazkur texnologiya valsartan va koenzim Q10 kombinatsiyasiga ega kapsulalarni yaratishda istiqbolli yondashuvlardan biri hisoblanadi [6,15].

Ko‘p komponentli dori shakllari tarkibini ishlab chiqishda yordamchi moddalar miqdorini ilmiy asosda tanlash va optimal texnologik parametrlarni aniqlash muhim ahamiyat kasb etadi. Shu nuqtai nazardan, Boks–Uilson usuli regressiya tahliliga asoslangan matematik optimallashtirish usullaridan biri bo‘lib, texnologik omillar va sifat ko‘rsatkichlari o‘rtasidagi bog‘liqlikni aniqlash, optimal tarkibga olib boruvchi yo‘nalishni belgilash hamda minimal sondagi tajribalar yordamida eng maqbul formulatsiyani tanlash imkonini beradi. Mazkur yondashuv tajribalar sonini qisqartirish, yordamchi moddalar nisbatini ilmiy asosda optimallashtirish hamda ishlab chiqilayotgan dori shaklining texnologik va biofarmatsevtik xususiyatlarini yaxshilashda samarali vosita hisoblanadi [8,9,10,17,18].

Shu bois valsartan va koenzim Q10 asosidagi «CoValis» kapsulalari tarkibini Boks–Uilson usuli yordamida optimallashtirish, ularning texnologik va biofarmatsevtik ko‘rsatkichlarini yaxshilash zamonaviy farmatsevtik texnologiyaning dolzarb ilmiy-amaliy vazifalaridan biri hisoblanadi. Bu esa ushbu faol moddalarni yagona dori shaklida birlashtirish va ularning tarkibini ilmiy asosda optimallashtirish zarurligini asoslaydi. [11,12].

Ishning maqsadi. Valsartan va koenzim Q10 asosidagi «CoValis» kapsulalari tarkibini ishlab chiqish, yordamchi moddalarning kapsulanadigan massa (pellet) ning texnologik xossalariga ta’sirini baholash hamda Boks–Uilson usuli asosida tajribalarni matematik rejalashtirish orqali antigipertenziv va kardioprotektiv ta’sirga ega kapsulaning optimal tarkibini aniqlash. [17,18].

Materiallar va usullar. Antigipertenziv va kardioprotektor ta’sirga ega bo‘lgan kapsula tarkibini tanlash maqsadida Boks-Uilson rejasi asosida tajribalar o‘tkazildi hamda ular natijasida optimal tarkib aniqlandi.

Farmakologlar tavsiyasiga ko‘ra kapsulalarda asosiy ta’sir qiluvchi moddalar valsartan - 160 mg va koenzim Q10 -100mg dozalarda bo‘lgan, antigipertenziv va kardioprotektor ta’sirga ega bo‘lgan kapsula dori shaklini ishlab chiqish rejalashtirilgan.

Antigipertenziv va kardioprotektor ta’sirga ega bo‘lgan kapsulani ishlab chiqishda asosiy ta’sir etuvchi moddaning miqdori doimiy saqlangan holda, tabletkaning umumiy massasini o‘zgartirish uning sifat ko‘rsatkichlariga sezilarli ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Shu nuqtai nazardan, mazkur tadqiqotda ushbu kapsulani asosiy ta’sir etuvchi moddalarini o‘zgarmasdan saqlangan holda, undagi yordamchi moddalar ulushi o‘zgarishining kapsulanadigan massa (pellet)ning texnologik xususiyatlariga ta’siri o‘rganildi.

Ta’sir etuvchi omil sifatida tanlab olingan komponentlar, ularning pog‘ona chegaralari (yuqori va pastki qiymatlari) hamda o‘zaro farqi quyidagicha belgilandi (1-jadval).

1-jadval

“CoValis” kapsulalarini optimalllashtirishda qo‘llanilgan omillar va ularning variatsiya darajalari

№	Omillar	Yordamchi va to‘ldiruvchi komponentlar	Ta’sir qiluvchi omillarning pog‘ona chegaralari			
			Pastki pog‘ona	O‘rta pog‘ona	Yuqori pog‘ona	Chegaralar farqi
1	X_1	Gidroksipropil-metilsellyuloza, mg	20	25	35	5
2	X_2	Polisorbat 80, mg	8	10	12	2
3	X_3	Kolloid kremniy dioksidi, mg	3	4	5	1
4	X_4	Magniy stearat, mg	1	2	3	1

Bu jadvaldan ko‘rinib turibdiki, tajribada o‘rganilgan yordamchi moddalar orasida gidroksipropil-metilsellyuloza (X_1) eng keng o‘zgarish diapazoniga ega bo‘lib, uning chegaralar farqi 5 mg ni tashkil etdi. Polisorbat 80 (X_2) miqdori 2 mg diapazonda, kolloid kremniy dioksidi (X_3) va magniy stearat (X_4) esa texnologik jarayon talablaridan kelib chiqib, minimal chegaralarda (har biri 1 mg o‘zgarish qadami bilan) variatsiya qilindi. Omillarning bunday tabaqalashtirilishi dori shaklining yakuniy texnologik xossalarini aniq matematik modellashtirish va optimal tarkibni ilmiy asosda tanlash imkonini beradi.

Olingan natijalarni matematik rejalashtirish, to‘rtta omilli, ikki marta takrorlanuvchi tajribalar asosida olib borildi. Rejalashtirishning to‘rtinchi omili (X_4) ni boshqa ikki omillar (X_1 va X_2) ga bog‘liq holda ($X_4=X_1X_2$) hisoblash ishlari olib borildi. Shunday qilib, umumiy tajribalar soni 16 tani tashkil qiluvchi va to‘laqonli

omillarning $Y=2^{4-1}$ ko‘rinishidagi umumiy tajribalarga ega bo‘ldik.

Optimallashtirish jarayonida o‘rganiluvchi asosiy ko‘rsatkichlar sifatida kapsula ichidagi pelletlarning texnologik xususiyatlari baholandi. Bunda O‘zR DF da keltirilgan usullar yordamida pelletning vibrotebranish bilan sochiluvchanligi, sochiluvchan zichligi va eruvchanligi asosiy baholash mezonlari sifatida tanlab olindi.

Tajribalarni o‘tkazish uchun rejalashtirishning o‘zagi tuzildi va shunga asosan olib borildi (2- jadval).

2-jadval

“CoValis” kapsulalari tarkibini optimallashtirish uchun Boks-Uilson rejalashtirish matritsasi

Tajriba tartibi	Jarayonni kodlash				
	X_0	X_1	X_2	X_3	X_4
1	+	+	+	+	+
2	+	+	-	+	-
3	+	-	+	+	-
4	+	-	-	+	+
5	+	+	+	-	+
6	+	+	-	-	-
7	+	-	+	-	-
8	+	-	-	-	+

2- jadvalda keltirilgan o‘zak asosida olib borilgan sinovlar natijalari qiymati 3-jadvalda keltirilgan.

3-jadval

Turli tarkib variantlarida “CoValis” kapsula pelletlarining texnologik va biofarmatsevtik ko‘tsatkichlari

Pelletning sifat ko‘rsatkichlari		Tajriba tartibi							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik, $\times10^{-3}$ kg/s	Y_1	0,972	0,722	0,696	0,605	0,792	0,627	0,638	0,625
	Y_2	0,954	0,664	0,644	0,643	0,776	0,685	0,594	0,557
	$Y_{o‘rt.}$	0,963	0,693	0,670	0,624	0,784	0,656	0,616	0,591
Sochiluvchan zichlik, kg/m^3	Y_1	678,6	325,6	326,3	286,5	411,8	185,2	215,4	215,7
	Y_2	627,4	277,2	370,9	223,1	452,0	238,8	275,2	176,1
	$Y_{o‘rt.}$	653,0	301,4	348,6	254,8	431,9	212	245,3	195,9

Eruvchanlik (koenzim Q10), %	Y_1	97,1	70,4	69,6	60,7	78,6	62,7	53,4	53,2
	Y_2	95,5	65,2	65,4	66,3	74,2	55,1	48,8	57,8
	$Y_{o'rt.}$	96,3	67,8	67,5	63,5	76,4	58,9	51,1	55,5
Eruvchanlik (valsartan), %	Y_1	84,9	58,4	57,6	48,7	66,6	50,3	41,4	51,2
	Y_2	82,3	61,8	53,2	54,5	62,4	43,1	36,8	45,5
	$Y_{o'rt.}$	83,6	60,1	55,4	51,6	64,5	46,7	39,1	48,3

3-jadvaldagi natijalardan ko‘rinib turibdiki, xar to‘rtala ko‘rsatkich bo‘yicha xam eng yahshi natija 1 chi tajribada olindi: vibrotebranish bilan sochiluvchanlik - $0{,}963\times10^{-3}$ kg/s; sochiluvchan zichlik - 653 kg/m^3; eruvchanlik (koenzim Q10) - 96,3 % va eruvchanlik (valsartan) - 83,6%.

Jarayonning regressiya tenglamasi 1-formula orqali tuzildi.

$$Y = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + B_3X_3 + B_4X_4 \quad (1)$$

Bunda: *B_0, B_1, B_2, B_3, B_4- regressiya tenglamasining koeffitsiyentlari*

Avval 3-formula orqali regressiya tenglamasining koeffitsiyentlari hisoblandi (4-jadval).

$$b_j = \frac{\sum_{j=1}^{N}(X_{ij} \cdot Y_i)}{N}; \quad (2)$$

Bunda: *i-tajribalarning tartib raqami (i=1,2,...,8); j-omilning tartib raqami (j=1,2,...,5); N - o‘zakdagi tajribalar soni; X_{ij} - omillarning kodlash qiymati; Y_i - olingan tajribalar natijalari.*

4-jadval

“CoValis” kapsulalarining texnologik ko‘rsatkichlari uchun regressiya tenglamasi koeffitsiyentlari

O‘rganilayotgan parametrlar	**Regressiya tenglamasining koeffitsiyentlari**				
	B_0	B_1	B_2	B_3	B_4
Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik	0,70	0,07	0,06	0,04	0,04
Sochiluvchan zichlik	330,36	69,21	89,34	59,09	53,54
Eruvchanlik (koenzim Q10)	67,13	7,73	5,70	6,65	5,80
Eruvchanlik (valsartan)	56,16	7,56	4,49	6,51	5,84

Olingan “B” koeffitsiyent qiymatlari 1-formula qo‘yib quyidagi regressiya tenglamasi hosil qilindi.

Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik	$Y = 0,70 + 0,07 X_1 + 0,06 X_2 + 0,04 X_3 + 0,04 X_4$
Sochiluvchan zichlik	$Y = 330,36 + 69,21 X_1 + 89,34 X_2 + 59,09 X_3 + 53,54 X_4$
Eruvchanlik (koenzim Q10)	$Y = 67,13 + 7,73 X_1 + 5,70 X_2 + 6,65 X_3 + 5,80 X_4$
Eruvchanlik (valsartan)	$Y = 56,16 + 7,56 X_1 + 4,49 X_2 + 6,51 X_3 + 5,84 X_4$

O‘tkazilgan tajribalarni haqqoniyligi va olingan model adekvatligini tekshirish maqsadida statistik tahlil amalga oshirildi (5-jadval).

5-jadval

“CoValis” kapsulalari uchun qurilgan matematik modelning statistik tahlil natijalari

Tajriba tartibi	D	D	S_i^2	Y_{xsb}	D	(D
Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik						
1	0,009	0,000081	0,000162	0,9114	0,0516	0,0027
2	0,029	0,000841	0,001682	0,7124	- 0,0194	0,0004
3	0,026	0,000676	0,001352	0,6809	- 0,0109	0,0001
4	- 0,019	0,000361	0,000722	0,6454	- 0,0214	0,0005
5	0,008	0,000064	0,000128	0,8356	- 0,0516	0,0027
6	- 0,029	0,000841	0,001682	0,6366	0,0194	0,0004
7	0,022	0,000484	0,000968	0,6051	0,0109	0,0001
8	0,034	0,001156	0,002312	0,5696	0,0214	0,0005
$\sum S_i^2 = 0,01$				$\sum$(D		
Sochiluvchan zichlik						
1	25,60	655,36	1310,72	601,54	51,46	2648,39
2	24,20	585,64	1171,28	315,79	- 14,39	207,00
3	- 22,30	497,29	994,58	356,04	- 7,44	55,32
4	31,70	1004,89	2009,78	284,44	- 29,64	878,38
5	- 20,10	404,01	808,02	483,36	- 51,46	2648,39
6	- 26,80	718,24	1436,48	197,61	14,39	207,00
7	- 29,90	894,01	1788,02	237,86	7,44	55,32
8	19,80	392,04	784,08	166,26	29,64	878,38
$\sum S_i^2 = 10302,96$				$\sum$(D		

Eruvchanlik (koenzim Q10)						
1	0,8	0,64	1,28	93,00	3,30	10,89
2	2,6	6,76	13,52	70,00	- 2,20	4,84
3	2,1	4,41	8,82	65,95	1,55	2,40
4	- 2,8	7,84	15,68	66,15	- 2,65	7,02
5	2,2	4,84	9,68	79,70	- 3,30	10,89
6	3,8	14,44	28,88	56,70	2,20	4,84
7	2,3	5,29	10,58	52,65	- 1,55	2,40
8	- 2,3	5,29	10,58	52,85	2,65	7,02
$\sum S_i^2$=99,02			∑(D			
Eruvchanlik (valsartan)						
1	1,3	1,69	3,38	80,56	3,04	9,23
2	- 1,7	2,89	5,78	59,91	0,19	0,04
3	2,2	4,84	9,68	53,76	1,64	2,68
4	- 2,9	8,41	16,82	56,46	- 4,86	23,64
5	2,1	4,41	8,82	67,54	- 3,04	9,23
6	3,6	12,96	25,92	46,89	- 0,19	0,04
7	2,3	5,29	10,58	40,74	- 1,64	2,68
8	2,9	8,41	16,82	43,44	4,86	23,64
$\sum S_i^2$=97,80			∑(D			

Ikki takroriy tajribalar dispersiyasi 3-formula yordamida hisoblandi (natijalar 5-jadvalda keltirilgan).

$$S_i^2 = \frac{2Д Y^2}{1} \quad (3)$$

Dispersiyaning birlamchilik qiymati Koxren kriteriysi sharti bo‘yicha tekshirildi (4-formula). Bunga ko‘ra shart bajarilsa dispersiya birlamchi ekanligi o‘z isbotini topadi.

$$G_{\text{eks}} = \frac{S^2_{\max}}{\sum_{i=1}^{N} S_i^2} \leq G_{\text{kr}}; \quad (4)$$

G_{kr} = 0,6798 [23].

Hisoblash natijasi:

Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik - G_{eks}= 0,2567.

Sochiluvchan zichlik - G_{eks}= 0,1951.

Eruvchanlik (koenzim Q10) - G_{eks}= 0,2917.

Eruvchanlik (valsartan) - G_{eks}= 0,2650.

Ko‘rinib turibdiki, xar ikkala holatda ham olingan dispersiya Koxren kriteriysi shartini qanoatlantirdi, demak dispersiyalar birlamchi.

Model adekvatligi 5-formula orqali topildi.

$$S^2_{ад} = \frac{\sum_{i=1}^{N}\left(\Delta Y_i^1\right)^2}{f}, \quad (5)$$

Buning uchun avval ΔY^1 qiymati 6-formuladan foydalangan holda aniqlandi (4-jadval).

$$\Delta Y^1 = Y_{o‘r} - Y_{xsb} \quad (6)$$

Dispersiya hosil bo‘lganligining qiymati (ikki marta takrorlanuvchi tajribalar uchun) 7-formula orqali topildi:

$$S^2_y = \frac{2\sum_{i=1}^{N}(Y_{iq} - Y)^2}{N} = \frac{\sum_{i=1}^{N}S_i^2}{N}, \quad (7)$$

Bunda: *i =1,2, ..., N.*

Hisoblash natijasi: $S_y^2 = 2{,}39$.

Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik - $S_y^2 = 0{,}0011$.

Sochiluvchan zichlik - $S_y^2 = 1287{,}8700$.

Eruvchanlik (koenzim Q10) - $S_y^2 = 12{,}3775$.

Eruvchanlik (valsartan) - $S_y^2 = 12{,}2250$.

Olingan natijalar yordamida dispersiya adekvatligi 8-formula orqali topildi.

$$S^2_{ад} = \frac{n\sum(Y_{cp} - Y_{pac})^2}{N\text{-}q} \quad (8)$$

Bunda: *q = k + 1; k - regressiya koeffitsientlari soni.*

Hisoblash natijasi:

Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik - $S_{ad}^2 = 0{,}0048$.

Sochiluvchan zichlik - $S_{ad}^2 = 5052{,}1158$.

Eruvchanlik (koenzim Q10) - $S_{ad}^2 = 33{,}5400$.

Eruvchanlik (valsartan) - $S_{ad}^2 = 47{,}4492$

Modellar adekvatligi Fisher kriteriysiga tekshirildi (9 formula).

$$F_{eks} < F_{tab}\ ; \quad (9)$$

Agar shart bajarilsa topilgan modellar adekvat hisoblanadi.

Buning uchun avval 10-formula orqali F_{eks} aniqlandi.

$$F_{eks} = \frac{S_{ad}^2}{S_y^2} \quad (10)$$

Hisoblash natijasi:

Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik - F_{eks} = 4,28.

Sochiluvchan zichlik - F_{eks} = 3,92.

Eruvchanlik (koenzim Q10) - F_{eks} = 2,71.

Eruvchanlik (valsartan) - F_{eks} = 3,8833

Tajribamizda f_1=2; f_2=8 bo‘lgan qiymat uchun jadvalda keltirilgan F_{jd} topildi. Shunga ko‘ra, ko‘rsatkichlarimiz uchun $F_{0,05}^{(2,8)}$ = 4,5 [23] ekanligi aniqlandi.

Olingan natijalar ko‘ra shart bajarildi va modelllar adekvatligi isbotlandi.

Topilgan koeffitsientlarining qiymatdorligini aniqlash uchun ishonch oralig‘i (Δb_i) 11-formula orqali topildi.

$$\Delta b_i = \pm t S_{bi} \quad (11)$$

Bunda: *t-asosan 0,05 darajada tanlangan Styudent kriteriysining jadvalda keltirilgan natijasi; S_{bi} - regressiya koeffitsientlarining kvadrat xatoligi.*

$S_{bi} = \pm\sqrt{S_{bi}^2}$ ekanligini inobatga olib 12-formula orqali regressiya koeffitsientlarini dispersiyasi S_{bi}^2 aniqlandi:

$$S_b^2 = \frac{S_y^2}{N}; \quad (12)$$

Tajribamiz sharoitida t_{kr}=3,182 ga teng [15].

Hisoblash natijalari:

Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik - S_{bi}^2 = 0,00014; S_{bi} = 0,01186; Δb_i = 0,03775.

Sochiluvchan zichlik - S_{bi}^2 = 160,98; S_{bi} = 12,68; Δb_i = 40,37.

Eruvchanlik (koenzim Q10) - S_{bi}^2 = 1,54; S_{bi} = 1,24; Δb_i = 3,95.

Eruvchanlik (valsartan) - S_{bi}^2 = 1,53; S_{bi} = 1,24; Δb_i = 3,93.

Topilgan ishonch oralig‘iga nisbatan har bir regressiya koeffitsiyentlari $b_i > \Delta b_i$ shartiga tekshirilib, koeffitsiyentlarning qiymatdorligi aniqlandi (6-jadval). Bunga ko‘ra agar shart bajarilsa demak koeffitsiyent qiymatdir.

6-jadval

Regressiya koeffisiyentlarining statistik ahamiyatliligini baholash natijalari

b_i-qiymati		Ishorasi	Δb_i-qiymati	Xulosa natijalari
Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik				
B_0	0,70	>	0,03775	Koeffitsiyent qiymatdor
B_1	0,07	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_2	0,06	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_3	0,04	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_4	0,04	>		Koeffitsiyent qiymatdor
Sochiluvchan zichlik				
B_0	330,36	>	40,37	Koeffitsiyent qiymatdor
B_1	69,21	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_2	89,34	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_3	59,09	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_4	53,54	>		Koeffitsiyent qiymatdor
Eruvchanlik (koenzim Q10)				
B_0	67,13	>	3,95	Koeffitsiyent qiymatdor
B_1	7,73	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_2	5,70	>		Koeffitsiyyent qiymatdor
B_3	6,65	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_4	5,80	>		Koeffitsiyent qiymatdor
Eruvchanlik (valsartan)				
B_0	56,16	>	3,93	Koeffitsiyent qiymatdor
B_1	7,56	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_2	4,49	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_3	6,51	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_4	5,84	>		Koeffitsiyent qiymatdor

6-jadvaldan ko‘rinib turibdiki, regressiya tenglamalarining barcha koeffitsiyentlari qiymatdor.

Olib borilgan ishlar natijalariga ko‘ra, 7-jadvalda keltirilgan tarkib tanlab olindi. Mazkur ko‘rsatkichlar kapsula massasining yahshi texnologik xossalarga ega ekanligini tasdiqladi.

Jumladan, vibrotebranish bilan sochiluvchanlikning $0{,}963\times10^{-3}$ kg/s bo‘lishi aralashmaning kapsulalash jarayonida erkin oqishi va kapsulalarga bir xil miqdorda to‘ldirilishini ta’minlaydi. Sochiluvchan zichlikning 653 kg/m^3 qiymati kapsula ichiga massa zich joylashishi hamda dozalash jarayonining barqaror kechishini ko‘rsatdi. Eruvchanlikning 96,3 % ni tashkil etishi esa kapsula tarkibidagi faol moddalarning belgilangan muhitda yetarli darajada ajralib chiqishini tasdiqlab, dori shaklining farmakopeya talablariga javob berishini ko‘rsatdi.

7-jadval

Optimallashtirilgan “CoValis” kapsulasining tarkibi

№	Komponent	Kapsuladgi miqdori, mg
1	Valsartan	160
2	Koenzim Q10	100
3	Gidroksipropil-metilsellyuloza	35
4	Polisorbat 80	12
5	Kolloid kremniy dioksidi	5
6	Magniy stearat	3
Kapsulanadigan massa og‘irligi		315

7-jadvalda keltirilgan tarkib 160 mg valsartan va 100 mg koenzim Q10 ni faol moddalar sifatida, shuningdek, gidroksipropil-metilsellyuloza, polisorbat 80, kolloid kremniy dioksidi va magniy stearat kabi yordamchi moddalarni o‘z ichiga oladi. Kapsula ichidagi umumiy massa 315 mg ni tashkil etib, bu tarkib yuqori texnologik ko‘rsatkichlar hamda kapsulalash jarayonining barqarorligini ta’minlagani sababli keyingi farmasevtik va biofarmasevtik tadqiqotlar uchun tanlab olindi.

Ushbu optimal tarkib asosida «CoValis» kapsulalarini olishning ishlab chiqarish texnologiyasini asoslash va amaliyotga tatbiq etish maqsadga muvofiq deb topildi. O‘tkazilgan tadqiqotlar natijalari asosida «CoValis» kapsulalari olishning texnologiyasi ishlab chiqildi. Texnologik jarayon quyidagi bosqichlarda amalga oshirildi:

Texnologik jarayonning birinchi bosqichida asosiy ta’sir etuvchi moddalar (valsartan va koenzim Q10) hamda yordamchi moddalar 500 mkm teshikli elakdan o‘tkazildi. Ushbu bosqich moddalar zarrachalarining o‘lchamini birxillashtirish, aglomeratlarni bartaraf etish va keyingi aralashtirish jarayonida komponentlarning bir tekis taqsimlanishini ta’minlash maqsadida amalga oshirildi.

Keyingi bosqichda koenzim Q10 uchun emulsiya tayyorlandi. Koenzim Q10 gidrofob xususiyatga ega bo‘lib, suvda deyarli erimaydi. Shu sababli uning zarrachalarini yaxshi namlash va disperslanishini ta’minlash maqsadida oz miqdordagi Tween 80 bilan asta-sekin aralashtirilib,

bir jinsli emulsiya hosil qilindi. Tween 80 granulyatsiya suyuqligi tarkibida qo‘llanilishi koenzim Q10 ning zarrachalarini samarali namlash, aralashma tarkibida bir xil taqsimlanishini ta’minlash, gidrofoblikni kamaytirish hamda kelgusida biofarmatsevtik xususiyatlar, jumladan erish tezligi va biokiraolishini yaxshilashga xizmat qildi.

Alohida bosqichda valsartan va gidroksipropilmetilsellyuloza (HPMC) V-simon aralashtirgichda 15 daqiqa davomida aralashtirildi. HPMC mazkur texnologiyada bog‘lovchi va matritsa hosil qiluvchi polimer vazifasini bajarib, nam massaga plastiklik berish, ekstruziya jarayonini barqarorlashtirish hamda mexanik jihatdan mustahkam pelletlar hosil bo‘lishini ta’minlaydi.

Shundan so‘ng, tayyorlangan koenzim Q10 emulsiyasi quruq aralashmaga asta-sekin qo‘shilib, bir xil plastik nam massa hosil bo‘lguncha aralashtirildi. Nam massa reologik xususiyatlarining optimal bo‘lishi keyingi ekstruziya jarayonining muvaffaqiyatli kechishi uchun muhim ahamiyatga ega.

Hosil qilingan nam massa teshik diametri 1000 mkm bo‘lgan ekstruder orqali o‘tkazildi. Ekstruziya jarayonida silindrsimon granulalar hosil qilindi. Ekstruder teshiklari diametrining tanlanishi keyinchalik bir xil o‘lchamli sferik pelletlar olish imkonini beradi.

Olingan ekstrudatlar sferonizatorda 5–10 daqiqa davomida qayta ishlandi. Sferonizatsiya jarayonida silindrik granulalar ishqalanish va markazdan qochma kuch ta’sirida sferik shaklga keltirildi. Sferik pelletlar yuqori oquvchanlikka, yaxshi dozalanish xususiyatiga va kapsulalarni bir xil to‘ldirish imkoniyatiga ega bo‘ladi.

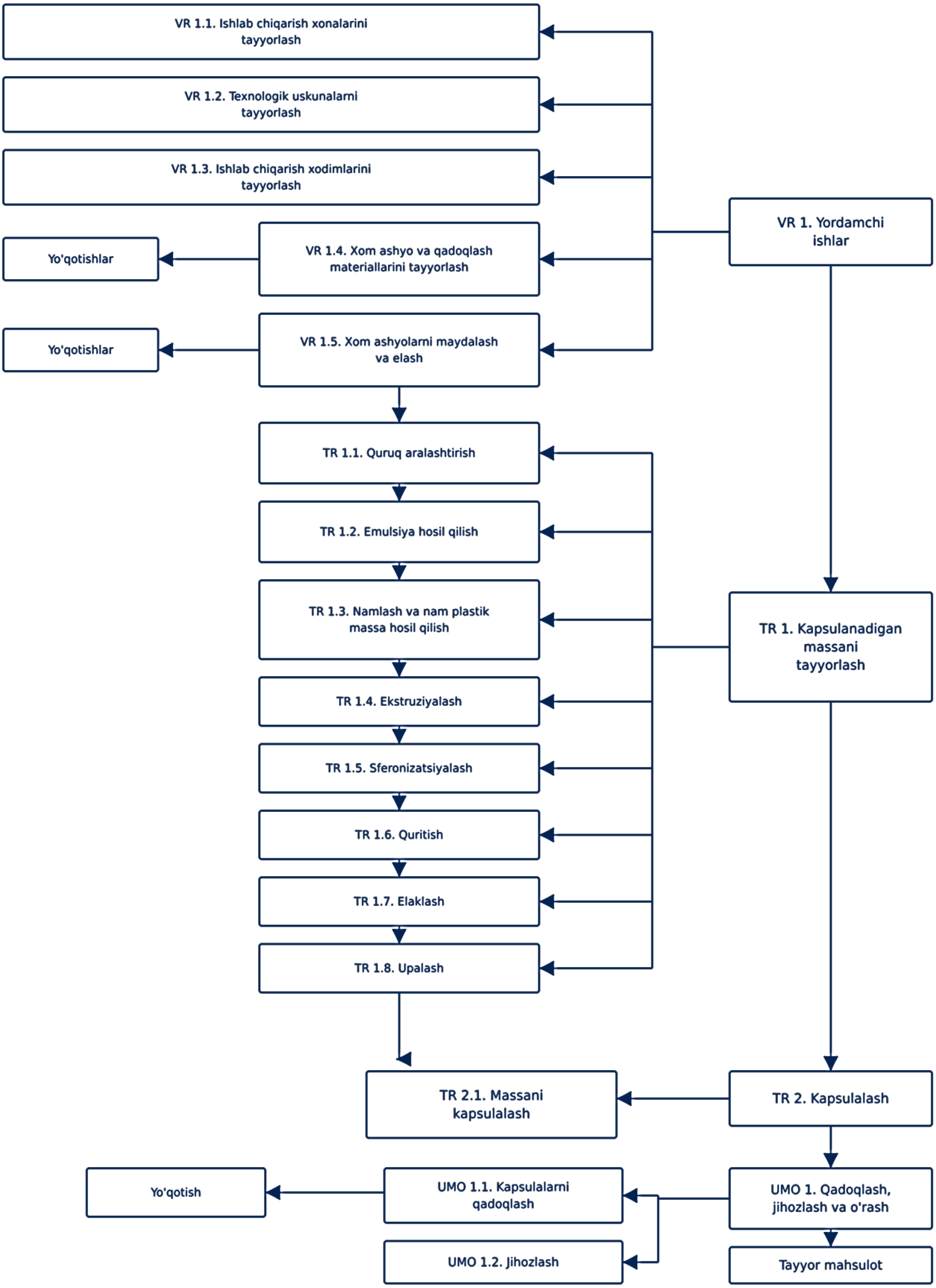
Hosil qilingan pelletlar 40-45°C haroratda quritish shkafida qoldiq namlik 3–5 % ga yetguncha quritildi. Ushbu harorat rejimi koenzim Q10 va valsartanning barqarorligini saqlash, shu bilan birga pelletlarning mexanik mustahkamligini ta’minlash uchun optimal hisoblanadi.

Yakuniy bosqichda quritilgan pelletlarga sirpantiruvchi va antifriksion moddalar sifatida aerosil hamda magniy stearati qo‘shilib, yengil aralashtirildi. Aerosil pelletlarning oquvchanligini oshirib, bir-biriga yopishib qolishining oldini oladi, magniy stearati esa kapsulalash jarayonida ishqalanishni kamaytiradi va texnologik jarayonning barqarorligini ta’minlaydi.

Tayyor pelletlar tarkibida 160 mg valsartan va 100 mg koenzim Q10 saqlagan holda umumiy 260 mg dozada 0 o‘lchamli qattiq jelatin kapsulalarga joylashtirildi. Ekstruziya–sferonizatsiya texnologiyasining qo‘llanilishi bir xil o‘lchamli, yuqori mexanik mustahkamlikka, yaxshi oquvchanlikka va doza bir xilligiga ega pelletlar olish imkonini berdi, bu esa kapsulalarning farmatsevtik sifat ko‘rsatkichlarini yaxshilashga xizmat qildi.

«CoValis» kapsulalarining tajriba-sanoat namunalarini tayyorlash hamda texnologik jarayonlarni aprobatsiyadan o‘tkazish «Samarkand England EcoMedical» MChJ qo‘shma korxonasi bazasida amalga oshirildi.

«CoValis» kapsulalarini olishning texnologik jarayon chizmasi 1-rasmda keltirilgan.



1-rasm. **“CoValis” kapsulalarini ishlab chiqarishning texnologik jarayon chizmasi**

Xulosa. Ushbu tadqiqotda valsartan va koenzim Q10 asosidagi «CoValis» kapsulalari tarkibi Boks–Uilson usuli asosida matematik rejalashtirish orqali optimallashtirildi. 2^{4-1} yarim replika rejasi bo‘yicha o‘tkazilgan 16 ta tajriba natijasida pelletlarning texnologik xossalari va faol moddalarning eruvchanligini tavsiflovchi regressiya modellari ishlab chiqildi hamda ularning statistik ishonchliligi tasdiqlandi.

Optimallashtirilgan tarkib pelletlarning yuqori texnologik xossalarini hamda koenzim Q10 (96,3 %) va valsartan (83,6 %) ning O‘zR DF talablariga muvofiq eruvchanligini ta’minladi. Olingan natijalar Boks–Uilson usuli ko‘p komponentli kapsulalar tarkibini ilmiy asosda optimallashtirishning samarali usuli ekanligini ko‘rsatdi. Ekstruziya–sferonizatsiya asosida ishlab chiqilgan pelletli kapsulalar texnologiyasi barqaror texnologik ko‘rsatkichlari, takrorlanuvchanligi va sanoat miqyosida masshtablashtirish imkoniyati bilan ajralib turadi hamda «CoValis» kapsulalarini sanoat ishlab chiqarishiga joriy etish uchun ilmiy asos bo‘lib xizmat qiladi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro‘yhati:

1. Валсартан. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. -АО «Вертекс». -URL: https://vertex-spb.ru/upload/medialibrary/1a9/Валсартан.

2. Flesch G., Müller P., Lloyd P. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man // Eur. J. Clin. Pharmacol. -1997. -Vol. 52, № 2. -P. 115-120.

3. Siddiqui N., Husain A., Chaudhry L., Alam M.S., Mitra M., Bhasin P.S. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan: A Review // J. Appl. Pharm. Sci. -2011. -Vol. 1, № 4. -P. 12-19.

4. Ho M.J., Li E.C.K., Wright J.M. Effect of coenzyme Q10 on blood pressure // Cochrane Database Syst. Rev.-2016.-CD007435.-URL: https://www.dev.epocrates.com/epocrates/sites/epocrates/files/res/dacc/2016/BPLoweringEfficacyofQ10Cochrane1604.

5. Samimi F., et al. Coenzyme Q10: A Key Antioxidant in the Management of Cardiovascular Complications Induced by Diabetes // Int. J. Endocrinol. -2024. -Art. 2247748. -DOI: 10.1155/2024

6. Zozina V.I., Covantev S., Goroshko O.A., Krasnykh L.M., Kukes V.G. Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem // Curr. Cardiol. Rev. -2018. -Vol. 14, № 3. -P. 164-174. -DOI: 10.2174

7. Singh R.B., Fedacko J., Mojto V., Pella D. Coenzyme Q10 Modulates Remodeling Possibly by Decreasing Angiotensin-Converting Enzyme in Patients with Acute Coronary Syndrome // Antioxidants (Basel). -2018. -Vol. 7, № 8. -Art. 99. -DOI: 10.3390

8. Зырянов О.А., Бркисh Г.Э., Пятигорская Н.В., Сысуев Б.Б., Лавров М.И., Аббасов Р.Ф. Разработка состава лекарственной формы с помощью методологии поверхности отклика // Разработка и регистрация лекарственных средств. -2026. -Т. 15, № 2. -С. 58-70. -DOI: 10.33380

9. Филиппова Н.И., Теслев А.А. Математисheские модели, исползуемые для изучения высвобождения лекарственных веществ из систем с модифицированным высвобождением // Разработка и регистрация лекарственных средств. -2017. -№ 4 (21). -URL: https://

www.pharmjournal.ru/jour/article/download/520/515

10. Karolak M., Pałkowski Ł., Kubiak B., Błaszczyński J., Łunio R., Sawicki W., Słowiński R., Krysiński J. Application of Dominance-Based Rough Set Approach for Optimization of Pellets Tableting Process // Pharmaceutics. -2020. -Vol. 12, № 11. -Art. 1024. -DOI: 10.3390

11. Adeoye A.O., Porta D.J., Rivoira M.A., Garcia N.H. Pharmacoinformatics studies of coenzyme Q10 and potassium polyacrylate on angiotensin-converting enzyme associated with hypertension // J. Biomol. Struct. Dyn. -2024. -Vol. 42, № 19. -P. 9949-9960. -DOI: 10.1080/07391102.2023.2254395

12. Moreton R.C. Magnesium Stearate - Its Importance and Potential Impact on Dissolution of Oral Solid Dosage Forms // Dissolution Technologies. -2024. -Vol. 31, № 3. -P. 122-125. -DOI: 10.14227/DT310324P122

13. Yadav Sh., Bhardwaj P., Chauhan A., Mishra Sh. A Review on Optimization Techniques Used in Pharmaceutical Formulations // Int. J. Pharm. Sci. -2025. -Vol. 3, № 1. -P. 2275-2288. -DOI: 10.5281

14. Karimi M., Pirzad S., Hooshmand F., Shirsalimi N., Ali Pourfaraji S.M. Effects of Coenzyme Q10 Administration on Blood Pressure and Heart Rate in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Int. J. Cardiol. Cardiovasc. Risk Prev. -2025. -Vol. 26.

15. Axnazarova S.L., Kafarov V.V. Optimizatsiya eksperimenta v ximii i ximicheskoy texnologii. M., 1978. 319 c.

16. Vaxidova N.M., Maksudova F.X. Valsartan va sakubitril substansiyalarining struktura-mexanik va texnologik xossalarini o‘rganish borasidagi tadqiqotlar // Farmasevtika jurnali.-2025.- №06.-B.36-40.

17. E.S.Karieva, R.K.Sadikova, K.N.Nuridullaeva Perspectives of immortality (Helichrysum) in modern medicine and pharmacy // International Journal of pharmaceutical research.-2020.-Vol.12.-Issue 4.-P.642-647.

18. Ё.С.Кариева, Р.К.Садикова, О.У. Каримов, К.Н.Нуридуллаева Изучение процесса экстракции изосалипурпозида из цветков бессмертника самаркандского (Helichrysum maracandicum Popov ex Kirp.) //Химия растительного сырья.-2024.-№1.-С.354-361.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА КАПСУЛ «CoValis» НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА ПО МЕТОДУ БОКСА–УИЛСОНА

Максудова Фируза Хуршидовна,
Вахидова Наргиза Мухиддин кизи,
Бахтиёрова Зиёдахон Бахромжон кизи

Ташкентский фармацевтический институт,
г. Ташкент, Республика Узбекистан
e-mail: firuza.maksudova@mail.ru

В настоящем исследовании состав капсул «CoValis» на основе валсартана и коэнзима Q10 был оптимизирован методом математического планирования эксперимента с использованием метода Бокса–Уилсона. По результатам 16 экспериментов, выполненных по полуреплике плана 2^{4-1}, были построены регрессионные модели, характеризующие технологические свойства пеллет и растворение действующих веществ, а также подтверждена их статистическая достоверность. Оптимизированный состав обеспечил высокие технологические свойства пеллет, а также растворение коэнзима Q10 и валсартана, соответствующее требованиям Государственной фармакопеи Республики Узбекистан. Полученные результаты показали, что метод Бокса–Уилсона является эффективным инструментом научно обоснованной оптимизации состава многокомпонентных капсул. Разработанная технология получения пеллетированных капсул методом экструзии–сферонизации характеризуется стабильностью технологических показателей, воспроизводимостью и возможностью масштабирования в промышленных условиях, что создает научную основу для внедрения капсул «CoValis» в промышленное производство.

Ключевые слова: валсартан, коэнзим Q10, капсулы «CoValis», метод Бокса–Уилсона, математическое планирование эксперимента, технология пеллет, сыпучесть, растворимость, регрессионное уравнение, оптимизация.

OPTIMIZATION OF THE COMPOSITION OF “CoValis” CAPSULES USING MATHEMATICAL DESIGN OF EXPERIMENT BASED ON THE BOX–WILSON METHOD

Firuza Khurshidovna Maksudova,
Vakhidova Nargiza Mukhiddin qizi,
Bakhtiyorova Ziyodakhon Bakhromjon qizi

Tashkent Pharmaceutical Institute,
Tashkent, Republic of Uzbekistan
E-mail: firuza.maksudova@mail.ru

In this study, the formulation of «CoValis» capsules containing valsartan and coenzyme Q10 was optimized using the Box–Wilson method of mathematical experimental design. Based on the results of 16 experiments performed according to a 2^{4-1} fractional factorial design, regression models describing the technological properties of pellets and the dissolution profiles of the active pharmaceutical ingredients were developed, and their statistical significance was confirmed. The optimized formulation provided excellent technological characteristics of the pellets and ensured the dissolution of coenzyme Q10 and valsartan in compliance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Uzbekistan. The findings demonstrated that the Box–Wilson method is an effective tool for the scientifically based optimization of multicomponent capsule formulations. The pellet capsule technology developed using extrusion–spheronization exhibited stable technological performance, high reproducibility, and good scalability for industrial manufacturing, providing a scientific basis for the industrial implementation of «CoValis» capsules.

Keywords: valsartan, coenzyme Q10, “CoValis” capsules, Box–Wilson method, design of experiments, pellet technology, flowability, dissolution, regression equation, optimization.