

**TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI  
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI  
DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

---

**TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI**

**USMONOVA MALIKAXON KOMILJON QIZI**

**DESKETOPROFEN TROMETAMOL ASOSIDA KAPSULA VA  
INYEKSIYA UCHUN ERITMA TEXNOLOGIYASINI ISHLAB CHIQISH**

**15.00.01 – dori texnologiyasi**

**FARMATSEVTIKA FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)  
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

**Toshkent – 2025**

**Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of the abstract of philosophy dissertation (PhD)**

**Usmonova Malikaxon Komiljon qizi**

Deksketoprofen trometamol asosida kapsula va inyeksiya uchun eritma  
texnologiyasini ishlab chiqish..... 3

**Усмонова Маликахон Комилжон қизи**

Разработка технологии капсул и раствора для инъекций на основе  
декскетопрофена трометамола..... 21

**Usmonova Malikakhon Komiljon qizi**

Development of technology for capsules and solution for injections based  
on dexketoprofen trometamol..... 39

**E'lon qilinadigan ishlar ro'yxati**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 43

**TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI  
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI  
DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

---

**TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI**

**USMONOVA MALIKAXON KOMILJON QIZI**

**DESKETOPROFEN TROMETAMOL ASOSIDA KAPSULA VA  
INYEKSIYA UCHUN ERITMA TEXNOLOGIYASINI ISHLAB CHIQISH**

**15.00.01 – dori texnologiyasi**

**FARMATSEVTIKA FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)  
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

**Toshkent – 2025**

**Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2024.1.PhD/Far119 raqam bilan ro'yxatga olingan.**

Dissertatsiya Toshkent farmatsevtika institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) ilmiy kengash veb-sahifasi (www.pharmi.uz) va «ZiyoNet» Axborot ta'lim portalida (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

**Ilmiy rahbar:** **Maksudova Firuza Xurshidovna**  
farmatsevtika fanlar doktori, professor

**Rasmiy opponentlar:** **Nazarova Zarifa Alimjanovna**  
farmatsevtika fanlari doktori, professor

**Mirakilova Dilfuza Botiraliyevna**  
farmatsevtika fanlari doktori, katta ilmiy xodim

**Yetakchi tashkilot:** **O'zR SSV huzuridagi «Farmatsevtika mahsulotlari xavfsizligi markazi» Davlat muassasasi.**

Dissertatsiya himoyasi Toshkent farmatsevtika instituti huzuridagi DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 raqamli ilmiy kengashning 2025-yil «21» aprel soat 13<sup>00</sup> dagi majlisida bo'lib o'tadi. (Manzil: 100015, Toshkent sh., Mirobod tumani, Oybek ko'chasi, 45-uy. Tel.: (+99871) 256-37-38; faks: (+99871) 256-45-04; e-mail: [info@pharmi.uz](mailto:info@pharmi.uz)).

Dissertatsiya bilan Toshkent farmatsevtika instituti axborot-resurs markazida tanishish mumkin (41 raqami bilan ro'yxatga olingan). Manzil: 100015, Toshkent sh., Mirobod tumani, Oybek ko'chasi, 45-uy. Tel.: (+99871) 256-37-38.

Dissertatsiya avtoreferati 2025-yil «4» aprel kuni tarqatildi.  
(2025 yil «4» aprel dagi 71 raqamli reyestr bayonnomasi).



**K.S. Rizayev**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash raisi,  
t.f.d.

**Y.S. Kariyeva**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash  
ilmiy kotibi, farm.f.d., professor

**F.F. Urmanova**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash  
qoshidagi ilmi seminar raisi, farm.f.d.,  
professor

## KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

**Mavzuning dolzarbligi va zarurati.** Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti ma’lumotlariga ko‘ra, insonlardagi og‘riq sindromi shifokorlarga tashrif buyurish holatlarining 40% gacha tashkil qiladi. Bugungi kunda jahon aholisining 65% gacha bo‘lgan qismi turli xil tabiatli og‘riqni sezadi va 30 mln.dan ortiq inson har kuni nosteroid yallig‘lanishga qarshi vositalar (NYAQV)ni qabul qiladi. Shuning uchun, turli patologiyalar natijasida yuzaga keladigan og‘riqda qo‘llaniladigan ushbu farmakoterapevtik guruhga oid dori vositalar nomenklaturasini kengaytirish maqsadida original va generik dori vositalarni ishlab chiqish, bezararligini, shuningdek klinik oldi va klinik tadqiqotlar natijasida samaradorligini isbotlash, ularni tibbiyot amaliyotiga joriy qilish muhim ahamiyat kasb etadi.

Jahon miqyosida dorivor substansiyalar, xususan nosteroid yallig‘lanishga qarshi ta’sirli kimyoviy moddalarni sintez qilish, farmakologik tadqiqotlar yordamida skrining olib borish, qo‘llashga qulay dori shakllarini yaratish bo‘yicha ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda. Bu borada original va generik dori vositalar tarkibi va texnologiyasini ilmiy asoslash, sifat me’yorlarini xalqaro talablarga muvofiq belgilash, terapevtik samaradorligi, bezararligi hamda turg‘unligini ta’minlashga qaratilgan tadqiqotlarga alohida e’tibor berilmoqda.

Respublikamizda farmatsevtika sohasida amalga oshirilayotgan islohatlar natijasida mamlakatimizda import o‘rnini bosuvchi, raqobatbardosh, yuqori terapevtik samaradorlikka ega dori preparatlarini ishlab chiqarishni yo‘lga qo‘yish bo‘yicha muayyan natijalarga erishilmoqda. 2022-2026 yillarga mo‘ljallangan Yangi O‘zbekistonning taraqqiyot strategiyasining 22-maqsadida «Farmatsevtika sanoati mahsulotlari ishlab chiqarish hajmini 3 baravar ko‘paytirish va mahalliy bozorni ta’minlash darajasini 80 foizga yetkazish»<sup>1</sup> kabi muhim vazifalar belgilangan. Bu borada, nosteroid yallig‘lanishga qarshi ta’sirga ega deksketoprofen trometamol substansiyasi asosida suyuq va qattiq dori shakllarini ishlab chiqish, standartlash masalalarini xal qilish, turg‘unligini ta’minlash, hamda mahalliy farmatsevtik korxonalar tomonidan ishlab chiqilishini yo‘lga qo‘yish muhim ahamiyat kasb etadi.

O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 26 oktyabrdagi «Aholini sifatli dori vositalari va tibbiy buyumlar bilan ta’minlash yuzasidan qo‘shimcha chora-tadbirlar to‘g‘risida»gi PQ-411-son, 2024 yil 10 yanvardagi «Farmatsevtika tarmog‘ini yanada rivojlantirish va investitsiya loyihalarini amalga oshirishni jadallashtirish bo‘yicha qo‘shimcha chora-tadbirlar to‘g‘risida» PQ-14-son qarorlari, O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 21 yanvardagi PF-55-son «2022–2026 yillarda respublikaning farmatsevtika tarmog‘ini jadal rivojlantirishga oid qo‘shimcha chora-tadbirlar to‘g‘risida»gi farmoni va mazkur

---

<sup>1</sup> O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvardagi “2022-2026-yillarga mo‘ljallangan Yangi O‘zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to‘g‘risida”gi PF-60-son Farmoni

sohaga tegishli boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

**Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga bog'liqligi.** Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining VI. «Tibbiyot va farmakologiya» ustuvor yo'nalishiga muvofiq bajarilgan.

**Muammoning o'rganilganlik darajasi.** Kapsulalar va inyeksion eritmalar tarkiblarini tanlash, turg'unligini ta'minlash va ishlab chiqarishni yo'lga qo'yish bo'yicha respublikamiz olimlaridan S.M.Mahkamov, M.U.Usubbaev, X.K.Djalilov, Z.A.Nazarova, X.M.Yunusova, Yo.S.Karieva, S.T.Azimov kabi o'zbek olimlarining ilmiy tadqiqotlari muhim ahamiyatga ega.

Dunyo miqyosida nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalar texnologiyasini, ularning tahlil usullarini ishlab chiqish, tibbiyot amaliyotida qo'llash uchun tavsiyalar berish bo'yicha tadqiqotlar quyidagi olimlar tomonidan olib borilgan: R. Arslan, B. Şenel, Y.Yazan, G.Bruni., D. Capsoni, Ch. Milanese, A. Cardini, M. Kiliç, K. Saritas, E. Ulutas, M.Nabila- Sweed, B. Emad, S.Pimple, P. Maurya, A. Joshi, A. Swami, R.Singh, M.Gurjar, Th.Soeiro, T. Nakamura, K. Shimizu, A.Alper Öztürk, Th.Soeiro, T.Nakamura, Jie Zhang, P.Maurya, A.I.Tixonov, Y.A.Ruban, T.G.YArnix, I.I.Baranova, A.Y.Karateev, Juravleva E.O, T.V.Orlova, M.N.Dadasheva, G.G.Ketova, P.A.Kirienko, O.A.Lesnaya va boshqalar.

Ushbu dissertatsiya ishi deksketoprofen trometamol substansiyasi asosida nosteroid yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega kapsula va tarkibi takomillashtirilgan inyeksiya uchun eritma dori shaklining texnologiyasini ilmiy asoslash, sifat me'yorlarini belgilash, turg'unligini aniqlash va tibbiyot amaliyotida qo'llashga tavsiya etish yuzasidan olib borilgan birinchi ilmiy izlanish hisoblanadi.

**Dissertatsiya mavzusining dissertatsiya bajarilgan oliy ta'lim muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari bilan bog'liqligi.** Dissertatsiya tadqiqoti Toshkent farmatsevtika institutining «Generik dori vositalarining takomillashtirilgan texnologiyalarni ishlab chiqish» mavzusidagi ilmiy-tadqiqot ishlari rejasiga muvofiq bajarilgan.

**Tadqiqot maqsadi** nosteroid yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega deksketoprofen trometamol substansiyasi asosida ichakda eriydigan kapsula va inyeksiya uchun eritma dori shakllari texnologiyasini ishlab chiqishdan iborat.

**Tadqiqot vazifalari:**

adabiyotlar tahlili hamda marketing izlanishlar natijalariga asosan yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega dori vositalarning assortimentini kengaytirishni dolzarbligini ilmiy asoslash;

faol substansiyaning struktura-mexanik hamda texnologik xossalarini o'rganish natijalariga asosan nosteroid yallig'lanishga qarshi ta'sir etuvchi kapsulaning tarkibi va ratsional texnologiyasini ishlab chiqish;

deksketoprofen trometamol substansiyasining eruvchanligidan kelib chiqib, «Fordeksa» inyeksiya uchun eritmaning tarkibi va texnologiyasini yaratish, ishlab chiqarishga joriy qilish;

yaratilgan dori vositalarining sifatini me'yoriy hujjatlar talablari bo'yicha baholash;

ishlab chiqilgan «Maldeksal» ichakda eriydigan kapsulasi uchun biofarmatsevtik nuqtai nazardan «Eruvchanlik» sinovini o'tkazish sharoitlarini tanlash;

taklif etilayotgan ishlab chiqilgan nosteroid yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega «Maldeksal» ichakda eriydigan kapsulalar va «Fordeksa» inyeksiya uchun eritma dori preparatlarini saqlash sharoitlarini va yaroqlilik muddatlarini belgilash;

tavsiya etilayotgan dori vositalarini tibbiyotda qo'llashga va ishlab chiqarishga ruhsat olish uchun me'yoriy hujjatlarni tayyorlash va O'zR SSV «Farmatsevtika mahsulotlari xavfsizligi markazi» Davlat muassasasiga taqdim etish.

**Tadqiqotning obyekti** sifatida yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega - deksketoprofen trometamol substansiyasi hamda uning asosida ishlab chiqilgan kapsula va inyeksiya uchun eritma dori shakllari olingan.

**Tadqiqotning predmeti** nosteroid yallig'lanishga qarshi deksketoprofen trometamol substansiyasi asosida inyeksiya uchun eritma va kapsula dori shakllarining tarkibi, texnologiyasi va sifat me'yorlarini ishlab chiqish, yaroqlilik muddatini belgilashdan hamda tegishli me'yoriy hujjatlarni tayyorlashdan iborat.

**Tadqiqotning usullari.** Tadqiqotni olib borishda zamonaviy texnologik, fizikaviy, fizik-kimyoviy (yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi, gaz xromatografiyasi, spektrofotometriya), biofarmatsevtik, farmakologik usullardan hamda tadqiqot natijalarining statistik tahlilida Styudentning t-mezonidan foydalanilgan.

**Tadqiqotning ilmiy yangiligi** quyidagilardan iborat:

ilk bor deksketoprofen trometamol substansiyasining texnologik va struktura-mexanik xossalarini aniqlash natijasida «Maldeksal» ichakda eriydigan kapsula dori shakli tarkibi va texnologiyalari ishlab chiqilgan;

yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega inyeksiya uchun eritma shaklidagi generik preparati uchun tarkib takomillashtirilgan va va texnologiyalari ishlab chiqilgan;

ichakda eriydigan kapsulalar hamda inyeksiya uchun eritma shaklidagi tavsiya qilinayotgan preparatlarning sifat va miqdor ko'rsatkichlari me'yoriy hujjatlarda ko'rsatilgan talablarga muvofiqligi isbotlangan;

ilk bor «Maldeksal» ichakda eriydigan kapsulani biofarmatsevtik nuqtai nazardan *in vitro* usuli yordamida baholash uchun «Eruvchanlik» testini o'tkazish sharoitlari asoslangan;

**Tadqiqotning amaliy natijalari** quyidagilardan iborat:

«Maldeksal» ichakda eriydigan kapsula dori shakli va «Fordeksa» inyeksiya uchun eritmani saqlanish sharoitlari aniqlangan hamda «tabiiy saqlash» va «tezlashtirilgan eskirish» usullarida yaroqlilik muddatlari belgilangan;

«Maldeksal» ichakda eriydigan kapsulasining yallig'lanishga qarshi ta'siri va xavfsizligi aniqlangan va uning samaradorligi solishtirma preparat «Deksalgin<sup>25</sup>» qobiqli tabletkasidan kam emasligi klinik oldi tadqiqotlarda isbotlangan;

«Fordeksa» inyeksiya uchun eritmaning spetsifik faolligi va o'tkir

zaharliligi aniqlangan va uning samaradorligi solishtirma preparat «Keyver»dan kam emasligi tajribalarda isbotlangan;

ilmiy tadqiqot natijasida yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega «Maldeksal» ichakda eriydigan kapsula uchun me'yoriy hujjatlar ishlab chiqilgan.

**Tadqiqot natijalarning ishonchliligi.** Tadqiqotda olingan natijalar zamonaviy fizik-kimyoviy (yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi, spektrofotometriya), texnologik, biofarmatsevtik, farmakologik tekshiruvlar asosida hamda ishlab chiqilgan texnologiyalar tajriba sanoat ishlab chiqarish sharoitida sinovdan o'tganligi bilan tasdiqlangan.

**Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.** Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati nosteroid yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega deksketoprofen trometamol substansiyasini saqlagan in'eksiya uchun eritma va ichakda eriydigan kapsulalarning tarkibi tanlanganligi hamda mo'tadil texnologiyalari ishlab chiqilganligi, sifat va miqdor ko'rsatkichlarining me'yorlari belgilanganligi, analoglariga nisbatan yuqori spetsifik faolligini isbotlanganligi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati ishlab chiqilgan «Fordeksa» inyeksiya uchun eritmasi uchun MCHJ «Bayan medical» bilan hamkorlikda me'yoriy hujjatlar ishlab chiqilganligi va «Farmatsevtika mahsulotlari xavfsizligi Markazi» Davlat muassasasi tomonidan tasdiqlanganligi, shuningdek «Maldeksal» ichakda eriydigan kapsulalar uchun me'yoriy hujjatlar MCHJ «Samarkand-England Eco-Medical» QK bilan birga ishlab chiqilganligi va tibbiyot amaliyotiga tatbiq etish maqsadida tasdiqlash uchun topshirilganligi bilan izohlanadi. Bu esa og'riq bilan kechadigan patologiyalarda qo'llaniladigan dori vositalar nomenklaturasini kengaytirishga xizmat qiladi.

**Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi.** Deksketoprofen trometamol asosida kapsula va inyeksiya uchun eritma texnologiyasini ishlab chiqish bo'yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

«Fordeksa» inyeksiya uchun eritmaga korxonada farmakopeya maqolasi (KFM 42 Uz-30124544-5207-2023) O'zR SSV huzuridagi «Farmatsevtika mahsulotlari xavfsizligi Markazi» Davlat muassasasi tomonidan tasdiqlangan va tibbiyotda qo'llashga ruxsat etilgan (DV/M 04364 /12/22 21 /12/22-sonli guvohnoma). Natijada, yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega samarador dori vositasini mahalliy farmatsevtik korxonada ishlab chiqish imkonini bergan;

«Maldeksal» kapsulasi uchun korxonada farmakopeya maqolasi loyihasi O'zR SSV huzuridagi «Farmatsevtika mahsulotlari xavfsizligi Markazi» Davlat muassasasiga ro'yxatdan o'tkazish uchun topshirilgan («Farmatsevtika mahsulotlari xavfsizligi Markazi» Davlat muassasasining 2024 yil 26 iyuldagi 41/11-10045-son xati, Sog'liqni saqlash vazirligining 2018 yil 15 oktyabrdagi 8n-3/280-son xati). Ushbu me'yoriy hujjatning tasdiqlanishi nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalar assortimentini kengaytirish imkonini beradi;

o'tkazilgan klinik oldi sinovlar natijasida «Maldeksal» kapsulasining spetsifik farmakologik faolligi hamda o'tkir zaharli emasligi isbotlangan (Sog'liqni saqlash vazirligining 2018 yil 15 oktyabrdagi 8n-3/280-son xati). Natijada

ishonchli og'riq qoldiruvchi, yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega bezarar dori vositasini ishlab chiqarish imkonini bergan;

«Maldeksal» ichakda eriydigan kapsula texnologiyasini ishlab chiqishga oid natijalar asosida «60910800-sanoat farmatsiya (turlari bo'yicha)» ta'lim yo'nalishi bo'yicha «Sanoat farmatsiyasi» o'quv qo'llanmasi ishlab chiqilgan (Guvohnoma № 000-065). Natijada, farmatsevtika oliy ta'lim muassasalari talabalarining bilimlarini boyitish va mustahkamlash imkonini bergan.

**Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi.** Mazkur tadqiqot natijalari 4 ta xalqaro va 4 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokama qilingan.

**Tadqiqot natijalarining e'lon qilinganligi.** Dissertatsiya mavzusi bo'yicha jami 14 ta ilmiy ish chop etilgan, shulardan O'zbekiston Respublikasi Oliy Attestatsiya komissiyasining falsafa doktori (PhD) ilmiy darajasini olish uchun asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 6 ta maqola, jumladan, 3 tasi respublika va 3 tasi xorijiy jurnallarda nashr etilgan.

**Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi.** Dissertatsiya tarkibi kirish, to'rtta bob, xulosa, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiya hajmi 104 betni tashkil etgan.

## DISSERTASIYANING ASOSIY MAZMUNI

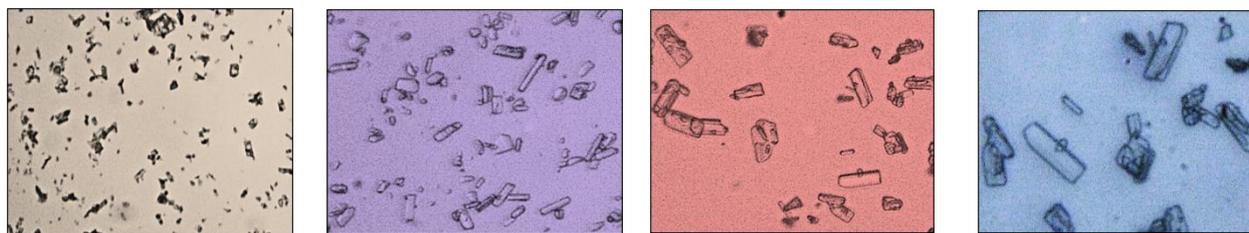
**Kirish** qismida o'tkazilgan tadqiqotlarning dolzarbligi va zarurati asoslangan, tadqiqotning maqsadi va vazifalari, obyekt va predmetlari tavsiflangan, respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi ko'rsatilgan, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan ilmiy natijalarning ilmiy va amaliy ahamiyati ochib berilgan, tadqiqot natijalarini amaliyotga joriy qilish, nashr etilgan ishlar va dissertatsiya tuzilishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning «**Nosteroid yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega dori vositalarining zamonaviy farmatsevtikada egallagan o'rni**» nomli birinchi bobida nosteroid yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega dori vositalarning bugungi kundagi ahamiyati, tibbiyot amaliyotida deksketoprofen trometamolni dori vositasi manbai sifatida qo'llanilishi, kapsulalarni va inyeksiya dori shakllarini zamonaviy dori shakllari orasida tutgan o'rni haqida ma'lumotlar keltirilgan. Ishlab chiqilayotgan dori preparatlarining biofarmatsevtik ko'rsatkichlari, samaradorligi va bioekvivalentligini o'rganish haqidagi adabiyot tahlili keltirigan Ushbu bobda O'zbekiston Respublikasi farmatsevtika bozoridagi ro'yhatga olingan nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalarining marketing tahlili natijalari bayon etilgan.

Dissertatsiyaning «**Deksketoprofen trometamol kapsulalari uchun tarkibini tanlash va texnologiyasini ishlab chiqish**» deb nomlangan ikkinchi bobida deksketoprofen trometamol substansiyasining struktura-mexanik va texnologik xossalarni o'rganish, kapsula dori turinining tarkibini ilmiy asoslash va texnologiyasini ishlab chiqishga, shuningdek, sifat ko'rsatkichlarini amaldagi me'yoriy hujjatlar talablariga muvofiqligini belgilashga bag'ishlangan.

Unda substansiya kristallitlar bilan ifodalandi, 15x20 kattalashtirish bilan individual kristallar kengligi 1,95 mikrometr 6,13 mikrometr va uzunligi - 6,31

mikrometr 18,59 mikrometr orasida o'zgarib turadi. Zarrachalarning o'rtacha uzunligining o'rtacha kengligiga nisbati 3:1 dan kam, ya'ni tahlil qilinayotgan substansiyaning kristallari tayoqchasimon shaklda bo'lib, novdasimon va anizodimetrik ko'rinishdaligi aniqlandi.



a) 15x3,7=55,5 okulyar    b) 15x10=150 okulyar    v)15x20=300 okulyar    g)15x40=600 okulyar

### 1-rasm. Deksketoprofen substansiyasi namunasining turli kattalikdagi mikrofotografiyasi.

Deksketoprofen trometamol substansiyasining texnologik ko'rsatkichlarini aniqlash O'zR DF I nashrida belgilangan usullar bo'yicha amalga oshirildi. Fraksion tarkibini aniqlash natijalariga ko'ra, tahlil qilanayotgan moddaning fraksiyalar bo'yicha taqsimlanishi notekis va ijobiy bo'lmagan texnologik xossalarga sabab bo'ldi. Shunday qilib, moddaning eng kam miqdori (2,04%) +1000 mkm dan katta zarrachalarga to'g'ri keldi. Moddaning asosiy qismi esa -1000mkm +500mkm (19,97%), -500 mkm +250 mkm (50,42%) va -250 mkm +160 mkm (20,25%) fraksiyalar bo'lib, (7,32%) substansiya -160 mkm kichik zarrachalardan iborat bo'ldi. Sochiluvchanlik ( $0,511 \cdot 10^{-3}$  kg/s) kabi ko'rsatkich salbiy natijalarni ko'rsatdi. Sochiluvchan zichlik ( $0,39$  g/sm<sup>3</sup>), tabiiy og'ish burchagi (62 gradus) ga tengligi aniqlandi va bu ko'rsatkichlar ham ijobiy bo'lmadi.

1-jadval

### Deksketoprofen substansiyasining texnologik ko'rsatkichlarini aniqlash natijalari (p=5)

Aniqlangan ko'rsatkich	O'lchov birligi	Olingan natijalar
Fraksion tarkib:	%	
+1000mkm		2,04
-1000mkm +500mkm		19,97
-500mkm +250mkm		50,42
-250mkm +160 mkm		20,25
-160 mkm		7,32
Sochiluvchanlik	$10^{-3}$ kg/s	0,511
Sochiluvchan zichlik	g/sm <sup>3</sup>	0,39
Tabiiy og'ish burchagi	gradus	62
Qoldiq namlik	%	2,07

Normativ hujjatda (NH 42 O‘z-8979-2018) ko‘rsatilgan va farmakologlar tavsiyasi bilan deksketoprofen trometamol substansiyasining terapevtik dozasi 36,9 mg teng deb belgilandi. Substansiyasining terapevtik dozasi kichik bo‘lganligi sababli egallagan hajmi xam kichikligi namoyon qildi. Shu sababli kapsula dori shaklini ishlab chiqishda № 3 o‘lchamli kapsulalardan foydalanish maqsadga muvofiqi belgilandi.

Jami 15 ga yaqin tarkiblar tayyorlandi va ulardan ijobiy texnologik ko‘rsatkichlarga ega bo‘lgan (№2,3,5,6,7) tarkiblar 2-jadvalda keltirilgan. Yuqoridagilarni inobatga olib, kapsula uchun eng optimal massa T-3 tarkib tanlab olindi.

Deksketoprofen trometamol substansiyalarning fizik-kimyoviy va texnologik xossalarini inobatga olgan holda, kapsulalanadigan massani nam donadorlash usulida tayyorlash ma‘qul deb topildi. Buning uchun deksketoprofen trometamol va maltoza substansiyalari teshigining diametri 150 mkm bo‘lgan elakdan o‘tkazildi. Makkajo‘xori kraxmalining yarim miqdori tortib olinib qo‘shildi va bir xil massa hosil bo‘lguncha aralashtirildi. Mo‘tadil nam massa hosil bo‘lguncha tozalangan suv purkab qo‘shildi. Nam massa teshigining diametri 3000 mkm li elak orqali o‘tkazilib, quritgich javonida 40-50°C haroratda mo‘tadil namlik qolguncha quritildi. Qurtilgan massa teshiginig diametri 1000 mkm bo‘lgan elak orqali o‘tkazilib, makkajo‘xori kraxmalining qolgan qismi va magniy stearat aralashmasi bilan upalandi. Hosil bo‘lgan massa 100 mg dan 3-o‘lchamli kapsulalarga joylandi.

2-jadval

**Deksketoprofen trometamol substansiyasini saqlagan kapsulanadigan massalarning tarkiblari va texnologik ko‘rsatkichlari**

№	Tarkiblar	Sochiluvchanlik, $10^{-3}$ kg/s	Sochiluvchan zichlik, $kg/m^3$	Tabiiy og‘ish burchagi, gradus	O‘lchami 0,2-0,5 mm fraksiyalarining ulushi, %	Qoldiq namlik, %	parchalanishi, daq
2	Deksketoprofen trometamol - 36,9 mg MKS – 60,0 mg NaKMS – 2,1 mg Magniy stearat – 1,0 mg Tozalangan suv	4,43± 0,78	0,442± 20,62	31,09± 1,05	80,32± 1,65	2,03± 0,22	7,75± 1,13
3	<b>Deksketoprofen trometamol - 36,9 mg</b> <b>Maltoza – 60,0 mg</b> <b>Makkajo‘xori kraxmali – 2,1mg</b> <b>Magniy stearat – 1,0mg</b> <b>Tozalangan suv</b>	<b>5,93 ±0,92</b>	<b>0,785±20,19</b>	<b>32,5±1,52</b>	<b>97,41±1,02</b>	<b>1,92 ±0,42</b>	<b>5,10±0,21</b>
5.	Deksketoprofen trometamol - 36,9 mg Mikrokristallikselluloza – 51 mg NaKMS – 2,1 mg Kalsiy stearat – 1,0 mg Tozalangan suv	3,78± 0,68	0,622±17, 83	35,22± 1,70	92,32± 1,91	2,02± 0,20	6,07± 0,58

6	Deksketoprofen trometamol - 36,9 mg Laktoza monogidrat – 48,1 mg Kremniy dioksid – 10,0 mg Polivinilpirrolidin– 4,0 mg Talk – 1,0 mg Etil spirti 96 %	5,79± 1,09	0,578±16, 47	32,04± 1,66	92,14± 1,38	2,05± 0,33	6,55± 1,45
7	Deksketoprofen trometamol - 36,9 mg Izomalt – 60,0 mg Makkajo‘xori kraxmali – 2,1mg Kalsiy stearat – 1,0mg Etil spirt 70 %	4,08± 1,29	0,698±18, 20	30,02± 1,28	88,8± 0,78	1,8± 0,21	5,07± 0,54

Deksketoprofen trometamol substansiyasini va kapsulanadigan massaning texnologik ko‘rsatkichlarini qiyosiy o‘rganish natijalariga asosan kapsulanadigan massaning fraksiyalar bo‘yicha taqsimlanishi nisbatan ancha ijobiy bo‘lgan. Olingan natijalar 3-jadvalda keltirildi.

3-jadval

### Deksketoprofen trometamol substansiyasini va kapsulanadigan massaning texnologik xossalarini qiyosiy o‘rganish

Aniqlangan ko‘rsatkich	O‘lchov birligi	Deksketoprofen substansiyasin	Kapsulanadigan massa
Fraksion tarkib:	%		
+1000mkm		2,04	1,6
-1000mkm +500mkm		19,97	20,82
-500mkm +250mkm		50,42	51,49
-250mkm +160 mkm		20,25	21,31
-160 mkm		7,32	4,78
Sochiluvchanlik	10 <sup>-3</sup> kg/s	0,511	5,93
Sochiluvchan zichlik	g/sm <sup>3</sup>	0,39	0,785
Tabiiy og‘ish burchagi	gradus	62	32,5
Qoldiq namlik	%	2,07	1,92

Bu o‘z navbatida kapsulanadigan massaning sochiluvchanligini ham ijobiy tomonga siljitgan: ushbu ko‘rsatkich 0,511\*10<sup>-3</sup> kg/s dan 5,93\*10<sup>-3</sup> kg/s gacha oshgan. Xuddi shunday sochiluvchan zichlik ham ortgan (0,39 g/sm<sup>3</sup> dan 0,785 g/sm<sup>3</sup> gacha). Deksketoprofen trometamol substansiyasi tabiiy og‘ish burchagi salbiy natijaga ega bo‘lgan (62,0 gradus), kapsulanadigan massaniki esa ijobiy natija ko‘rsatgan (32,5 gradus). Shu bilan birga qoldiq namlik (2,07%) dan (1,97%) gacha kamaygani aniq bo‘ldi.

«Kapsulalar» umumiy farmakopeya maqolasi (O‘zR DF I nashri) va amaldagi MH talablariga asosan «Maldeksal» kapsulalarining sifatini baholash bo‘yicha tadqiqotlar olib borildi va aniqlangan sifat va miqdor ko‘rsatkichlari belgilangan me‘yorlarga to‘liq mos kelishi isbotlandi. Olingan natijalar 4-jadvalda keltirilgan.

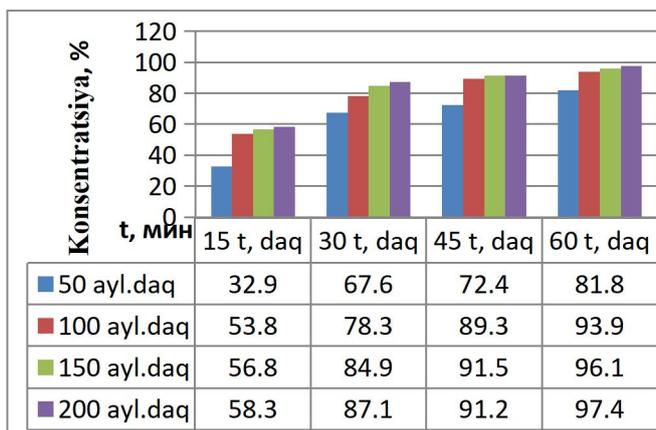
## «Maldeksal» kapsulalarning sifat ko'rsatkichlarini aniqlash natijalari

O'rganilgan ko'rsatkich	MH bo'yicha talablar	Tahlil natijalari
Tashqi ko'rinishi	Oq yoki deyarli oq kukunni o'z ichiga olgan to'q sariq rangli qopqoqli va oq korpusli qattiq jelatin kapsulalari	Mos keladi
Chinligi	Tekshiriluvchi eritmasi xromatogrammasidagi asosiy cho'qqining ushlanis vaqti standart eritma xromatogrammasida deksketoprofen trometamol cho'qqisining ushlanish vaqtiga to'g'ri kelishi kerak (YuSSX)	Mos keladi
	230 dan 360 nm gacha bo'lgan to'lqin uzunligi oralig'idagi tekshiriluvchi eritmasi va standart namuna eritmasi deksketoprofen trometamolning yutilish spektrlari bir xil to'lqin uzunliklarida maksimum va minimum bo'lishi kerak (UF spektrofotometriyasi)	Mos keladi
Kapsulaning o'rtacha og'irligi, g ± va undan chetlanishi, %	0,1363-0,1700 g ±10,0%	0.1494g; - 2.56% +3.01%
Inkapsulalangan massaning o'rtacha og'irligi, g ± va undan chetlanishi, %	0,090-0,110 g ±10,0%	0.1023g; - 1.89% +2.41%
Parchalanishi	20 daqiqadan ortiq emas	12 daqiqa 15 soniya
Og'ir metallar	0.001% dan ko'p emas	Mos keladi
Quritish paytida massa yo'qotish	2.0 % dan ko'p emas	1.04%
Erishi	Bufer bosqichi Buferda pH 6,8 - 1 soatdan keyin deksketoprofen miqdori kamida 75% (Q)	85.48%

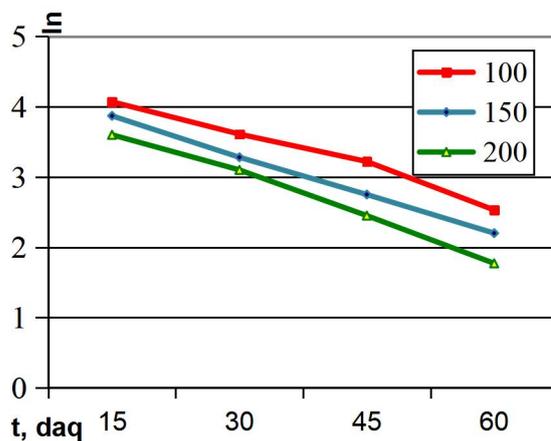
	Kislota bosqichi 0,1 M xlorid kislota eritmasida - 2 soatdan keyin deksketoprofenning miqdori 10% dan ko'p bo'lmasligi kerak.	4.85%
Yot moddalar	YuQX, O'zR DF keltirilgan 2.0 % dan ko'p emas	2.0 % dan oshib ketmadi
Mikrobiologik tozaligi	Bakteriyalarning umumiy soni 1000 CFU / g dan oshmaydi Xamirturush va mog'or qo'ziqorinlari soni - 100 CFU / g dan oshmaydi Escherichia coli - yo'q / g	Mos keladi
Dozalanishning bir xilligi	Og'irlik o'lchash orqali AV ≤ 15 %	4.55%
Miqdoriy tahlili	(YuSSX) 22,5 - 27,5 mg / kapsula. (miqdorning foizlarda 90,0% - 110,0%)	24.85 mg/kapsula
	UF spektrofotometriyasi. 22,5 - 27,5 mg / kapsula. (miqdorning foizlarda 90,0% - 110,0%)	25.08 mg/kapsula

«Maldeksal» kapsulalar tarkibi va texnologiyasi birinchi marta ishlab chiqilganligini hisobga olgan holda «Eruvchanlik» testini o'tkazish sharoitlarini belgilash bo'yicha izlanishlar olib borildi. Tahlil qilingan kapsulalardan ta'sir etuvchi moddalarni ajralib chiqishini o'rganish uchun O'zR DF I nashriga kiritilgan «Kurakchali aralashtirgich» usulidan foydalanildi.

«Maldeksal» kapsulalaridan kurakchali aralashtirgichni turli tezliklardagi deksketoprofen trometamolni ajralib chiqishi 2-rasmda keltirildi. Olingan natijalarga ko'ra ko'rsatilgan kurakchali aralashtirgichning aylanish tezligi 50 ayl/daq teng bo'lganda deksketoprofen trometamol ajralib chiqishi eng kam qiymatni ko'rsatib, 15, 30, 45 va 60 daqiqada 32,9%, 67,6%, 72,4%, 81,8% teng bo'ldi. Kurakchani boshqa aylanish tezliklarida (100, 150, 200 ay/daq) faol moddaning ajralib chiqishi ko'proq bo'lib: 45 daqiqa ichida 89,3%, 91,5%, 91,2% miqdorni tashkil etdi. Kurakchani ratsional aylanish tezligini ilmiy asoslash maqsadida 100, 150 va 200 ay/daq tezliklari uchun ta'sir etuvchi moddaning miqdori qiymatlarining antilogarifmlari hisoblandi. 3-rasmda keltirilgan natijalar tenglamaning birinchi tartibiga 150 ay/daq tezlik to'g'ri kelganini isbotladi.



**2-rasm Deksketoprofen trometamolni kapsulalardan ajralib chiqishini kurakchali aralashtirgichning aylanish tezligiga bog'liqligi**



**3-rasm. Tahlil qilingan kapsulalardan deksketoprofen trometamolni erishining antilogarifm egri chizig'i**

«Maldeksal» kapsulalar sifatini biofarmatsevtik nuqtai nazardan baholash uchun in vitro tajribalarini o'tkazishda quyidagi sharoitlar tavsiya etildi: erish profilini aniqlash uchun ketma-ket ikkita muhit ishlatiladi – vodorodxlorid kislotasining 0,1 M eritmasi (kapsulalar 120 daqiqa ichida erimasligi kerak) va pH -7,4 ga teng bo'lgan fosfat bufer eritma (45 daqiqa ichida ta'sir etuvchi moddaning 75% ajralib chiqishi kerak), muhit hajmi –1000 ml, kurakchani aylanish tezligi 150 ayl/daq, harorat rejimi -  $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ .

Nosteroid yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega «Maldeksal» kapsulalari uchun ishlab chiqilgan «Eruvchanlik» sinovi MCHJ «SEEM» farmatsevtik ishlab chiqarish korxonasi sifat nazorati bo'limida sinovdan o'tkazildi.

Dissertatsiyaning «**Deksketoprofen trometamol substansiyasi asosida olingan inyeksiya uchun eritma texnologiyasini ishlab chiqish**» deb nomlangan uchinchi bobida «Fordeksa» inyeksiya uchun eritmasining tarkibini tanlash va texnologiyasini yaratish, korxonada ishlab chiqish, taklif etilayotgan dori shaklining sifat ko'rsatkichlarini aniqlash natijalari keltirilgan.

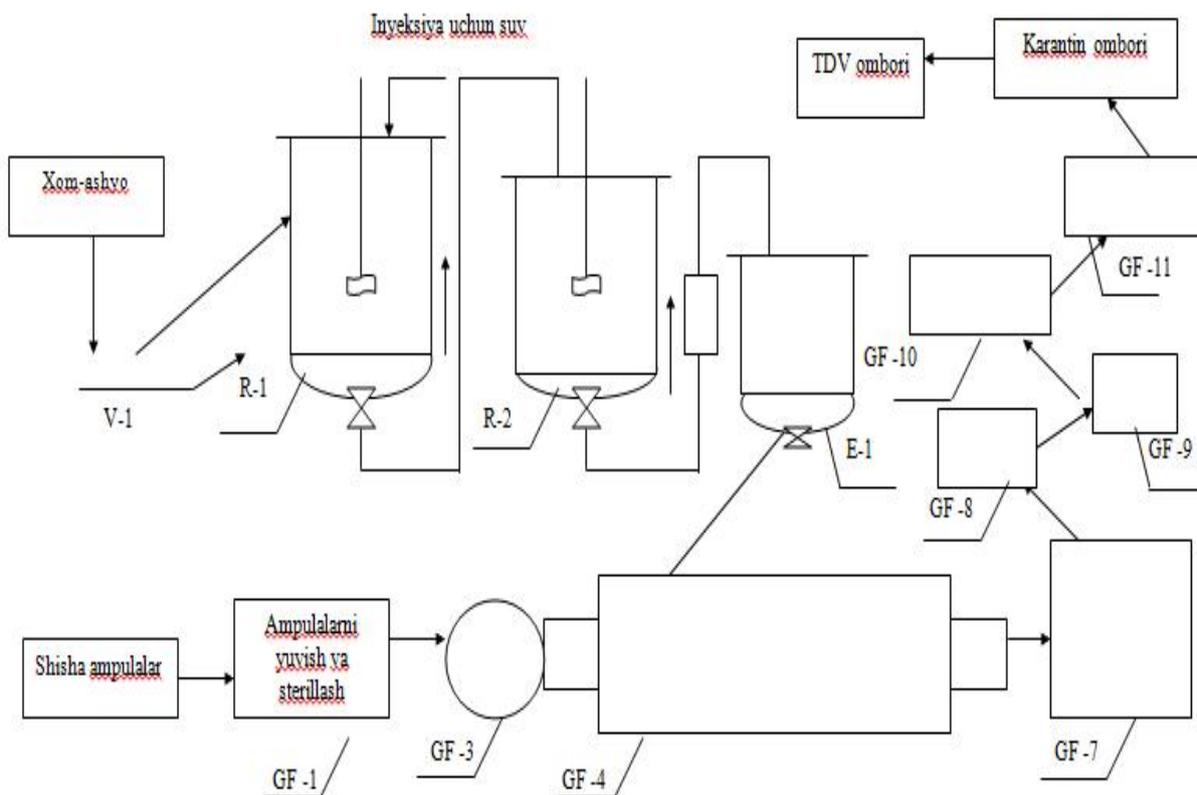
Tavsiya etilayotgan «Fordeksa» inyeksiya uchun eritma tarkibiga erituvchi sifatida inyeksion suv, etil spirti, hamda eruvchanligini yaxshilash uchun propilenglikol va dietilenglikolmonoetil eritmalardan foydalanildi. Inyeksion eritma olish uchun ishlatilgan barcha erituvchilar «Bakterial endotoksinlar» va «Pirogenlik» MH talabiga javob berdi.

Deksketoprofen trometamol substansiyasi asosida inyeksiya shaklidagi dori vositasining texnologiyasini ishlab chiqish maqsadida 15 ga yaqin namunaviy tarkiblar tayyorlandi, ulardan qoniqarli natija bergan 10 ta tarkib OOO «Bayan medical» bazasidagi laboratoriya sharoitida kichik hajmda aseptik sharoitda tayyorlandi. Ularning tarkiblari 5-jadvalda keltirilgan. Olingan natijalarga asosan 2-tarkib tanlab olindi.

**«Fordeksa» inyeksiya uchun eritmasi tarkibini tanlash uchun o‘rganilgan tarkiblar**

Dori va yordamchi moddalar nomi	Tarkibga kiruvchi moddalar miqdori, mg									
	T-1	T-2	T-3	T-4	T-5	T-6	T-7	T-8	T-9	T-10
Deksketoprofen trometamol	73,8	<b>73,8</b>	73,8	73,8	73,8	73,8	73,8	73,8	73,8	73,8
Natriy metabisulfit (0,1-1,0 %)	2		2	2	2					2
Propilenglikol (20 %)	200		100		200					
Etanol 96 %	100	<b>200</b>				100				
Mannitol (4,4 %)			100							
Natriy xlorid (8,3 %)		<b>8</b>						400		9
Benzil spirti (0,5-10 %)	9		9		9		+			
Natriya gidroksid (6,5-8,5)	pH 6,5-7,5	<b>pH 7,4</b>	pH 8,0-9,0		pH 8,0-9,0		+	pH 7,0-8,0		
Limon kislotasi (1-5 %)				pH 6,5-7,5						
Glitserin (1-50 %)							16			
Natriy ssitrat (99 %)				10,04						
Metakrezol							2,5			
Natriy edetat					1,2					
Natriy digidrofosfat					3					
Metilparagidroksibenz oat									0,60	
Natriy digidrofosfat suvsiz eritmasi					3					
Natriy sulfid						1				
Dinatriy kislota tuzi								10		
Inyeksiya uchun suv	2,0 ml gacha	<b>2,0 ml gacha</b>	2,0 ml gacha							

Yuqorida qayd etilgan texnologik jarayonlar OOO «Bayan medical» ishlab chiqaruvchi korxonasi, inyeksion eritmalar ishlab chiqarish sexida va sifatini baholash ishlari ushbu korxonaning laboratoriyasida amalga oshirildi. Ishlab chiqarish jarayonlari 4-rasmda sxema tarzida keltirilgan. «Fordeksa» inyeksiya uchun eritmalarini tayyorlash ikki qavat devorli va aralashtirgich bilan ta'minlangan, germetik yopiladigan R-1 reaktorida amalga oshirildi. Tayyorlanadigan eritma hajmining taxminan 0,5 miqdorida inyeksiya uchun suv saqlash idishidan toza reaktor R-1 ga o'tkazildi. Keyin 40-45°C gacha sovutildi. Ushbu 200 l li hajmli seriya uchun tortib olingan xomashyolar (natriy xlorid, deksketoprofen, etanol) reaktorning xomashyolarni solish lyukidan inyeksion suvga solindi. Lyuk yopilib, reaktorning pastki qismidagi aralashtirgich ishga tushirildi va solingan massa to'liq eriguncha 20-30 daqiqa davomida aralashtirildi.



V-1-Tarozi, R-1-Eritma tayyorlash reaktori, R-2-Tayyorlangan eritmani saqlash reaktori, E-1-Eritmani ampulalarga quyish dan oldingi oraliq reaktor, GF-1-Ampulalarni yuvish va sterilizatsiya qilish mashinasi, GF-3-Ampulalarni avtomatik uzatish stoli, GF-4-Ampulalarni to'ldirish va kavsharlash mashinasi, GF-7-Sterilizator, GF-8-Sterillangan ampulalarni avtomatik va vizual ko'rikdan o'tkazish, GF-9-Yorliqlash uskunasi, GF-10-Karton qutilarga qadoqlash uskunasi

#### 4-rasm. «Fordeksa» inyeksiya uchun eritmaning jihozli texnologik sxemasi

Moddalar to'liq erib ketgach eritmaning xajmi 200 litrga inyeksiya uchun suv bilan yetkazildi va yana 20 daqiqa davomida aralashtirildi. Aralashtirish tugagandan so'ng, eritmadan na'muna olinib uning pH qiymati tekshirildi. Eritmaning pH qiymati 7,4 bo'lishi uchun natriy gidroksidning 0,1 M li eritmasidan qo'shgan holda korreksiyalandi. Hosil bo'lgan eritmadan uning tashqi ko'rinishi, pH qiymati va asosiy moddalarning miqdorini nazorat qilish uchun tahlilga namuna olindi.

Tayyorlangan eritma filtrlandi va 2 ml ampulalarga quyildi, so'ng terminal sterilizatorida (suv bug'i asosida) sterilizatsiya qilindi. Natijalar 6-jadvalda keltirildi.

Shunday qilib, «Fordeksa» inyeksiya uchun eritmaning termik sterilizatsiya usulda 100 °C 30 va 40 daqiqa davomida sterilizatsiya qilish davrida eritma o'z rangini, tiniqligini va yot moddalardan xoli ekanligini o'zgarmadi, ammo pH muhitini (6,3 va 6,7) ga tushib ketdi va qoniqarsiz ko'rsatkichlarni namoyon qildi. 121 °C 8 daqiqa va 121 °C 15 daqiqa sharoitlarida olib borilgan sterilizatsiya

davrida esa eritmalarning barcha ko‘rsatkichlari talab darajasida saqlanib qolgani aniqlandi.

6-jadval

**«Fordeksa» inyeksiya uchun eritmaning turli sterillash usullarini tanlash natijalari**

№	Sterillash usuli	Sterillash harorati va vaqti	pH	Eritma ning tashqi ko‘rinishi	Yot moddalari	Miqdor iy tahlil
1.	Termik sterilizatsiya	121 °C 8 daqiqa	7,05	tiniq, rangsiz	aniqlanma di	49,16 mg/2ml
2.	Termik sterilizatsiya	121 °C 15 daqiqa	7,01	tiniq, rangsiz	aniqlanma di	46,16 mg/2ml
3.	Termik sterilizatsiya	100 °C 30 daqiqa	6,3	tiniq, rangsiz	aniqlanma di	44,16 mg/2ml
4.	Termik sterilizatsiya	100 °C 40 daqiqa	6,7	tiniq, rangsiz	aniqlanma di	43,16 mg/2ml

Shunday qilib, «Fordeksa» inyeksiya uchun eritmaning termik sterilizatsiya usulda 100 °C 30 va 40 daqiqa davomida sterillizatsiya qilish davrida eritma o‘z rangini, tiniqligini va yot moddalardan xoli ekanligini o‘zgartirmadi, ammo pH muhitini (6,3 va 6,7) ga tushib ketdi va qoniqarsiz ko‘rsatkichlarni namoyon qildi. 121 °C 8 daqiqa va 121 °C 15 daqiqa sharoitlarida olib borilgan sterilizatsiya davrida esa eritmalarning barcha ko‘rsatkichlari talab darajasida saqlanib qolgani aniqlandi.

Shuningdek, «Fordeksa» inyeksiya uchun eritmaning sifat ko‘rsatkichlarini aniqlash hamda ularning me‘yoriy hujjat talablariga mosligini belgilash bo‘yicha tadqiqotlar olib borildi. Bunda O‘zR DF ning I nashri va 2016 yil 31-oktyabrdagi Vazirlar Mahkamasining 365 - sonli qarorining talablariga asosan quyidagi ko‘rsatkichlar aniqlandi va olingan natijalar 7-jadvalda keltirildi.

«Fordeksa» inyeksiya uchun eritmaning barcha sifat ko‘rsatkichlari OOO «Bayan medical» farmatsevtik ishlab chiqarish korxonasi sifat nazorati bo‘limida aniqlandi.

Dissertatsiyaning «**Kapsula va inyeksiya uchun eritmaning saqlanish sharoiti va yaroqlilik muddatini aniqlash**» deb nomlangan to‘rtinchi bobida kapsula va inyeksiya shaklidagi dori vositalarining turg‘unligini aniqlash bo‘yicha tadqiqotlar va ularning natijalari keltirilgan. Ishlab chiqilgan «Maldeksal» ichakda eruvchi kapsula va «Fordeksa» inyeksiya uchun eritmaning saqlanish sharoitlari va yaroqlilik muddatlarini belgilash 21±2<sup>0</sup>C da tabiiy saqlash sharoitida (uzoq muddatli sinovlar) va I-42-2-82 yo‘riqnomasiga asosan ZDP-2080 termostatida, 60<sup>0</sup>C (kapsula) va 45<sup>0</sup>C (inyeksiya uchun eritma) haroratlarda «Tezlashtirilgan eskirish» (qisqa muddatli sinovlar) usulida olib borildi. Olingan natijalarga asosan dori preparatlarning yaroqlilik muddati 2 yil deb belgilandi.

**«Fordeksa» inyeksiya uchun eritmaning sifat ko'rsatkichlarini aniqlash natijalari**

O'rganilgan ko'rsatkich	MH bo'yicha talablar	Tahlil natijalari
Tashqi ko'rinishi	Tiniq rangsiz yoki ozgina sarg'ish rangli eritma	Mos keladi
Chinligi	Tekshiriluvchi eritma xromatogrammasidagi asosiy cho'qqining ushlanish vaqti standart eritma xromatogrammasida deksketoprofen trometamol cho'qqisining ushlanish vaqtiga to'g'ri kelishi kerak (YuSSX)	Mos keladi
	Tekshiriluvchi eritmasi xromatogrammasidagi asosiy cho'qqining ushlanish vaqti standart eritma xromatogrammasida etanol cho'qqisining ushlanish vaqtiga to'g'ri kelishi kerak (GSX)	Mos keladi
Tiniqliligi	Preparat tiniq eritma yoki etalon suspenziyasi I bilan solishtirilganda o'tmasligi kerak	Mos keladi
Rangliligi	Preparat rangsiz bo'lishi yoki preparatning rang intensivligi GY5 standartidan oshmasligi kerak	Mos keladi
pH	6,5 dan 8,5 gacha	7,4
Yot moddalar	Yot aralashmalari: parchalanish mahsulotlari (R-(-) enantiomerdan tashqari) 0,6% dan oshmasligi kerak	Aniqlanmadi
	Parchalanish mahsulotlarining miqdori: -Ajralish mahsuloti A: 0,2% dan oshmasligi kerak. -Har qanday boshqa parchalanish mahsuloti 0,1% dan oshmasligi kerak (YuSSX)	Aniqlanmadi
Yot aralashmalar R-(-)- enantiomer	R-(-) enantiomer 0,1% dan oshmasligi kerak	0,025%
Mexanik qo'shimchalar: Ko'rinadigan zarralar	Ko'rinadigan zarralar bo'lmasligi kerak	Mos keladi
	- 10 mkmdan katta zarrachalar: 6000 zarrachalar / ampula dan oshmasligi kerak	> 10 mkm-145 zarracha/ampula
Ko'rinmas zarralar	- 25 mkm dan katta zarrachalar: 600 zarracha/ampula oshmasligi kerak	> 25 mkm - 3 zarracha/ampula
Ampulani to'ldirish hajmi	Preparatning hajmi nominal hajmdan kam bo'lmasligi kerak, maksimal ruhsat etilgan og'ish +2% ni tashkil qiladi.	2,10 ml
Sterillik	Preparat steril bo'lishi kerak	Mos keladi
Bakterial endotoksinlar	Preparatda 1,6 eU / mg dan oshmasligi kerak	Mos keladi
Toksiklik	Preparat toksik bo'lmasligi kerak	Mos keladi
Miqdoriy tahlil	47,5 - 52,5 mg/2ml. (YuSSX) (miqdorning foizlarda 95,0% - 105,0%)	49,16 mg/2ml
	180,0 - 220,0 mg/2ml. (GSX) (miqdorning foizlarda 90,0% - 110,0%)	197,27 mg/2ml

## XULOSALAR

1. O‘zbekiston Respublikasi farmatsevtika bozori o‘rganilib, deksketoprofen trometamol substansiyasi asosidagi kapsula dori shaklining mavjud emasligi, preparatlarning asosan xorijdan keltirilayotganligi hamda iste‘molchilar talabini e‘tiborga olib preparatlarni yaratish va ishlab chiqarishni mahalliyLashtirish dolzarb ekanligi isbotlandi.

2. Deksketoprofen trometamol substansiyasining zarrachalar shakli, o‘lchami, shuningdek texnologik xossalarini aniqlash natijalari asosida kapsula dori shakli uchun yordamchi moddalar majmuasi hamda nam donadorlash usuliga asoslangan texnologiyasi taklif etildi.

3. Ishlab chiqilgan kapsula va inyeksiya uchun eritmaning sifat va miqdor ko‘rsatkichlari aniqlandi va amaldagi me‘yoriy hujjatlar talabiga javob berishi isbotlandi.

4. «Maldeksal» kapsulalarining «Eruvchanlik» sinovini o‘tkazish sharoitlari ilmiy asoslandi. Bunda quyidagi sharoitlar taklif etildi: birinchi erish muhiti - 0,1 M vodorodxlorid kislotasi, ikkinchi erish muhiti - pH -7,4 ga teng bo‘lgan fosfat bufer eritma, muhit hajmi - 1000 ml, harorat  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ , kurakchali aralashtirgichning aylanish tezligi - 150 ayl/daq.

5. Tavsiya etilayotgan «Maldeksal» kapsulasi va «Fordeksa» inyeksiya uchun eritmasining yaroqlilik muddati va saqlanish sharoitini belgilash tabiiy saqlanish  $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$  da haroratda va “tezlashtirilgan eskirish” usullarida («Maldeksal» kapsulalari uchun  $60^{\circ}\text{C}$  da, «Fordeksa» inyeksiya uchun eritmasi uchun  $45^{\circ}\text{C}$ ) olib borildi va yaroqlilik muddati 2 yil deb belgilandi.

6. O‘tkazilgan tadqiqotlar natijasida «Fordeksa» inyeksiya uchun eritmasi uchun korxonada farmakopeya maqolasi loyihasi ishlab chiqildi va O‘zR SSV huzuridagi «Farmatsevtika mahsulotlari xavfsizligi Markazi» Davlat muassasi tomonidan tasdiqlandi.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**УСМОНОВА МАЛИКАХОН КОМИЛЖОН КИЗИ**

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ И РАСТВОРА ДЛЯ  
ИНЪЕКЦИЙ НА ОСНОВЕ ДЕКСКЕТОПРОФЕНА ТРОМЕТАМОЛА**

**15.00.01- технология лекарств**

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

**Ташкент -2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2024.1.PhD/Far119**

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

**Научный руководитель:** **Максудова Фируза Хуршидовна**  
доктор фармацевтических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Назарова Зарифа Алимджановна**  
доктор фармацевтических наук, профессор

**Миракилова Дилфуза Ботиралиевна**  
доктор фармацевтических наук, старший научный сотрудник

**Ведущая организация:** **Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан**

Защита диссертации состоится «21» апреля 2025 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 41). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «4» апреля 2025 года.  
(Реестр протокола расов № 41 от «4» апреля 2025 года).



**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 философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Всемирной организации здравоохранения, болевой синдром у людей составляет до 40% случаев обращения к врачам. На сегодняшний день до 65% населения мира испытывают боли различной природы, и более 30 миллионов человек ежедневно принимают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Поэтому важное значение имеет разработка оригинальных и генерических лекарственных средств с целью расширения номенклатуры препаратов данной фармакотерапевтической группы, применяемых при боли, вызванной различными патологиями, доказательство их безопасности, а также эффективности в результате доклинических и клинических исследований, внедрение их в медицинскую практику.

В мировом масштабе проводятся научные исследования по синтезу лекарственных субстанций, в частности химических веществ, обладающих нестероидным противовоспалительным действием, проведению скрининга с помощью фармакологических исследований, созданию удобных для применения лекарственных форм. В связи с этим особое внимание уделяется исследованиям, направленным на научное обоснование состава и технологии оригинальных и генерических лекарственных средств, определение норм качества в соответствии с международными требованиями, обеспечение терапевтической эффективности, безопасности и стабильности.

В результате проводимых в нашей республике реформ в фармацевтической отрасли достигаются определенные результаты по налаживанию производства импортозамещающих, конкурентоспособных лекарственных препаратов с высокой терапевтической эффективностью. В 22-й цели Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы определены такие важные задачи, как «Увеличение объема производства продукции фармацевтической промышленности в 3 раза и доведение уровня обеспечения внутреннего рынка до 80 процентов». В связи с этим важное значение имеет разработка жидких и твердых лекарственных форм на основе субстанции декскетопрофена трометамола, обладающей нестероидным противовоспалительным действием, решение вопросов стандартизации, обеспечение стабильности, а также налаживание их производства отечественными фармацевтическими предприятиями.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-411 от 26 октября 2022 г. «О дополнительных мерах по обеспечению населения качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», № ПП-14 от 10 января 2024 г. «О дополнительных мерах по дальнейшему развитию фармацевтической отрасли и ускорению реализации инвестиционных

проектов», а также в указе Президента Республики Узбекистан № УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах» и в других нормативно-правовых документах, относящихся к данной области.

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

**Степень изученности проблемы.** Большое значение имеют научные исследования узбекских ученых, таких как С.М. Махкамов, М.У. Усуббаев, Х.К. Джалилов, З.А. Назарова, Х.М. Юнусова, Ё.С. Кариева, С.Т. Азимов по подбору составов, обеспечению стабильности и налаживанию производства капсул и инъекционных растворов.

В мировом масштабе исследования по разработке технологии нестероидных противовоспалительных препаратов, методов их анализа, рекомендаций для применения в медицинской практике проводились следующими учеными: R. Arslan, B. Şenel, Y. Yazan, G. Bruni, D. Capsoni, Ch. Milanese, A. Cardini, M. Kiliç, K. Saritas, E. Ulutas, M. Nabila-Sweed, B. Emad, S. Pimple, P. Maurya, A. Joshi, A. Swami, R. Singh, M. Gurjar, Th. Soeiro, T. Nakamura, K. Shimizu, A. Alper Öztürk, Th. Soeiro, T. Nakamura, Jie Zhang, P. Maurya, А.И. Тихонов, Ю.А. Рубан, Т.Г. Ярных, И.И. Барановой, А.Е. Каратеевым, Е.О. Журавлевой, Т.В. Орловой, М.Н. Дадашевой, Г.Г. Кетовой, П.А. Кириенко, О.А. Лесной и др.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по научному обоснованию технологии, установлению норм качества, определению стабильности и рекомендации для применения в медицинской практике лекарственной формы капсул и усовершенствованного раствора для инъекций с нестероидным противовоспалительным действием на основе субстанции декскетопрофена трометамола.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательской работой вуза, в котором выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института на тему «Разработка усовершенствованных технологий генерических лекарственных средств».

**Целью исследования** является разработка технологии кишечнорастворимых капсул и раствора для инъекций на основе субстанции декскетопрофена трометамола, обладающего нестероидным противовоспалительным действием.

**Задачи исследования:**

научно обосновать актуальность расширения ассортимента противовоспалительных лекарственных средств на основе анализа литературы и результатов маркетинговых исследований;

разработать состав и рациональную технологию капсул, обладающих

нестероидным противовоспалительным действием на основе результатов изучения структурно-механических и технологических свойств активной субстанции;

исходя из растворимости субстанции декскетопрофена трометамола, разработать состав и технологию раствора для инъекций «Фордекса», а также внедрить в промышленное производство;

провести оценку качества разработанных лекарственных средств согласно требованиям нормативных документов;

выбрать условия проведения теста «Растворение» с целью биофармацевтической оценки кишечнорастворимых капсул «Малдексал»;

установить условия хранения и сроки годности предлагаемых разработанных кишечнорастворимых капсул "Мальдексаль" и раствора для инъекций «Фордекса», обладающих нестероидным противовоспалительным действием;

подготовить нормативные документы и представить в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» МЗ РУз для получения разрешения на медицинское применение и производство рекомендуемых лекарственных средств.

**Объектом исследования** является субстанция декскетопрофена трометамола, обладающая противовоспалительным действием, а также разработанные на ее основе капсулы и раствор для инъекций.

**Предметом исследования** является разработка состава, технологии и норм качества раствора для инъекций и капсулированной лекарственной формы на основе нестероидной противовоспалительной субстанции декскетопрофен трометамол, установление срока годности и подготовка соответствующих нормативных документов.

**Методы исследования.** В исследовании использованы современные технологические, физические, физико-химические (высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография, спектрофотометрия), биофармацевтические, фармакологические методы, а также t-критерий Стьюдента при статистическом анализе результатов исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые в результате определения технологических и структурно-механических свойств субстанции декскетопрофена трометамола разработан состав и технология кишечнорастворимых капсулированной лекарственной формы «Малдексал»;

усовершенствован состав и разработана технология генерического препарата в виде раствора для инъекций, обладающего противовоспалительным действием;

доказано соответствие качественных и количественных показателей рекомендованных препаратов в форме кишечнорастворимых капсул и раствора для инъекций требованиям, приведенным в нормативных документах;

впервые для оценки кишечнорастворимой капсулы «Малдексал» с биофармацевтической точки зрения методом *in vitro* обоснованы условия проведения теста «Растворение».

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

определены условия хранения кишечнорастворимой капсулированной лекарственной формы «Малдексал» и раствора для инъекций «Фордекса», а также установлены сроки годности методами «естественного хранения» и «ускоренного старения»;

по результатам доклинических исследований установлено противовоспалительное действие и безопасность кишечнорастворимых капсул «Малдексал», доказано, что по эффективности они не уступает препарату сравнения «Дексалгин25» в форме таблеток, покрытых оболочкой;

определена специфическая активность и острая токсичность раствора для инъекций «Фордекса»: экспериментально доказано, что его эффективность не уступает препарату сравнения «Кейвер»;

по результатам научного исследования разработана нормативная документация для кишечнорастворимых капсул «Малдексал», обладающих противовоспалительным действием.

**Достоверность результатов исследования.** Полученные в ходе исследования результаты подтверждены современными физико-химическими (высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия), технологическими, биофармацевтическими и фармакологическими методами анализа. Проведенные исследования прошли апробацию в процессе опытно-промышленного производства.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в подборе состава и разработке рациональной технологии для получения инъекционного раствора и кишечнорастворимых капсул, содержащих субстанцию декскетопрофена трометамола, обладающую нестероидным противовоспалительным действием, а также установлении норм качественных и количественных показателей и доказательстве более высокой специфической активности по сравнению с аналогами.

Практическая значимость результатов исследования обусловлена разработкой совместно с ООО «Bayan medical» и утверждением Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» нормативных документов на разработанный инъекционный раствор «Фордекса», а также разработкой совместно с СП ООО "Samarkand-England Eco-Medical" нормативных документов на кишечнорастворимые капсулы «Малдексал» и их представлением на утверждение для внедрения в медицинскую практику. Это послужит расширению номенклатуры лекарственных средств, применяемых при патологиях, сопровождающихся болевым синдромом.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по разработке технологии капсул и раствора для инъекций на основе декскетопрофена трометамола:

ГУ «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз утверждена Фармакопейная статья предприятия на раствор для инъекций «Фордекса» (ФСП 42 Уз-30124544-5207-2023), а также получено разрешение к медицинскому применению (удостоверение № DV/M 04364/12/2221). В результате получена возможность в результате была предоставлена возможность производить эффективное лекарственное средство с противовоспалительным действием на местном фармацевтическом предприятии;

в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» МЗ РУз представлен проект фармакопейной статьи предприятия на капсулы «Малдексал» (письмо ГУ «Центр безопасности фармацевтической продукции» №41/11-10045 от 26 июля 2024 года, письмо Министерства здравоохранения №8н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате утверждения данного нормативного документа появится возможность расширения ассортимента нестероидных противовоспалительных лекарственных средств;

в результате проведенных доклинических испытаний доказана специфическая фармакологическая активность и отсутствие острой токсичности капсул «Малдексал» (письмо Министерства здравоохранения №8н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате появилась возможность производства безвредного лекарственного средства с надежным обезболивающим и противовоспалительным действием;

по результатов разработки технологии кишечнорастворимых капсул «Малдексал» разработано учебное пособие «Промышленная фармация» по направлению образования «60910800-промышленная фармация (по видам)» (свидетельство № 000-065). В результате это позволило обогатить и укрепить знания студентов высших фармацевтических учебных заведений.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования обсуждались на 4х международных и 4х республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 6 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 3 научных статей опубликованы в республиканских журналах и 3 статья в зарубежном журнале.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 104 страниц.

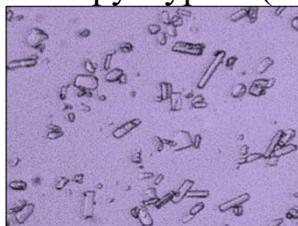
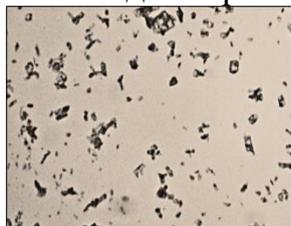
## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность проводимых исследований, описаны цели и задачи, объект и предметы исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, описаны научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, внедрены результаты исследования в практику, приведены сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, названной **«Роль лекарственных средств форм с нестероидным противовоспалительным действием в современной фармацевтике»** приведены сведения о значении лекарственных средств с нестероидным противовоспалительным действием на сегодняшний день, применении в медицинской практике декскетопрофена трометамола в качестве субстанции для лекарственных средств, роли капсул и инъекционных растворов среди современных лекарственных форм. В данной главе приведен обзор литературы по изучению биофармацевтических показателей, эффективности и биоэквивалентности лекарственных средств, а также представлены результаты маркетингового анализа зарегистрированных на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан нестероидных противовоспалительных препаратов.

Вторая глава диссертации, названная **«Подбор состава и разработка технологии капсул декскетопрофена трометамола»** посвящена изучению структурно-механических и технологических свойств субстанции декскетопрофена трометамола, научному обоснованию состава и разработке технологии капсулированной лекарственной формы, а также определению соответствия показателей их качества требованиям действующих нормативных документов.

Установлено, что субстанция представлена кристаллитами, при увеличении 15x20 ширина отдельных кристаллов варьируется в пределах 1,95 - 6,13 мкм, а длина - 6,31 - 18,59 мкм. Отношение средней длины частиц к средней ширине меньше соотношения 3:1, т.е. кристаллы анализируемой субстанции имеют палочковидную форму и характеризуются стержневидной и анизодиметрической структурой. (Рис. 1)



а) 15x3,7=55,5 окуляр    б) 15x10=150 окуляр    в) 15x20=300 окуляр    г) 15x40=600 окуляр

**Рис.1. Микрофотография образцов субстанции декскетопрофена при различных увеличениях**

Определение технологических показателей субстанции дексетопрофена трометамола проводили методами, приведенными в ГФ РУз I изд. По результатам определения фракционного состава установлено неравномерное распределение анализируемого вещества по фракциям, что и привело к неблагоприятным технологическим свойствам. Так, наименьшее количество вещества (2,04%) пришлось на частицы размером более 1000 мкм. Основную часть вещества составили фракции -1000 мкм +500 мкм (19,97%), -500 мкм +250 мкм (50,42%) и -250 мкм +160 мкм (20,25%), а 7,32% субстанции состояло из частиц размером менее 160 мкм. Такой показатель, как сыпучесть ( $0,511 \cdot 10^{-3}$  кг/с), показал отрицательные результаты. Было установлено, что насыпная плотность составляет  $0,39$  г/см<sup>3</sup>, а угол естественного откоса - 62 градуса, и эти показатели также оказались неблагоприятными. (Таб.1)

Таблица 1

**Результаты изучения технологических показателей субстанции дексетопрофена (n=5)**

Определяемые показатели	Ед.изм.	Полученные результаты
Фракционный состав:	%	
+1000мкм		2,04
-1000мкм +500мкм		19,97
-500мкм +250мкм		50,42
-250мкм +160 мкм		20,25
-160 мкм		7,32
Сыпучесть	$10^{-3}$ кг/с	0,511
Насыпная плотность	г/см <sup>3</sup>	0,39
Угол естественного откоса	градус	62
Остаточная влажность	%	2,07

Терапевтическая доза субстанции дексетопрофена трометамола, указанная в нормативном документе (НН 42 Уз-8979-2018) и рекомендованная фармакологами, установлена равной 36,9 мг. Из-за малой терапевтической дозы субстанции объем, занимаемый ею, также оказался небольшим. Поэтому при разработке капсулированной лекарственной формы было установлено, что целесообразно использование капсул размера № 3.

Всего было приготовлено около 15 составов, из которых составы с положительными технологическими показателями (№ 2,3,5,6,7) приведены в таблице 2. Учитывая вышеизложенное, для капсулы был выбран оптимальный состав массы Т-3.

Учитывая физико-химические и технологические свойства субстанции дексетопрофена трометамола, было решено для получения капсулируемой массы использовать метод влажного гранулирования. Для этого субстанцию дексетопрофена трометамола и мальтозу просеивали через сито с

диаметром отверстий 150 мкм. Добавляли отвешенное половинное количество кукурузного крахмала и перемешивали до получения однородной массы. Для получения умеренно влажной массы добавляли очищенную воду методом распыления. Влажную массу пропускали через сито с диаметром отверстий 3000 мкм и сушили в сушильном шкафу при температуре 40-50°C до умеренной влажности. Высушенную массу просеивали через сито с диаметром отверстий 1000 мкм, опудривали смесью, состоящей из оставшейся части кукурузного крахмала и стеарата магния. Полученную массу помещали в капсулы № 3 по 100 мг.

Таблица 2

**Составы капсулируемых масс, содержащих субстанцию декскетопрофена трометамола и их технологические показатели**

№	Составы	Сыпучесть, 10 <sup>-3</sup> кг/с	Насыпная плотность, кг/м <sup>3</sup>	Угол естественного откоса, градус	Доля фракций с размером частиц 0,2-0,5 мм, %	Остаточная влажность, %	Распадаемость, мин
2	Декскетопрофена трометамол - 36,9 мг МКЦ – 60,0 мг NaКМЦ – 2,1 мг Магния стеарат – 1,0 мг Вода очищенная	4,43± 0,78	0,442± 20,62	31,09± 1,05	80,32± 1,65	2,03± 0,22	7,75± 1,13
3	<b>Декскетопрофена трометамол -36,9 мг</b> <b>Мальтоза – 60,0 мг</b> <b>Крахмал кукурузный – 2,1мг</b> <b>Магния стеарат – 1,0мг</b> <b>Вода очищенная</b>	<b>5,93 ±0,92</b>	<b>0,785±20,19</b>	<b>32,5±1,52</b>	<b>97,41±1,02</b>	<b>1,92 ±0,42</b>	<b>5,10±0,21</b>
5.	Декскетопрофена трометамол - 36,9 мг МКЦ – 51 мг NaКМЦ – 2,1 мг Кальция стеарат – 1,0 мг Вода очищенная	3,78± 0,68	0,622±17,83	35,22± 1,70	92,32± 1,91	2,02± 0,20	6,07± 0,58
6	Декскетопрофена трометамол - 36,9 мг Лактозы моногидрат – 48,1 мг Кремния диоксид – 10,0 мг Поливинилпирролидин– 4,0 мг Тальк – 1,0 мг Спирт этиловый 96 %	5,79± 1,09	0,578±16,47	32,04± 1,66	92,14± 1,38	2,05± 0,33	6,55± 1,45
7	Декскетопрофена трометамол - 36,9 мг Изомальт – 60,0 мг Крахмал кукурузный – 2,1мг Кальция стеарат – 1,0мг Спирт этиловый 70 %	4,08± 1,29	0,698±18,20	30,02± 1,28	88,8± 0,78	1,8± 0,21	5,07± 0,54

На основании результатов сравнительного исследования технологических показателей субстанции декскетопрофена трометамола и капсулируемой массы было установлено, что распределение капсулируемой

массы по фракциям оказалось относительно более положительным. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Сравнительное изучение технологических свойств субстанции и капсулируемой массы декскетопрофена трометамола**

Определяемый показатель	Ед.изм.	Субстанция декскетопрофена	Капсулируемая масса
Фракционный состав:	%		
+1000мкм		2,04	1,6
-1000мкм +500мкм		19,97	20,82
-500мкм +250мкм		50,42	51,49
-250мкм +160 мкм		20,25	21,31
-160 мкм		7,32	4,78
Сыпучесть	10 <sup>-3</sup> кг/с	0,511	5,93
Насыпная плотность	г/см <sup>3</sup>	0,39	0,785
Угол естественного откоса	градус	62	32,5
Остаточная влажность	%	2,07	1,92

Это, в свою очередь, оказало положительное влияние на сыпучесть капсулируемой массы: данный показатель увеличился с 0,511\*10<sup>-3</sup> кг/с до 5,93\*10<sup>-3</sup> кг/с. Аналогичным образом возросла насыпная плотность (с 0,39 г/см<sup>3</sup> до 0,785 г/см<sup>3</sup>). Угол естественного откоса субстанции декскетопрофена трометамола имел неудовлетворительное значение (62,0 градуса), а капсулируемая масса показала положительный результат (32,5 градуса). При этом остаточная влажность снизилась с 2,07% до 1,92%.

Были проведены исследования по оценке качества капсул «Малдексал» на основании общей фармакопейной статьи «Капсулы» (ГФ РУз I изд.) и требований действующей НД. Было доказано, что изучаемые качественные и количественные показатели полностью соответствуют установленным нормам. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Результаты определения показателей качества капсул «Малдексал»**

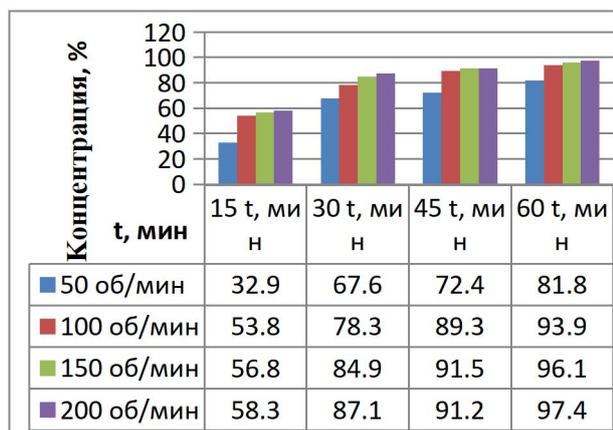
Определяемый показатель	Нормы по НД	Результаты определения
Внешний вид	Твердые желатиновые капсулы с белым корпусом и темно-желтой крышкой, содержащие белый или почти белый порошок	Соответствует
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика декскетопрофена трометамола на хроматограмме стандартного раствора (ВЭЖХ)	Соответствует

	Исследуемый р-р и р-р стандартного образца в диапазоне длин волн от 230 до 360 нм и должны иметь спектры поглощения декскетопрофена трометамола с максимумами и минимумами при одинаковых длинах волн (УФ-спектрофотометрия)	Соответствует
Сред. масса капсулы, г± и отклонения от неё, %	0,1363-0,1700 г ±10,0%	0.1494г; - 2.56% +3.01%
Сред. масса инкапсулируемой массы, г± и откл. от неё, %	0,090-0,110 г ±10,0%	0.1023г; - 1.89% +2.41%
Распадаемость	Не более 20 мин	12 мин 15 сек
Тяжелые металлы	Не более 0.001%	Соответствует
Потеря в массе при высушивании	Не более 2.0 %	1.04%
Растворение	Буферный этап В буфере с рН 6,8 - через 1 час содержание декскетопрофена не менее 75% (Q)	85.48%
	Кислотная стадия В 0,1 М растворе соляной кислоты - через 2 ч содержание декскетопрофена не должно превышать 10%.	4.85%
Посторонние примеси	ТСХ, ГФ РУз не более 2,0%	Соответствует
Микробиологическая чистота	Общее количество бактерий не превышает 1000 КОЕ/г Количество дрожжевых и плесневых грибов - не более 100 КОЕ/г Escherichia coli - отсутствует/г	Соответствует
Однородность дозирования	Путём взвешивания: АВ≤15 %	4.55%
Количественное определение	(ВЭЖХ) 22,5 - 27,5 мг / капсула. (количество в %: 90,0% - 110,0%)	24.85 мг/капсула
	УБ спектрофотометрия 22,5 - 27,5 мг / капсула. (количество в %: 90,0% - 110,0%)	25.08 мг/капсула

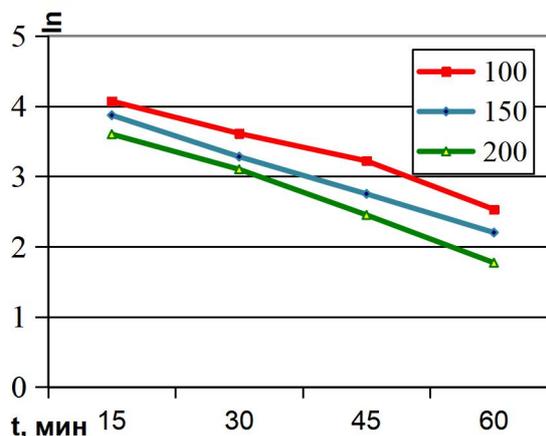
Учитывая, что состав и технология капсул «Малдексал» разработаны впервые, были проведены исследования по определению условий проведения теста «Растворение». Для изучения высвобождения действующих веществ из анализируемых капсул использовали метод «Лопастной мешалки», включенный в ГФ РУз I изд.

Высвобождение декскетопрофена трометамола из капсул «Малдексал» при различных скоростях вращения лопастной мешалки показано на рисунке 2. Согласно полученным результатам, при скорости вращения указанной лопастной мешалки, равной 50 об/мин, высвобождение декскетопрофена

триметамола было наименьшим и составило 32,9%, 67,6%, 72,4%, 81,8% через 15, 30, 45 и 60 минут, соответственно. При других скоростях вращения лопасти (100, 150, 200 об/мин) высвобождение активного вещества было выше: через 45 минут составило 89,3%, 91,5%, 91,2%. С целью научного обоснования рациональной скорости вращения лопасти были рассчитаны антилогарифмы значений количества действующего вещества для скоростей 100, 150 и 200 об/мин. Результаты, представленные на рисунке 3, доказывают, что уравнению первого порядка соответствует скорость 150 об/мин.



**Рис. 2. Зависимость высвобождения декскетопрофена триметамола из капсул от скорости вращения лопастной мешалки**



**Рис. 3. Кривая антилогарифма высвобождения декскетопрофена триметамола из анализируемых капсул**

Для оценки качества капсул «Малдексал» с биофармацевтической точки зрения при проведении экспериментов *in vitro* рекомендованы следующие условия: для определения профиля растворения последовательно используются две среды - 0,1 М раствор соляной кислоты (капсулы не должны растворяться в течение 120 минут) и фосфатный буферный раствор с рН 7,4 (в течение 45 минут должно выделиться 75% действующего вещества), объем среды - 1000 мл, скорость вращения мешалки 150 об/мин, температурный режим -  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ .

Тест «Растворение», разработанный для капсул нестероидного противовоспалительного препарата «Малдексал» апробирован в отделе контроля качества фармацевтического производственного предприятия ООО «SEEM».

В третьей главе диссертации, названной «Разработка технологии раствора для инъекций на основе субстанции декскетопрофена триметамола», представлены результаты подбора состава и создания технологии раствора для инъекций «Фордекса», производства в промышленных условиях, определения показателей качества предлагаемой лекарственной формы.

В качестве растворителя в предлагаемом растворе для инъекций «Фордекса» использовали воду для инъекций, этиловый спирт, а также растворы пропиленгликоля и диэтиленгликольмоноэтилового эфира для

улучшения растворимости. Все растворители, использованные для получения инъекционного раствора, соответствовали требованиям НД по показателям «Бактериальные эндотоксины» и «Пирогенность».

С целью разработки технологии инъекционного лекарственного средства на основе субстанции декскетопрофена трометамола было приготовлено около 15 модельных составов, из которых 10 составов с наиболее удовлетворительными результатами были приготовлены в лабораторных условиях на базе ООО «Bayan medical» в малых объемах в асептических условиях. Их составы приведены в таблице 5. Согласно полученным результатам был выбран состав №2.

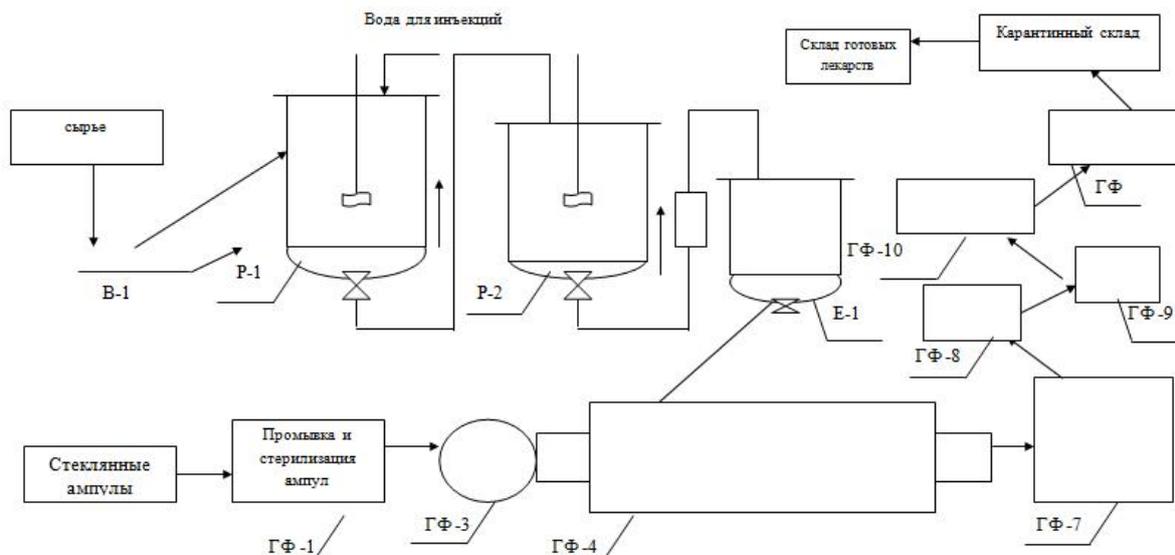
Таблица 5

Изученные составы для подбора состава раствора для инъекций «Фордекса»

Наименование лекарственных и вспомогательных в-в	Количество, мг									
	T-1	T-2	T-3	T-4	T-5	T-6	T-7	T-8	T-9	T-10
Декскетопрофен трометамол	73,8	<b>73,8</b>	73,8	73,8	73,8	73,8	73,8	73,8	73,8	73,8
Натрия метабисульфит (0,1-1,0 %)	2		2	2	2					2
Пропиленгликоль (20 %)	200		100		200					
Этанол 96 %	100	<b>200</b>				100				
Маннитол (4,4 %)			100							
Натрия хлорид (8,3 %)		<b>8</b>						400		9
Бензиловый спирт (0,5-10 %)	9		9		9		+			
Натрия гидроксид (6,5-8,5)	pH 6,5-7,5	pH <b>7,4</b>	pH 8,0-9,0		pH 8,0-9,0		+	pH 7,0-8,0		
Лимонная кислота (1-5 %)				pH 6,5-7,5						
Глицерин (1-50 %)							16			
Натрия цитрат (99 %)				10,04						
Метакрезол							2,5			
Натрия эдетат					1,2					
Натрия дигидрофосфат					3					
Метилпарагидроксибензоат									0,60	
Натрия дигидрофосфат (безводный раствор)					3					
Натрия сульфит						1				
Соль динатриевой кислоты								10		
Вода для инъекций	До 2,0 мл	До 2,0 мл	До 2,0 мл	До 2,0 мл	До 2,0 мл	До 2,0 мл	До 2,0 мл	До 2,0 мл	До 2,0 мл	До 2,0 мл

Вышеуказанные технологические процессы были проведены на производственном предприятии ООО «Bayan medical» в цехе по производству инъекционных растворов, а работы по оценке качества - в лаборатории этого предприятия. Производственные процессы схематически

представлены на рисунке 4. Приготовление растворов для инъекций «Фордекса» осуществлялось в герметически закрываемом реакторе Р-1 с двойными стенками и мешалкой. Приблизительно 0,5 объема воды для инъекций переносили из резервуара для хранения в чистый реактор Р-1. Затем охлаждали до 40-45°С. Отвешенное сырье для этой серии объемом 200 л (хлорид натрия, декскетопрофен, этанол) загружали через люк реактора в воду для инъекций. Закрывали люк, включали мешалку в нижней части реактора и перемешивали в течение 20-30 мин до полного растворения загруженной массы.



В-1-Весы, Р-1-Реактор для приготовления раствора, Р-2-Реактор для хранения приготовленного раствора, Е-1-Промежуточный реактор перед заливкой раствора в ампулы, ГФ-1-Машина для мойки и стерилизации ампул, ГФ-3-Автоматический стол подачи ампул, ГФ-4-Машина для наполнения и запайки ампул, ГФ-7-Стерилизатор, ГФ-8-Автоматический и визуальный контроль стерилизованных ампул, ГФ-9-Оборудование для маркировки, ГФ-10-Оборудование для упаковки в картонные коробки.

**Рис. 4. Технологическая схема оборудования для изготовления раствора для инъекций «Фордекса»**

После полного растворения веществ объем раствора доводили до 200 литров водой для инъекций и перемешивали еще 20 минут. По окончании перемешивания отбирали пробу раствора и проверяли его значение рН. Для достижения значения рН раствора, равного 7,4 проводили корректировку путем добавления 0,1 М раствора гидроксида натрия. Из полученного раствора были взяты пробы для анализа с целью контроля его внешнего вида, значения рН и содержания основных веществ.

Приготовленный раствор фильтровали и разливали в ампулы по 2 мл, затем стерилизовали в терминальном стерилизаторе (на основе водяного пара). Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6

**Результаты выбора различных методов стерилизации раствора для инъекций «Фордекса»**

№	Метод стерилизации	Температура и время стерилизации	pH	Внешний вид раствора	Посторонние примеси	Количественное определение
1.	Термическая стерилизация	121 °С 8 мин	7,05	Прозрачный, бесцветный	не обнаружено	49,16 мг/2мл
2.	Термическая стерилизация	121 °С 15 мин	7,01	Прозрачный, бесцветный	не обнаружено	46,16 мг/2мл
3.	Термическая стерилизация	100 °С 30 мин	6,3	Прозрачный, бесцветный	не обнаружено	44,16 мг/2мл
4.	Термическая стерилизация	100 °С 40 мин	6,7	Прозрачный, бесцветный	не обнаружено	43,16 мг/2мл

Таким образом, в период стерилизации раствора для инъекций «Фордекса» методом терминальной стерилизации при 100 °С в течение 30 и 40 мин. раствор не изменил своего цвета, прозрачности, не наблюдались посторонние примеси, однако рН среды снизился до 6,3 и 6,7, соответственно, что является неудовлетворительными показателями. Установлено, что во время стерилизации, проведенной при температуре 121 °С в течение 8 и 15 мин, все показатели растворов сохранялись на требуемом уровне.

Также были проведены исследования по определению качественных показателей раствора для инъекций «Фордекса» и оценке их соответствия требованиям нормативного документа. При этом в соответствии с требованиями ГФ РУз I изд. и постановления Кабинета Министров № 365 от 31 октября 2016 года были определены требуемые показатели, а полученные результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7

**Результаты определения качественных показателей раствора для инъекций «Фордекса»**

Определяемый показатель	Нормы по НД	Результаты определения
Внешний вид	Прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор	Соответствует
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме исследуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика декскетопрофена трометамола на хроматограмме стандартного раствора (ВЭЖХ)	Соответствует
	Время удерживания основного пика на хроматограмме исследуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика этанола на хроматограмме стандартного раствора (ГЖХ)	Соответствует

Прозрачность	Препарат не должен быть менее прозрачным по сравнению с прозрачным раствором или эталонной суспензией I	Соответствует
Цветность	Препарат должен быть бесцветным, или интенсивность цвета препарата не должна превышать стандарта GY5	Соответствует
pH	от 6,5 до 8,5	7,4
Посторонние примеси	Посторонние примеси: продукты разложения (за исключением R- (-) -энантиомера) не должны превышать 0,6%	Не обнаружено
	Количество продуктов разложения: - Продукт разложения А: не должен превышать 0,2%. - Любой другой продукт разложения не должен превышать 0,1% (ВЭЖХ)	Не обнаружено
Посторонние примеси R-(-)- энантиомер	R- (-) энантиомер не должен превышать 0,1%	0,025%
Механические включения: Видимые частицы	Видимые частицы должны отсутствовать	Соответствует
	- Количество частиц > 10 мкм не должно превышать 6000 частиц на ампулу	> 10 мкм-145 частиц на ампулу
Невидимые частицы	-Количество частиц > 25 мкм не должно превышать 600 частиц на ампулу	> 25 мкм - 3 частицы на ампулу
Объем заполнения ампул	Объем препарата не должен быть меньше номинального, максимально допустимое отклонение составляет +2%.	2,10 мл
Стерильность	Препарат должен быть стерильным	Соответствует
Бактериальные эндотоксины	В препарате не должно превышать 1,6 еЕд/мг	Соответствует
Токсичность	Препарат не должен быть токсичным	Соответствует
Количественное определение	47,5 - 52,5 мг/2мл. (ВЭЖХ) (количество в %: 95,0% - 105,0%)	49,16 мг/2мл
	180,0 - 220,0 мг/2мл. (ГЖХ) (количество в %: 90,0% - 110,0%)	197,27 мг/2мл

Все показатели качества раствора для инъекций «Фордекса» были определены в отделе контроля качества фармацевтического производственного предприятия ООО «Bayan medical».

В четвертой главе диссертации, названной «**Определение условий хранения и срока годности капсул и раствора для инъекций**», представлены исследования и полученные результаты по определению стабильности лекарственных средств в капсулированной и инъекционной форме. Установление условий хранения и сроков годности разработанной кишечнорастворимой капсулы «Малдексал» и раствора для инъекций «Фордекса» проводили в условиях естественного хранения при температуре  $21 \pm 2^\circ\text{C}$  (долгосрочные испытания) и согласно инструкции И-42-2-82 в

термостате ZDP-2080 при температурах 60°C (капсулы) и 45°C (раствор для инъекций) методом «ускоренного старения» (краткосрочные испытания). На основании полученных результатов срок годности лекарственных препаратов установлен равным 2 годам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучен фармацевтический рынок Республики Узбекистан, доказано отсутствие капсулированной лекарственной формы на основе субстанции декскетопрофена трометамола, установлено, что препараты в основном импортируются из-за рубежа, а также обоснована актуальность создания и локализации производства препаратов с учетом потребительского спроса.

2. На основе результатов определения формы, размера частиц, а также технологических свойств субстанции декскетопрофена трометамола для капсулированной лекарственной формы предложен комплекс вспомогательных веществ и технология, основанная на методе влажного гранулирования.

3. Определены качественные и количественные показатели разработанных капсул и раствора для инъекций, доказано их соответствие требованиям действующих нормативных документов.

4. Научно обоснованы условия проведения теста «Растворение» для капсул «Малдексал». При этом были предложены следующие условия: первая среда растворения - 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, вторая среда растворения - фосфатный буферный раствор с рН 7,4, объем среды - 1000 мл, температура  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ , скорость вращения лопастной мешалки - 150 об/мин.

5. Проведены исследования по определению сроков годности и условий хранения предлагаемых капсул «Малдексал» и раствора для инъекций «Фордекса» методами естественного хранения при температуре  $21 \pm 2^\circ\text{C}$  и «ускоренного старения» (при 60°C для капсул «Малдексал», при 45°C для инъекционного раствора «Фордекса»). Установлен срок годности равный 2 годам.

6. В результате проведенных исследований разработан проект фармакопейной статьи предприятия для инъекционного раствора «Фордекса», который утвержден Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC  
DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE 04/30.12.2019.FAR.32.01  
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE TASHKENT  
PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

---

**USMONOVA MALIKAKHON KOMILJON QIZI**

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR CAPSULES AND SOLUTION  
FOR INJECTIONS BASED ON DEXKETOPROFEN TROMETAMOL**

**15.00.01 – drug technology**

**DISSERTATION ABSTRACT FOR THE DOCTOR'S OF PHILOSOPHY (PhD)  
ON PHARMACEUTICAL SCIENCES**

**Tashkent – 2025**

**The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2024.1.PhD/Far119**

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

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

**Scientific supervisor:** **Maksudova Firuza Khurshidovna**  
Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

**Official opponents:** **Nazarova Zarifa Alimdzhanovna**  
Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

**Mirakilova Dilfuza Botiraliyevna**  
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher

**Leading organization:** **State Institution "Center for Pharmaceutical Product Safety"**

Defense will take place on «21» April 2025 at 13<sup>00</sup> at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (Address:100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek str 45, phone +99871 256-37-38, fax +99871 256-45-04, e-mail:info@pharmi.uz.).

The dissertation is available at the Information Resource Centre of Tashkent pharmaceutical institute (№71). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek str., 45. Phone: (99871) 256-37-38.

Abstract of dissertation sent out on «4» April 2025.  
(Mailing Protocol Registry №71 on «4» April 2025).



**K.S.Rizayev**  
Chairman of scientific council on conferment of scientific degrees, D.M.Sc

**E.S. Karieva**  
Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

**F.F.Urmanova**  
Chairman of scientific seminar under scientific council on conferment of scientific degrees, D.Pharm.Sc., Professor

## INTRODUCTION (dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD))

**The aim of the research** is to develop the technology of enteric capsule and solution drug forms for injection based on dexketoprofen trometamol substance with nonsteroidal anti-inflammatory effect.

**The object of the research** is the substance dexketoprofen trometamol with anti-inflammatory effect, as well as the capsule and solution drug forms for injection developed on its basis.

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

it is developed that the determining the technological and structural-mechanical properties of the dexketoprofen trometamol substance, the composition and technologies of the enteric capsule drug form «Maldexal»;

it is developed that for a generic drug in the form of a solution for injection with anti-inflammatory effect, the content and the technologies;

it is justified that the quality and quantity indicators of the recommended preparations in the form of enteric capsules and solution in accordance with the requirements specified in the normative legal acts;

it is justified that the conditions for conducting the «Solubility» test for the in vitro evaluation of the «Maldexal» enteric-coated capsule from a biopharmaceutical point of view;

**Implementation of the research results.** Based on the results of the study of the topic of improving the technology of capsule and solution for injection of dexketoprofen trometamol:

the enterprise pharmacopoeia article «Fordexa» solution for injection (FSP 42 Uz-30124544-5207-2023) is approved by the State Institution «the Center for the Safety of Pharmaceutical Products» under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and is allowed to be used in medicine (Certificate No. DV/M 04364 /12/22 21 /12/22). As a result, it was possible to develop an effective drug with anti-inflammatory effect at a local pharmaceutical enterprise;

the draft article of the enterprise pharmacopoeia for the capsule «Maldexal» was submitted for registration to the State Institution “the Center for the Safety of Pharmaceutical Products” under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Letter of the State Institution «the Center for the Safety of Pharmaceutical Products» on July 26, 2024, No. 41/11-10045, Letter of the Ministry of Health on October 15, 2018, No. 8n-3/280). The approval of this regulatory document allows to expand the range of nonsteroidal anti-inflammatory drugs;

the result of pre-clinical tests, the specific pharmacological activity of «Maldexal» capsule and its non-acute toxicity have been proven. (Letter of the Ministry of Health on October 15, 2018, No. 8n-3/280). As a result, it was possible to produce a reliable pain-relieving, anti-inflammatory drug;

the results of the development of enteric capsule technology «Maldexal», the «Industrial pharmacy» training manual was developed in the sphere of education «60910800-Industrial pharmacy (by types)» (Certificate № 000-065). As a result,

pharmaceuticals made it possible to enrich and strengthen the knowledge of students of higher educational institutions.

**The structure and volume of the dissertation.** The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 104 pages.

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

**I бўлим (I часть, I part)**

1. Максудова Ф.Х., Усмонова М.К., Каримов О.У. Ўзбекистон Республикасида рўйхатга олинган ностероид яллиғланишга қарши воситаларнинг маркетинг таҳлили // Инфекция, иммунитет ва фармакология.-2022.-№4.- Б.237-243 (15.00.00., № 6).

2. Максудова Ф.Х., Усмонова М.К., Каримов О.У. Декскетопрофен субстанциясининг структура-механик ва технологик хоссаларини ўрганиш // Фармацевтика журнали.-Ташкент.-2022.-№5.- Б.31-35 (15.00.00., № 2).

3. Максудова Ф.Х., Усмонова М.К., Турсунова М.Х. Изучение острой токсичности и специфической активности капсул «Декскетопрофен трометамол» // Инфекция, иммунитет ва фармакология.-2023.-№4.- С.147-153 (15.00.00., № 6).

4. Usmonova M.K., Maksudova F.X., Usubbaev A.M. Deksketoprofen trametamol capsule drug form composition selection and technology development // American Journal Of Biomedical Science & Pharmaceutical Innovation.-2023.- Vol.03.- P.6-13 (ISSN – 2771-2753; ResearchBib=9,7).

5. Усмонова М.К., Максудова Ф.Х., Турсунова М.Х., Юсупова Ш.Б. Изучение острой токсичности и специфической активности препарата «Фордекса» // Eurasian journal of medical and natural sciences.-2024.- Vol.4- P.188-192 (ISSN – 2181-287X; ResearchBib=9,1).

6. Maksudova F.Kh., Usmonova M.K., Khamdamov M.M. Selection of composition and development of technology “Fordexa” injection drug form // Central asian journal of Medical and natural sciences.-2024.- Vol.05 -P.861-870 (ISSN – 2660-4159; ResearchBib=13,3).

**II бўлим (II часть, II part)**

1. Usmonova M.K., Maksudova F.X. Deksketoprofen substansiyasining texnologik texnologik xossalarini o‘rganish // “Farmatsevtika sohasining bugungi holati: muommolar va istiqbollar” xalqaro ilmiy –amaliy anjuman materiallari. Toshkent, 2022.-B.233.

2. Usmonova M.K., Maksudova F.X. Deksketoprofen trometamol substansiyasi va kapsulanadigan massaning texnologik xossalarini qiyosiy o‘rganish // “Farmatsevtika sohasining bugungi holati: muommolar va istiqbollar” xalqaro ilmiy –amaliy anjuman materiallari. Toshkent, 2023.-B.64.

3. Усмонова М.К., Максудова Ф.Х., Хасанова Д.Ў. Маркетинговый анализ нестероидных противовоспалительных средств зарегистрированных в республике узбекистан //Yangi O‘zbekiston: Innovatsiya, fan va ta’lim. Toshkent -2023.-№57.- В.7.

4. Usmonova M.K., Maksudova F.X., Xasanova D.O'. Deksketoprofen trometamol substansiyasining mikroskopik tuzilishini o'rganish // Ilmiy tadqiqotlar va jamiyat muammolari. Toshkent -2023.-№2.- B.56-58.

5. Usmonova M.K., Maksudova F.X. Deksketoprofen trometamol substansiyasining sifat ko'rsatkichlarini aniqlash // Yangi O'zbekiston: Innovatsiya, fan va ta'lim. Toshkent -2023.-№58.- B.101.

6. Usmonova M.K., Maksudova F.X., Kabilov M.N. "Maldeksal" kapsulalarining yaroqlilik muddatini belgilash // «Farmatsevtik texnologiyaning zamonaviy yutuqlari va istiqbollari» nomli ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. Toshkent, 2023-B.444-445.

7. Usmonova M.K., Raximova M.A., Maksudova F.X. "Deksketoprofen trometamol" substansiyasining nam yutish kinetikasini o'rganish // Abu ali ibn sino va zamonaviy farmatsevtikada Innovatsiyalar VII xalqaro ilmiy-amaliy anjuman materiallari. Toshkent, 2024-B.78-79.

8. Maksudova F.X., Usmonova M.K. "Fordeksa" in'eksiya dori shaklini tarkib va texnologiyasini ishlab chiqish // "Farmatsevtika sohasining bugungi holati: muommolar va istiqbollar" (xalqaro ilmiy –amaliy anjuman materiallari. Toshkent -2024.-B.44.

Avtoreferat «Farmatsevtika» jurnali tahririyatida tahrirdan o‘tkazilib, o‘zbek, rus va ingliz tillaridagi matnlar o‘zaro muvofiqlashtirildi.

**Bosmaxona litsenziyasi:**



**9338**

Bichimi: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» garniturası.  
Raqamli bosma usulda bosildi.  
Shartli bosma tabog‘i: 3,5. Adadi 100 dona. Buyurtma № 19/25.

Guvohnoma № 851684.  
«Tipograff» MCHJ bosmaxonasida chop etilgan.  
Bosmaxona manzili: 100011, Toshkent sh., Beruniy ko‘chasi, 83-uy.