

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019. Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

РАВШАНОВА СЕВАРА ЭРГАШЕВНА

«АНАЛФЕНОН» ТАБЛЕТКА ВА КАПСУЛАСИ
ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

15.00.01 – дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Content of the abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD)

Равшанова Севара Эргашевна

«Аналфенон» таблетка ва капсуласи технологиясини ишлаб чиқиш.....3

Равшанова Севара Эргашевна

Разработка технологии таблеток и капсул «Аналфенон».....21

Ravshanova Sevара Ergashevna

Development of the technology of tablets and capsules «Analfenon».....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....42

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

РАВШАНОВА СЕВАРА ЭРГАШЕВНА

«АНАЛФЕНОН» ТАБЛЕТКА ВА КАПСУЛАСИ
ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

15.00.01 – дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.1.PhD/Far46 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб саҳифаси (www.pharmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Юнусова Холида Маннановна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Искандарова Шохиста Фехрузовна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Халилов Равшанжон Муратджанович
техника фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент кимё-технология институти

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019. Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «___»_____соат ___даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz.)

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

Диссертация автореферати 2021 йил «___»_____куни тарқатилди.
(2021 йил «___»_____даги ___ рақамли реестр баённомаси).

К.С.Ризаев

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

Ё.С.Кариева

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

Ф.Ф.Урманова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Оғрикни ўрганиш бўйича халқаро ассоциация ҳисоботида кўра, 2019 йилда анальгетиклар дунё фармацевтика бозорида нафақат энг кўп реализация қилинган, балки бир вақтнинг ўзида оғрикни қолдириш мақсадида турли таъсир этиш механизмларига эга бўлган препаратлар биргаликда қабул қилинган. Шунинг учун маҳаллий фармацевтика корхоналарида турли таъсир механизмига эга оғриқ қолдирувчи фаол субстанцияларни сақлаган комбинирланган препаратларни ишлаб чиқариш бўйича тадқиқотларни амалга ошириш катта аҳамиятга эга.

Ҳозирги кунда жаҳон миқёсида турли агрегат ҳолдаги дори турларини яратиш, уларни ножўя таъсирини камайтириш, комбинирлаш йўли билан биологик самарадорлигини оширишга қаратилган тадқиқотларга катта эътибор қаратилмоқда. Бу борада, анальгетик-антипиретик, спазмолитик ва антигистамин дори моддаларни фармакологик нуқтаи назардан ўзаро мутаносиблигини аниқлаш, уларни битта дори тури таркибига киритишда синергизм масалаларини ўрганиш, фармацевтик омилларни препаратнинг биосамарадорлик даражасига таъсирини белгилаш доирасидаги илмий тадқиқотлар истиқболли йўналишлардан биридир.

Республикамизда бугунги кунда аҳолига халқаро стандартларга мос сифатли фармацевтик ёрдам кўрсатиш, дори воситалар ассортиментини ҳам фармакологик гуруҳлар, ҳам қўлланиладиган дори шаклига нисбатан кенгайтириш, юқори биологик самарадорликка эга, хавфсиз дори воситалар билан таъминлаш вазифаларини ечимига қаратилган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассаларини арзон, самарали ҳамда сифатли, дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш...»¹ бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, турли патологияларда юзага келадиган оғрикни енгиллаштирадиган сифатли, фармакологик таъсирини қисқа муддатда намоён қиладиган дори воситалар технологиясини яратиш, турли комбинациялардаги фаол моддаларни биргаликда таъсирини таъминлайдиган ёрдамчи моддалар мажмуасини асослаш бўйича илмий изланишлар устувор йўналишлардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, шунингдек 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019-2021 йилларда республиканинг

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

фармацевтика тармоғини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-ҳукуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Адабиётларни илмий-методологик таҳлил қилиш натижасида таблетка технологияларини ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш борасида С.М.Махкамов, М.У.Усуббаев, У.М.Азизов, Х.К.Джалилов, З.А.Назарова, Х.М.Юнусова, Ё.С.Кариева каби ўзбек олимларининг илмий тадқиқотлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунё миқёсида анальгетик-антипиретик таъсир кўрсатувчи генерик дори воситаларининг фармакотехнологик жиҳатларини ўрганиш ва технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда такомиллаштириш бўйича илмий тадқиқотлар дунёнинг қуйидаги етакчи олимлар томонидан олиб борилган: М.С.Солонин, Г.Ф.Гибхарт, Р.Д.Триде, Ж.Ж.Воника, А.Сармон, У.Швайгер, Р.Неннингсен, Н.В. Иванова, А.Л.Марченко, А.Ю.Васильев, Г.П.Вдовина, Т.В.Орлова, И.В.Стасева, И.В.Маев.

Мазкур диссертация иши илк бор анальгетик-антипиретик, спазмолитик ва антигистамин фармакотерапевтик гуруҳига мансуб фаол субстанцияларни комбинирлаб, қаттиқ дори шакли кўринишида яратиш, ҳамда ушбу композицияни ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш бўйича олиб борилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №2. «Амалиётга жорий этилган генерик дори воситаларини янги такомиллашган технологияларини ишлаб чиқиш» мавзуси асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади метамизол натрий, дротаверин гидрохлорид ва дифенгидрамин гидрохлорид комбинацияси асосида таблетка ва капсула дори турлари таркиби ва технологияларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

анальгетик-антипиретик препаратларнинг маҳаллий фармацевтик бозордаги ҳолатини таҳлил қилиш ва унинг асосида объект танлаб биосамарадор дори турларини яратиш;

дастлабки хом ашёларнинг физик-кимёвий ва технологик хусусиятларини ўрганиш ва улар асосида таблетка ва капсула шаклидаги комплекс оғриқ қолдирувчи таъсирга эга препаратларини олиш имкониятларини илмий асослаш;

тавсия этилаётган препаратларнинг илмий асосланган, муқобил таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш;

тайёр маҳсулот сифатига таъсир этувчи омилларни ўрганиш ва ишлаб

чиқариш технологияларининг асосий мезонларини аниқлаш;

тавсия қилинган препаратларнинг таъсир этувчи моддаларининг миқдорий таҳлил усулларини ўрганиш;

тавсия қилинаётган таркиб ва технологияда олинган препаратларнинг фармакотехнологик хоссаларини *in vitro* ва *in vivo* усулларида ўрганиш;

тавсия этилаётган препаратларнинг сақланиш шароити ва яроқлилик муддатини белгилаш;

тавсия этилаётган дори препаратларини тиббиётда қўллашга ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун меъёрий-техник ҳужжатларни тайёрлаш ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК га тақдим этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида анальгетик фармакологик гуруҳига мансуб метамизол натрий, спазмолитик таъсирли дротаверин гидрохлорид ва Н₁-антигистамин восита дифенгидрамин гидрохлорид дастлабки хом ашёлари олинган.

Тадқиқотнинг предмети комбинирланган таблетка ва капсула дори шакллариининг таркиби, технологияси ҳамда сифат меъёрларини ишлаб чиқиш, яроқлилик муддатларини аниқлаш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларни олиб боришда гравиметрия, нам донадорлаш, спектрофотометрия, титриметрия, биофармацевтик, фармакологик усулларидан ва замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

илк бор анальгетик-антипиретик таъсир кўрсатувчи метамизол натрий, дротаверин гидрохлорид ва димедрол дастлабки хомашёлари асосида комбинирланган «Аналфенон» таблетка ва капсула таркиби ҳамда технологияси ишлаб чиқилган;

тавсия қилинаётган оғриқ қолдирувчи таблетка ва капсула дори шакллариининг сифат меъёрлари белгиланган ва стандартлаш усуллари аниқланган;

«Аналфенон» таблетка ва капсулаларининг биосамадарлиги биофармацевтик нуқтаи назардан *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида исботланган;

«Аналфенон» таблетка ва капсула дори шакллари кўринишидаги препаратларнинг оғриқ қолдирувчи таъсири ва безарарлиги аниқланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

прессланадиган масса таркибига киритилган ёрдамчи моддалар мажмуаси субстанциянинг технологик хоссаларини ижобий томонга ўзгартиргани исботланган;

тавсия этилаётган комбинирланган «Аналфенон» таблетка ва капсулаларининг мўътадил сақланиш шароити ва турғунлиги аниқланган;

оғриқ қолдирувчи «Аналфенон» комбинирланган таблеткаси учун тажриба-саноат регламенти ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Олинган натижаларнинг ишончилилик даражаси замонавий физик-кимёвий, биофармацевтик, фармакологик ва статистик усулларида фойдаланилганлиги, шунингдек уларни саноат шароитида синовдан ўтказилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти оғриқ қолдирувчи таъсирли комбинирланган «Аналфенон» таблеткалари ва капсулаларининг технологиялари бир нечта таъсир этувчи моддани сақлаганлиги сабабли эмпирик усулда ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти яратилган комбинирланган дори препаратлари иқтисодий жиҳатдан монопрепаратларга нисбатан самарадорлиги ҳамда фаол субстанцияларнинг терапевтик дозаларини пасайиши натижасида ножўя таъсирларини камайишига хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. «Аналфенон» таблетка ва капсуласи технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Аналфенон» таблеткаси «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан тиббиётда қўллашга рухсат этилган (КФМ 42 Уз-15745533-4233-2020) ва рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномаси олинган (DV/M 03477/09/20). Натижада маҳаллий фармацевтик корхонаси «САМО» МЧЖ томонидан янги комбинирланган анальгетик-антипиретик таъсирли препаратни ишлаб чиқарилиши йўлга қўйилган;

«Аналфенон» таблеткалари учун тажриба-саноат регламенти «САМО» МЧЖ билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (ОПР 2072226-08-20). Натижада янги комбинациядаги оғриқ қолдирувчи таъсирга эга дори воситасини ишлаб чиқариш учун меъёрий ҳужжатлар тайёрланган;

ўтказилган клиник олди синовлар натижасида «Аналфенон» таблеткаларининг специфик фармакологик фаоллиги исботланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Қўлланилган таъсир этувчи моддалар комбинацияси ишонарли оғриқ қолдирувчи терапевтик таъсир кўрсатиши натижасида янги дори воситасини ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 14 та, жумладан 6 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 24 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссияси томонидан фалсафа фанлари доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан 3 таси республика ва 7 таси хорижий журналларда нашр этилган.

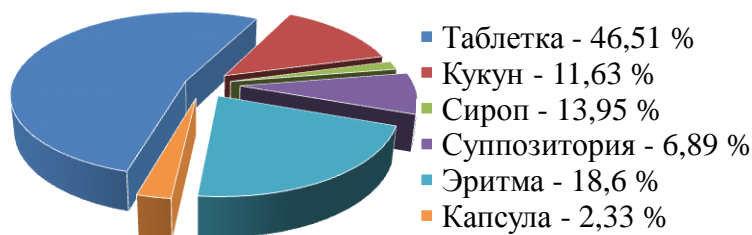
Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 121 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожлаништиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ҳамда диссертация ҳажми ва тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Метамизол натрий асосида оғриқ қолдирувчи препаратлар яратиш истиқболлари**» деб номланган биринчи бобида метамизол натрий асосидаги препаратларнинг тиббиётда қўлланилиши ва бугунги кундаги ҳолати, оғриқ қолдирувчи препаратлар яратиш муаммолари ва истиқболлари шунингдек, оғриқ қолдирувчи комбинирланган препаратлар яратишнинг муаммолари ва бу муаммоларга замонавий қарашларга бағишланган адабиётлар таҳлили ёритилган. Аҳолини ва тиббий ташкилотларни дори-дармон билан таъминлашни ташкил этувчи фармацевтика мутахассисларининг долзарб муаммоси истеъмолчиларнинг эҳтиёжларини қондириш ва фармацевтик маҳсулотлар ишлаб чиқарувчи корхоналарнинг бозор мавқеини мустаҳкамлашга ёрдам берадиган оқилона ассортимент сиёсатини шакллантиришдан иборат эканлиги нуқтаи назаридан адабиётлар таҳлили асосида диссертацияда режалаштирилган тадқиқотнинг долзарблиги кўрсатилган ва тадқиқот вазифалари белгилаб олинган.

Диссертациянинг «**Дастлабки хом ашёлар тавсифи ва таҳлил усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотларда қўлланилган дастлабки хом ашёлар ва ёрдамчи моддаларнинг таснифи, қўлланилган асбоб ва ускуналар ҳамда тавсия этилаётган «Аналфенон» таблетка ва капсуласининг сифат ва миқдор таҳлил усуллари келтирилган. Шунингдек, Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорини ўрганиш, маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан нонаркотик анальгетиклар ассортименти ва ассортиментини таҳлил қилиш натижалари келтирилган. Ўзбекистон Республикасида қайд этилган дори воситалари ва тиббий буюмлар Давлат Реестри ва «Drug Audit» электрон маълумотлар базасидан фойдаланилиб таҳлил қилинди. (2015-2019йй.). Тадқиқотларнинг дастлабки босқичида маҳаллий фармацевтика бозорида нонаркотик анальгетиклар ассортименти ўрганилди (1-расм).

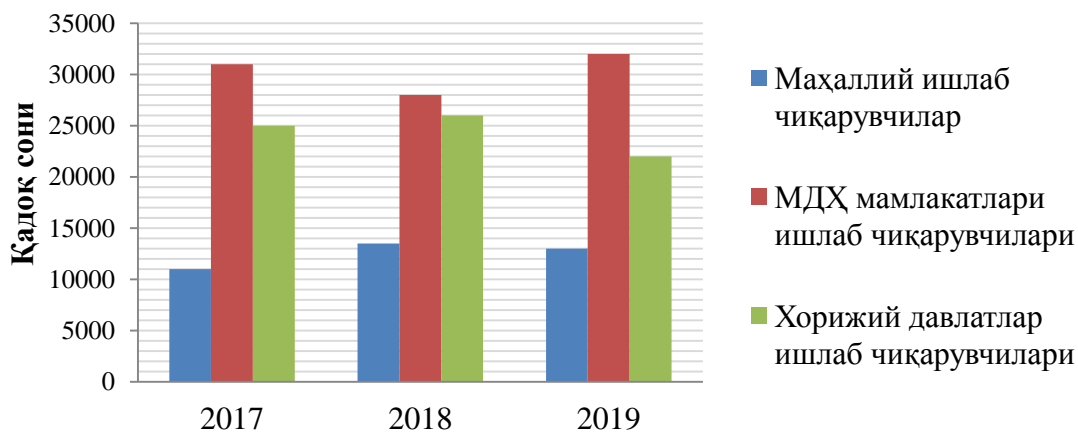


1-расм. Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозоридаги нонаркотик анальгетиклар ассортиментининг ўртача қиёсий таҳлили (2015-2019)

Тадқиқотларимизнинг кейинги босқичи анальгетикларнинг маҳаллий ишлаб чиқарувчиларга нисбатан улушини ўрганишга бағишланди.

Маҳаллий ишлаб чиқарувчи томонидан ишлаб чиқарилган препаратлар ассортименти улуши бўйича етакчи фирмалар: таблетка дори шакли бўйича - «Remedy Group» МЧЖ ҚК, «Radiks» ИИЧК, «Узхимфарм» ОАЖ, «Samo» МЧЖ, «MerryMed Farm» ҚК, «Nika Pharm» ДХО, «Farmed Sanoat» ХК, инъекцион эритма бўйича - «Samsun -Tashkent Farm Ltd» ҚК, «Novopharma plus» ҚК, сироп ишлаб чиқариш бўйича - «Remedy Group» ҚК МЧЖ, «Radiks» ИИЧК, «Torimed pharm» МЧЖ, «Dentafill Plyus» ХК, «Nobel-Pharmsanoat» ХК, кукун дори шакли бўйича - «Dentafill Plyus» ХК, «Nobel-Pharmsanoat» ХК, «Nika Pharm» ДХО, «АТМ Pharm» МЧЖ, «Remedy Group» ҚК МЧЖ, капсула ишлаб чиқариш бўйича - «Nika Pharm» ДХО лидерликни кўрсатди.

Тадқиқотларнинг кейинги босқичида метамизол натрий асосидаги комбинирланган препаратларнинг ишлаб чиқарилишини маҳаллий, МДХ ва хорижий турлари бўйича улуши ўрганилди (2-расм).



Таҳлил қилинган йиллар

2-расм. Метамизол натрий асосидаги комбинирланган дори препаратларини ишлаб чиқарувчилари бўйича қиёсий таҳлили

Расмдан кўриниб турибдики, маҳаллий фармацевтика бозорида анальгетиклар асосан МДХ ва хориждан келтирилган.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, ушбу дори препаратлар таъминоти бўйича импортга қарам бўлмасдан, уларни саноат миқёсида ишлаб чиқариш устувор вазифа эканлиги маълум бўлди.

Диссертациянинг «**Метамизол натрий асосида комбинирланган препаратларни яратиш борасидаги тадқиқотлар**» номли учинчи бобида «Аналфенон» таблетка ва капсулаларининг таркиби ва технологиясини илмий жиҳатдан асослаш учун дастлабки хом ашё ва аралашманинг технологик хоссаларининг ижобий эмаслиги кузатилди ва бу кўрсаткичларни яхшилайдиган ёрдамчи моддаларни қўшиш зарурлигини кўрсатди. Тўғридан-тўғри пресслаб олинган таблеткалар XIII ДФ си талабларига жавоб бермади.

Кейинги тадқиқотлар нам донадорлаш усулида 20 дан ортик композициялардан таблеткалар олинди (1-жадвал).

Тавсия этилаётган «Аналфенон» таблеткалари композицияси

| Таркиби | | Композиция коди | | | | | | |
|-------------------|---------------------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | К1 | К2 | К3 | К4 | К5 | К6 | К7 |
| Фаол | Метамизол натрий | 0,400 | 0,40 | 0,400 | 0,400 | 0,400 | 0,400 | 0,400 |
| | Дрогаверин гидрохлорид | 0,040 | 0,040 | 0,04 | 0,040 | 0,040 | 0,040 | 0,040 |
| | Дифенгидрамин гидрохлорид | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,010 |
| Ўрдамчи модда | Аэросил | - | - | - | - | - | - | 0,025 |
| | Микрокристаллик целлюлоза | 0,020 | 0,015 | - | - | - | - | - |
| | Лактоза моногидрат | 0,025 | | - | - | - | 0,030 | - |
| | Картошка крахмали | - | 0,030 | - | 0,045 | - | 0,015 | 0,015 |
| | Глюкоза | - | - | - | - | 0,045 | - | - |
| | Сахароза | - | - | 0,040 | | - | - | 0,030 |
| | Талк | - | - | 0,005 | - | - | - | - |
| | Кальций стеарати | 0,005 | - | 0,005 | 0,005 | - | 0,005 | 0,025 |
| | Стеарин кислотаси | - | 0,005 | - | - | 0,005 | - | - |
| Ўртача оғирлик, г | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | |

Тадқиқотларда боғловчи моддалар сифатида 1-3% поливинил-пиролон эритмаси, 2%, 5% ва 10% крахмал клейстери, 30, 50, 70, 96% этил спирти и тозаланган сув қабилар қўлланилди. Олинган натижалардан 5% ли крахмал клейстери муқобил деб топилди (гранулалар таркибидаги модданинг сочилувчанлик даражаси ошди, сочилувчан зичлиги икки барабар кўпайди).

Юқорида келтирилган композициялардан таблетка массаси нам донадорлаш усулида тайёрланиб, прессланувчан массанинг технологик хоссалари ўрганилди.

Олинган натижалар 2-жадвалда келтирилди.

«Аналфенон» прессланадиган массасининг технологик хоссаларини ўрганиш натижалари

| Ўрганилган кўрсаткичлар | К1 | К2 | К3 | К4 | К5 | К6 | К7 |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| Социлувчанлик, г/с | 3,1 | 1,8 | 2,6 | 4,1 | 2,1 | 3,4 | 3,8 |
| Социлувчан зичлик, кг/м ³ | 475,9 | 328,6 | 482,7 | 601,25 | 235,8 | 325,4 | 352,7 |
| Эркин тушиш бурчаги, градус | 26 | 46 | 58 | 36 | 55 | 76 | 78 |
| Прессланиш коэффициенти | 2,6 | 2,9 | 3,4 | 2,5 | 2,6 | 2,7 | 3,2 |
| Прессланувчанлик, Н | 56 | 67 | 59 | 42 | 54 | 58 | 55 |
| Қолдиқ намлик, % | 4,6 | 2,1 | 3,2 | 3,2 | 4,1 | 5,1 | 2,6 |

Ўрганилган барча композиция прессланадиган массаларидан тўртинчи композициядан бошқалари негатив кўрсаткичларни намоён қилгани кузатилди. К1, К2, К4 ва К7 таблетка композицияларининг ишқаланишга ва нисбатан синишга бўлган қаттиқлиги ва таблетка баландлигининг диаметрига нисбати XIII ДФ талабларига жавоб берди. К3 композициядагилар синишга бўлган қаттиқлиги, шунингдек, К3 ва К7 композиция таблеткаларининг ўртача оғирлиги бўйича талабга жавоб бермади.

Бироқ бу четланиш К3 композиция учун -8,0% ва К7 учун 7,8% ташкил қилди. К1, К2, К5, К6 рақамли композициялар парчаланиш вақти руҳсат этилган меъёрдан ошиб кетди ва мос равишда 17, 16, 18 ва 17 дақиқани ташкил қилди. К7 таблеткалари парчаланиш вақти 21 дақиқа бўлди ва меъёрга жавоб бермади. К4 композицияда олинган таблеткалар сифати баҳоланди (3-жадвал).

3-жадвал

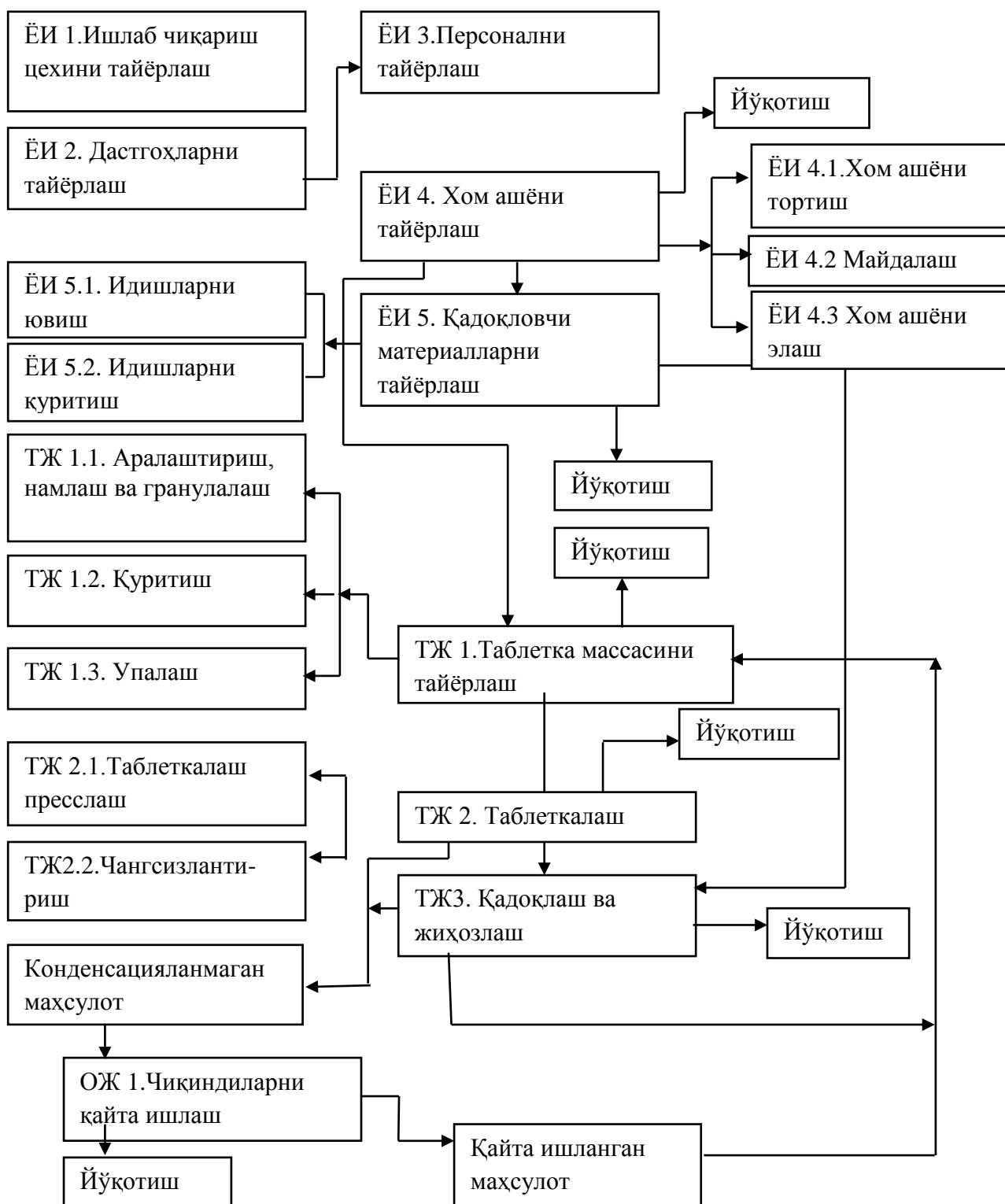
Тавсия этилаётган «Аналфенон» таблеткаларнинг сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

| Ком-позиция коди | Ташқи кўриниши | Ишқала -нишга бўлган қаттиқ- лик, % | Сини шга бўлган қаттиқл ик, % | Таблетка баландли -гининг диамет рига нис бати, % | Ўртача оғирлик ва ундан четланиш, г | Парчаланув чанлик, мин |
|---------------------|--|---|---|--|--|---------------------------|
| К1 | Сариқ,ҳидсиз, цилин- дрик шаклли,чизиқ- чали таблеткалар | 97,6 | 62 | 40 | 0,491±2,39 | 17 |
| К2 | -//- | 78,63 | 56 | 38,88 | 0,498±3,42 | 16 |
| К3 | -//- | 98,36 | 38 | 37,25 | 0,420±2,56 | 10 |
| К4 | -//- | 99,65 | 60 | 36,28 | 0,498±3,25 | 5 |
| К5 | -//- | 87,86 | 52 | 37,88 | 0,503±3,58 | 18 |
| К6 | -//- | 75,66 | 56 | 39,63 | 0,502±2,25 | 17 |
| К7 | -//- | 99,25 | 62 | 35,23 | 0,539±4,25 | 21 |

Технологик жараёни қуйидагича олиб борилди: керакли микдорда ўлчаб олинган метамизол натрий ва дротаверин гидрохлорид субстанциялари диаметри 1000 мкм бўлган элакдан ўрказилиб, керакли микдордаги тўлдирувчи билан аралаштирилади. Ҳосил бўлган кукун аралашмаси дастлаб дифенгидраминнинг сувдаги 20% ли эритмаси билан, сўнг оптимал масса ҳосил бўлгунча боғловчи модда – 2% крахмал клейстери билан намланади. Нам масса диаметри 2000 мкм бўлган элакдан ўтказилиб, ҳосил бўлган гранулалар пергамент қоғозга юпқа қилиб ёйилиб, қуритувчи шкафта 60-70⁰С ҳароратда оптимал намлик (3,5±1,2) бўлгунча қурилади. Қурилган масса диаметри 1500 мкм бўлган элакдан ўтказилиб, қайта грануляция қилинади. Олинган гранулалар колган антифрикцион моддалар аралашмаси билан 10 дақиқа давомида упаланади. Прессланадиган масса 0,5 г оғирликда диаметри 12 мм бўлган қолипда 150-200 МПа босим остида таблетка

машинасида прессланди. Олинган 0,5 г массали таблеткалар диаметри $12 \pm 0,2$ мм, баланлиги $4,1 \pm 0,7$ мм га тенг бўлди.

Тавсия этилаётган К4 таркиб ва технологияда таблеткалар қуйидаги технологик схема асосида корхона шароитида олинди (3-расм).



3-расм. «Аналфенон» таблеткаларини олишнинг технологик жараёни схемаси

Кейинги босқич тадқиқотларда «Аналфенон» капсулаларини технологиясини яратишда ўрганилган таркиблардан бир-бирига яқин кўрсаткичларни

кўрсатган 7 та таркиб келтирилди ва К2 таркиб танлаб олинди.

Тавсия этилаётган композициялар 4-жадвалда келтирилди.

4-жадвал

Тавсия этилаётган «Аналфенон» капсулалари композицияси

| Таркиби | | Композиция коди | | | | | | |
|------------------|---------------------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | К1 | К2 | К3 | К4 | К5 | К6 | К7 |
| Фаол моддалар | Метамизол натрий | 0,400 | 0,40 | 0,400 | 0,400 | 0,400 | 0,400 | 0,400 |
| | Дротаверин гидрохлорид | 0,040 | 0,040 | 0,04 | 0,040 | 0,040 | 0,040 | 0,040 |
| | Дифенгидрамин гидрохлорид | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,010 |
| Ёрдамчи модда | Аэросил | - | - | - | - | - | - | 0,025 |
| | Микрокристаллик целлюлоза | 0,020 | | - | 0,015 | - | - | - |
| | Лактоза моногидрат | 0,025 | 0,028 | - | | - | 0,030 | - |
| | Картошка крахмали | - | 0,017 | - | 0,030 | - | 0,015 | 0,015 |
| | Глюкоза | - | - | - | - | 0,045 | - | - |
| | Сахароза | - | - | 0,040 | | - | - | 0,030 |
| | Талк | - | - | 0,005 | - | - | - | - |
| | Кальций стеарати | 0,005 | 0,005 | 0,005 | | - | 0,005 | 0,025 |
| | Стеарин кислотаси | - | | - | 0,005 | 0,005 | - | - |
| | Ўртача оғирлик, г | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |

Тавсия этилган композиция билан капсулланган дори шаклини ишлаб чиқариш технологиясини назарий жиҳатдан асослаш учун физик-кимёвий ва технологик хусусиятлари ўрганилди (5-жадвал).

5-жадвал

Турли хил боғловчи моддалар билан олинган «Аналфенон» грануларининг технологик хусусиятларини ўрганиш натижалари

| Боғловчи агент | | Сочилувчанлик, г/с | Ишқаланишга бўлган қаттиқлиги, % | Сочилувчан зичлик, г/см ³ | Парчаланиши, мин |
|---------------------|-----|--------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| Крахмал клейстер | 2% | 3,8 ± 0,2 | 92,5 | 0,448 ± 0,027 | 15 ± 1,2 |
| | 5% | 4,5 ± 0,1 | 91,7 | 0,430 ± 0,052 | 17 ± 1,8 |
| | 10% | 3,2 ± 0,2 | 87,3 | 0,392 ± 0,085 | 18 ± 1,1 |
| ПВП | 5% | 5,5 ± 0,7 | 99,3 | 0,375 ± 0,023 | 15 ± 1,7 |
| | 10% | 2,9 ± 0,8 | 99,9 | 0,352 ± 0,027 | 16 ± 1,2 |
| Этил спирти | 90% | 4,2 ± 0,9 | 98,5 | 0,425 ± 0,082 | 12 ± 1,1 |
| | 70% | 6,1 ± 0,3 | 98,2 | 0,493 ± 0,025 | 10 ± 1,2 |
| | 40% | 4,5 ± 0,5 | 98,6 | 0,452 ± 0,068 | 15 ± 1,4 |
| Дистилланган сув | | 3,2 ± 0,5 | 97,5 | 0,436 ± 0,031 | 16 ± 1,6 |

Олинган натижалардан, К2 таркиб бўйича олинган капсула барча кўрсаткичлар бўйича ижобий кўрсаткичларни намоён қилади. «Аналфенон» капсуласи технологияси қуйидагича олиб борилди: дастлабки хом ашёси

крахмал билан аралаштирилиб, боғловчи агент (дистилланган сув, 2%, 5%, 10% крахмал клейстери, 5%, 10% ПВП эритмаси ва 40%, 70%, 90% этил спирти) билан керакли консистенцияга қадар намланади. Масса катталиги 2 мм бўлган тешикли элакдан ўтказилиб, қуритиш камерасида 60°C ҳароратда 1-1,5 соат давомида қуритилди. Қуритилган грануналар 0,5 мм тешикли элакдан ўтказилди. Боғловчи агент сифатида 70% ва 90% этил спирти ишлаб чиқариш жараёнида яхши сочилувчанлик, юқори каттикликка эга гранулаларни олиш имконини берди. Аммо иқтисод жиҳатдан келиб чиқиб боғловчи сифатида 70% этил спирти танланди, гранулалар калций стеарати ва картошка крахмалининг аралашмаси билан упаланди. «Аналфенон» гранулаларининг технологик хусусиятларидан келиб чиқиб 70% ли этил спирти билан намланган гранулалар сифати талаб даражасида эканлиги кузатилди.

Кейинги тадқиқотларда тавсия этилаётган таркибнинг гранула сочилувчан зичлиги қийматига асосланиб, капсула ҳажми ҳисоблаб чиқилди капсулалар сифати ўрганилди (6-жадвал).

6-жадвал

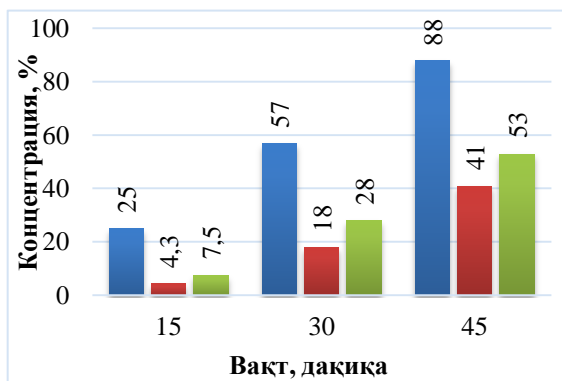
Тавсия этилаётган капсулалар сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

| № | Ўрганилган кўрсаткич | Олинган натижа | |
|----|----------------------------------|---|-------|
| 1. | Ташқи кўриниши | Қаттиқ желатин капсулалар, №2 ўлчамда, оқ рангда, оч сарикдан сарик рангли гранулалар билан тўлдирилган | |
| 2. | Ўртача оғирлик ва ундан четланиш | ±5,4% | |
| 3. | Парчаланиши | 10 мин | |
| 4. | Микробиологик тозаллиги | Мувофиқ | |
| 5. | Эрувчан-лиги | Метамизол натрий | 98,7% |
| | | Дротаверин гидрохлорид | 99,1 |
| | | Дифенгидрамин гидрохлорид | 98,9 |

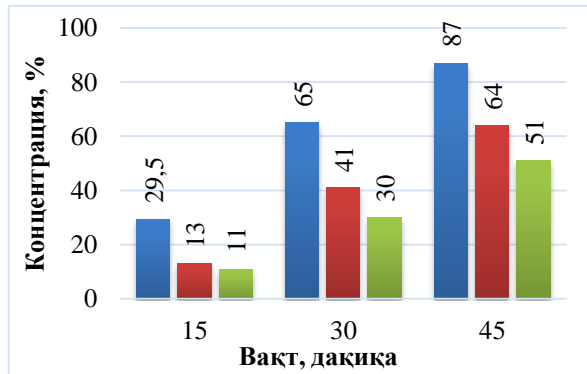
Диссертациянинг «Аналфенон» препаратларининг биофармацевтик самарадорлигини ўрганиш борасидаги тадқиқотлар» номли тўртинчи бобида «Аналфенон» таблетка ва капсулаларининг биофармацевтик хоссаларини ўрганиш натижалари келтирилди. *in vitro* тадқиқотлари «Айланма кажава» асбобида олиб борилди. Нейтрал муҳит сифатида тозаланган сув, кислотали муҳит сифатида - 0,1 Н хлорид кислотаси ва ишқорий муҳит сифатида - 0,1 Н натрий гидроксиди эритмаларидан фойдаланилди.

Экспериментал тадқиқотларда эритувчининг ҳажми стандарт - 1000 мл ва ҳарорат 37 °C деб белгиланди.

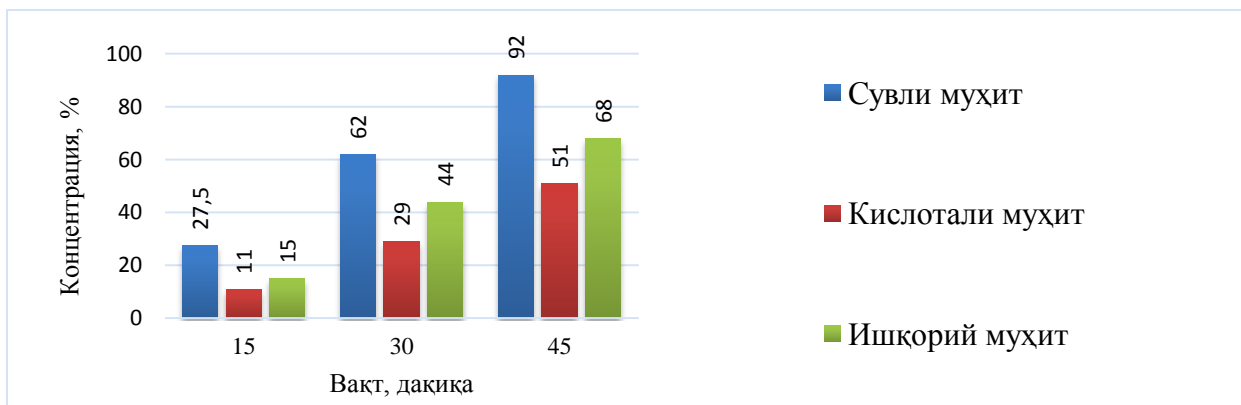
Олинган натижалардан кўриниб турибдики, биофаол модданинг «Аналфенон» таблеткаларидан кажаванинг турли айланиш тезлигида интенсив равишда чиқиши кузатилди. Таъкидлаш жоизки, кажаванинг айланиш тезлиги 100 ай/дақ тезликда, 45 минут ичида эритма муҳитига ўтган биофаол моддаларнинг концентрацияси 75% дан юқори бўлиб, ДФ XIII талабларига жавоб берди (4-расм).



Метамизол натрий

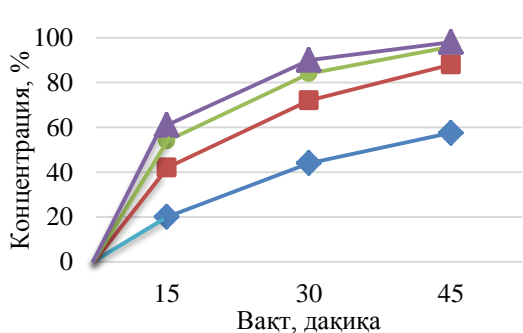


Дроптаверин гидрохлорид

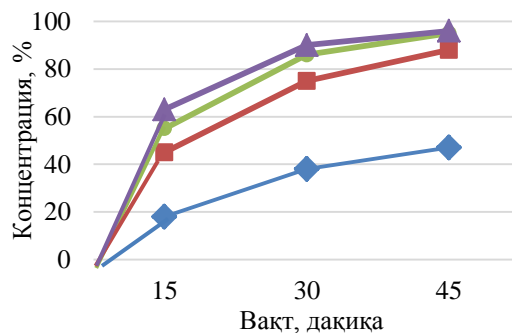


Дифенгидрамин гидрохлорид

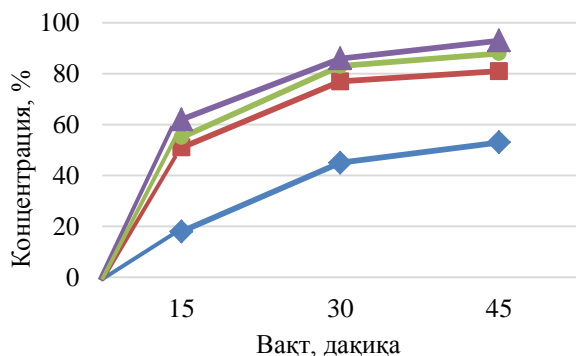
4-расм. «Аналфенон» таблеткалари таркибидан биофаол моддаларнинг ажралиб чиқиши тезлигига эритувчи муҳитнинг таъсирини ўрганиш натижалари



Метамизол натрий



Дроптаверина гидрохлорид



Дифенгидрамин гидрохлорид

5-расм. «Аналфенон» таблеткаларидан биофаол модданинг эритувчи муҳитга ажралиб чиқишига айланма кажава айланиш тезлигини таъсирини ўрганиш натижалари

Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, кейинги тадқиқотлар учун рНнинг таблеткаларни эриш тезлигига таъсирини ўрганиш бўйича тажрибалар асосида нейтрал муҳит - тозаланган сувдан ва кажаванинг айланиш тезлиги 100 ай/дақ фойдаланишни танлаб олдик. Таблеткалар қуйидаги кажаванинг айланиш тезлигида эритилди: 50, 100, 150, 200 ай/дақ. (5-расм).

Тавсия этаётган «Аналфенон» таблеткасининг аналгетик ва антипиретик таъсирларини *in vivo* усулида оқ сичқонларда, оғирлиги 20-23 г бўлган 18 та ҳайвонларга ўрганилди (7-жадвал).

7-жадвал

Тавсия этилаётган «Аналфенон» таблеткасининг аналгетик таъсирини ўрганиш натижалари

| Сичқон оғирлиги, г. | Дори воситаси | | Сирка кислота 0,75 % | Сирка кислота юборилгандан сўнг букилишлар сони | Таъсир кўрсаткичи, % |
|--|---------------|------|----------------------|---|----------------------|
| | мг/кг | мл | | | |
| Назорат гуруҳи + тозаланган сув | | | | | |
| 21,8± 1,16 | - | 0,4 | 0,2 | 29,3 ±2,16 | - |
| «Анальгин», «Борисов тиббий препаратлар корхонаси» ОАЖ, Беларусь | | | | | |
| 21,8 ± 0,75 | 500 | 0,4 | 0,2 | 7,8 ± 1,8 p<0,05 | 66,9 |
| Тавсия этилаётган «Аналфенон» таблеткалари | | | | | |
| 21,6 ± 1,0 | 500 | 0,44 | 0,2 | 7,5 ± 1,049 p<0,05 | 74,4 |

«Аналфенон» таблеткаларининг антипиретик таъсири 180-200 г оғирликдаги каламушларда ўрганилди. Тадқиқот натижалари пирогенални назорат гуруҳидаги каламушларга киритгандан сўнг, 60 дақиқадан сўнг тана ҳароратининг 39,2±0,14°C гача кўтарилиши кузатилди. «Аналфенон» препаратини қабул қилганидан кейин 60 дақиқадан сўнг тана ҳароратининг 38,13±0,2°C гача пасайиши кузатилди.

Олинган натижалар 8-жадвалда келтирилди.

8-жадвал

Тавсия этилаётган «Аналфенон» таблеткасининг антипиретик таъсирини ўрганиш натижалари

| Каламуш оғирлиги, г. | Доза мг/кг | Пирогенал юборилишигача бўлган ҳарорат t, °C | Пирогенал юборилгандан кейинги ҳарорат t, °C | Препарат юборилгандан кейинги ҳарорат t, °C |
|--|------------|--|--|---|
| Назорат гуруҳи + тозаланган сув | | | | |
| 188 ± 4,5 | - | 37,8 ± 0,2 | 39,2 ± 0,14 | 39,2± 0,19 |
| «Анальгин», «Борисов тиббий препаратлар корхонаси» ОАЖ, Беларусь | | | | |
| 189,5 ± 5,9 | 500 | 38 ± 0,18 | 39,3 ± 0,16 P>0,05 | 38,15± 0,1 P<0,05 |
| Тавсия этилаётган «Аналфенон» таблеткалари | | | | |
| 191± 5,0 | 500 | 38 ± 0,2 | 39,4 ± 0,16 P>0,05 | 36,76± 0,2 P<0,05 |

Кейинги босқич тадқиқотларда «Аналфенон» капсуласи биосамарадорлигини худди таблеткаларнинг биофармацевтик хоссаларини ўрганиш каби ўтказилди (9-жадвал).

9-жадвал

«Аналфенон» капсулалари таркибидан биофаол моддаларнинг ажралиб чиқиши тезлигига эритувчи муҳитнинг таъсирини ўрганиш натижалари

| Тавсия этилаётган капсуланинг таъсир этувчи ингредиентлари | Ўрганилган муҳитлар, рН | | | | | | | | |
|--|-------------------------|----|----|------------------------|----|----|----------------------|----|----|
| | М _{нейтраль} | | | М _{кислотали} | | | М _{ишқорий} | | |
| | Вақт, дақиқа | | | | | | | | |
| | 15 | 30 | 45 | 15 | 30 | 45 | 15 | 30 | 45 |
| | Концентрация, % | | | | | | | | |
| а) метамизол натрий | 28 | 67 | 84 | 5 | 11 | 14 | 8 | 10 | 11 |
| б) дротаверин гидрохлорид | 23 | 65 | 86 | 14 | 21 | 35 | 9 | 15 | 23 |
| в) дифенгидрамин | 21 | 55 | 84 | 19 | 32 | 44 | 21 | 29 | 31 |

Олинган натижалар «Аналфенон» капсулалари таркибидаги биофаол моддаларнинг эритувчи муҳитга ажралиб чиқиши кўйидагича намоён бўлди: сувли муҳитда олиб борилган экспериментал тадқиқотларнинг 15, 30 ва 45 дақиқаларида мос равишда метамизол натрий сувли муҳитга 28%, 67% ва 84% ажралиб чиқди. Дротаверин гидрохлориди сувли муҳитда 23%, 65% ва 86% эритувчи муҳитга ажралиб чиқди. Дифенгидраминнинг сувли муҳитда эрувчанлиги мос равишда 21%, 55% ва 84% ни ташкил этди. Кислотали муҳитда бу кўрсаткичлар мос равишда 45 дақиқада 14-%, 35% ва 44% ни ташкил этган бўлса, худди шу дақиқада ишқорий муҳитда бу кўрсаткичлар мос равишда 11%, 23% ва 31% ни ташкил этди.

Юқоридаги тадқиқотлар асосида кейинги тадқиқотлар «айланма кажава» нинг айланиш тезлиги 50, 100, 150, 200 ай/дақ. лардаги шароитда олиб борилди (10-жадвал).

«Айланма кажава» айланиш тезлиги ошиб бориши биофаол моддаларнинг капсула таркибидан интенсив эришини таъминлагани кузатилди, шунингдек, олинган натижалар «айланма кажава» айланиш тезлиги 50 ай/дақ бўлганда, 15, 30, 45 дақиқада капсула таркибидаги метамизол натрийнинг эритувчи муҳитга ажралиб чиқиш тезлиги мос равишда 28%, 62%, 73% фоизни ташкил этди. Дротаверин гидрохлоридининг эритувчи муҳитга ажралиб чиқиш тезлиги мос равишда 22%, 68%, 74% фоизни ташкил этган бўлса, дифенгидрамин мос равишда 25%, 70%, 78% фоиз натижаларни кўрсатди. Айланиш тезлиги 100 ай/дақиқага ва янада юқори кўтарилганда, 45 дақиқада бу кўрсаткичлар мос равишда 78%, 84%, 89% ташкил этди. Шу сабабли кейинги тадқиқотларга кажава айланиш тезлиги 100 ай/дақ. муайян деб топилди.

«Аналфенон» капсулалариданбиофаол модданинг эритувчи мухитга ажралиб чиқишига айланма кажава айланиш тезлигини таъсирини ўрганиш натижалари

| Тавсия этаётган капсуланинг таъсир этувчи ингредиентлари | Айланма кажава тезлиги, ай/дақ. | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------------------|----|----|------------------|----|----|------------------|----|----|------------------|----|----|
| | T ₅₀ | | | T ₁₀₀ | | | T ₁₅₀ | | | T ₂₀₀ | | |
| | Вақт, дақиқа | | | | | | | | | | | |
| | 15 | 30 | 45 | 15 | 30 | 45 | 15 | 30 | 45 | 15 | 30 | 45 |
| | Концентрация, % | | | | | | | | | | | |
| а)метамизол натрий | 28 | 62 | 73 | 55 | 64 | 78 | 57 | 68 | 85 | 63 | 67 | 91 |
| б)дротверин гидрохлорид | 22 | 68 | 74 | 58 | 69 | 84 | 63 | 73 | 89 | 66 | 74 | 89 |
| в)дифенгидрамин | 25 | 70 | 78 | 61 | 73 | 89 | 68 | 77 | 92 | 69 | 79 | 95 |

Диссертациянинг «Аналфенон» препаратларининг сақлаш шароити ва турғунлигини ўрганиш борасидаги тадқиқотлар» деб номланган бешинчи боби тавсия этилаётган дори турларининг яроқлилик муддатини аниқлашга қаратилди. Экспериментлар ТС-80-МУ42 маркали термостатда 60°С ҳароратда вақтинча И-42-2-82 ёриқномасига биноан «тезлаштирилган эскиртириш» ва табиий усулларда хона ҳароратида (20±2°С) сақлаб ўрганилди. Сифат кўрсаткичлари ва миқдорий тавсифларнинг доимийлигини аниқлаш меъёрий-техник ҳужжатлар ва XIII ДФ да келтирилган усулларга мувофиқ амалга оширилди. Шундай қилиб, тавсия этилаётган технология ва таркиб билан олинган «Аналфенон» таблеткалари ва капсулаларининг сақланиш шароити ва яроқлилик муддатини ўрганилди ва сақланиш муддатлари таклиф этилаётган қадоқ идишларида 3 йил деб белгиланди.

ХУЛОСА

1. Ўзбекистон Республикасининг фармацевтик бозорини таҳлили комбинирланган аналгетик-антипиретик препаратлар асосан хорижий давлатлардан келтирилишини кўрсатди; яъни маҳаллий корхоналар томонидан ишлаб чиқарилишининг долзарблилиги белгиланди.

2. Дастлабки хом ашёларнинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари ўрганилиш асосида комплекс оғриқ қолдирувчи таъсирга эга «Аналфенон» таблетка ва капсулаларининг илмий асосланган муқобил таркиби ва технологияси таклиф этилди.

3. «Аналфенон» таблетка ва капсулаларининг сифат ва миқдор кўрсаткичларини аниқлашда қониқарли натижалар олинди ва амалдаги меъёрий ҳужжат талабалрига мос келиши белгиланди.

4. «Аналфенон» таблетка ва капсулаларининг биофармацевтик хоссалари *in vitro* ва *in vivo* усулида ўрганилиб, уларнинг биосамарадор эканлиги исботланди. Ушбу препаратлар учун «Айланма кажава» тезлиги

дақиқасига 100 ай/дақ., эритувчи муҳит сифатида нейтрал муҳит ва унинг ҳажми 1000 мл деб белгиланди.

5. «Аналфенон» таблеткалари ва капсулаларининг турғунлиги ва сақланиш шароити ўрганилиб, яроқлилик муддатини таклиф этилаётган қадоқ идишларида ҳар иккала препарат учун 3 йил деб белгиланди.

6. «Аналфенон» таблеткалари учун меъёрий ҳужжатлар мажмуаси яратилиб, ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан тиббиёт амалиётида қўллашга ва ишлаб чиқаришга рухсат олинди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

РАВШАНОВА СЕВАРА ЭРГАШЕВНА

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК И КАПСУЛ
«АНАЛФЕНОН»**

15.00.01 - технология лекарств

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

Ташкент – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2019.1.PhD/Far46.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный руководитель: **Юнусова Халида Маннановна**
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Искандарова Шохиста Фехрузовна**
доктор фармацевтических наук, профессор

Халилов Равшанжон Муратджанович
доктор технических наук

Ведущая организация: **Ташкентский химико-технологический институт**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 года в ____ 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.)

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021 года.
(Реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2021 г.).

К.С.Ризаев

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

Ё.С.Кариева

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

Ф.Ф.Урманова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней,
д.ф.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Согласно отчету Международной ассоциации по изучению боли, в 2019 году анальгетики были не только самыми продаваемыми на мировом фармацевтическом рынке, но и лекарствами, которые имеют разные механизмы действия для одновременного снятия боли. Поэтому важно проводить исследования по производству комбинированных препаратов, содержащих анальгетические активные вещества с разными механизмами действия на местных фармацевтических компаниях.

В настоящее время во всем мире большое внимание уделяется исследованиям, направленным на создание различных агрегатных видов лекарств, уменьшение их побочных эффектов, повышение их биологической эффективности за счет комбинации. В связи с этим одним из перспективных направлений исследований является определение фармакологической совместимости анальгетико-антипиретических, спазмолитических и антигистаминных препаратов, изучение вопросов синергизма при их включении в единое лекарственное средство, определение влияния фармацевтических факторов на биодоступность препарата.

Сегодня в Республике принимаются меры по оказанию населению качественной фармацевтической помощи в соответствии с международными стандартами, по расширению номенклатуры лекарственных средств как по фармакологическим группам, так и по лекарственным формам, по обеспечению высокобиологическими, безопасными лекарствами. В четвертой главе Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан определены необходимые задачи по «дальнейшему ускоренному развитию фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений недорогими, эффективными и высококачественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения...»¹. В связи с этим одним из приоритетов является создание качественной фармакологической технологии лекарственного средства, снимающего боль при различных патологиях, с демонстрацией набора вспомогательных веществ, обеспечивающих комбинированное действие активных веществ в различных комбинациях.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует реализации задач, поставленных в Постановлении Президента Республики Узбекистан от 14 февраля 2018 г. № ПП-3532 «О мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» и от 23 января 2018 г. Постановления № ПП-3489 «О мерах по дальнейшему регулированию производства и импорта лекарственных средств и медицинских устройств», а также Постановления № УП-5707 от 10 апреля 2019 г. «О мерах по

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

дальнейшему развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 гг.» и нормативных правовых актах, связанных с этой деятельностью.

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

Степень изученности проблемы. В результате научно-методического анализа литературы по развитию и совершенствованию таблеточной технологии важны исследования узбекских ученых, таких как С.М. Махкамов, М.Ю. Усуббаев, У.М. Азизов, Х.К. Джалилов, З.А. Назарова, Х.М. Юнусова, Ё.С. Кариева.

Исследование фармакотехнологических аспектов дженериковых лекарственных средств с обезболивающим и жаропонижающим действием, а также разработка и совершенствование технологий во всем мире были проведены следующими ведущими учеными мира: М.С.Солтанов, Г.Ф.Гибхарт, Р.Д.Триде, Дж.Воника, А.Кармон, У.Швайгер, Р.Хеннингсен, Н.В.Иванова, А.Л.Марченко, А.Ю.Васильев, Г.П.Вдовина, Т.В.Орлова, И.В.Стасева, И.В.Маев.

Данная диссертация является первым научным исследованием комбинации действующих веществ, относящихся к фармакотерапевтической группе анальгетик-антипиретических, спазмолитических и антигистаминных средств в форме твердого препарата, а также локализации производства этой композиции.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института на тему №2. «Разработка новых усовершенствованных технологий генерических лекарственных средств, внедренных в практику».

Целью исследования является разработка состава и технологии таблетированных и капсулированных лекарственных препаратов на основе комбинации метамизола натрия, дротаверина гидрохлорида и дифенгидрамина гидрохлорида.

Задачи исследования:

анализ состояния на местном фармацевтическом рынке анальгетиков-жаропонижающих средств и на его основе создание эффективных препаратов путем выбора объекта;

изучение физико-химических и технологических свойств сырья и научное обоснование возможности получения препаратов с комплексным обезболивающим действием в форме таблеток и капсул;

разработка научно обоснованного альтернативного состава и технологии предлагаемых препаратов;

изучение факторов, влияющих на качество готовой продукции и определение основных критериев технологии производства;

изучение методов количественного анализа действующих веществ

рекомендуемых препаратов;

изучение фармакотехнологических свойств препаратов, полученных в рекомендованном составе и технологии методами *in vitro* и *in vivo*;

определение условий хранения и сроков годности рекомендуемых препаратов;

подготовка нормативно-технической документации для получения разрешения на применение и производство рекомендуемых лекарственных средств в медицине и представление в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан..

Объектом исследования является исходное сырье метамизола натрия относящегося к анальгетической фармакологической группе, дротаверина гидрохлорида со спазмолитическим действием и дифенгидрамина гидрохлорида H₁-антигистаминного средства.

Предметом исследований является разработка состава, технологии и стандартов качества комбинированных таблетированных и капсульных лекарственных форм, определение сроков годности и внедрение в медицинскую практику.

Методы исследования. В ходе исследований использовались гравиметрия, влажная грануляция, спектрофотометрия, титриметрия, биофармацевтические, фармакологические методы и современные компьютерные программы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработаны состав и технология комбинированной таблетки и капсулы «Анальфенон» на основе исходного сырья метамизола натрия, дротаверина гидрохлорида и дифенгидрамина с анальгетико-антипиретическим действием;

определены методы контроля качества и стандартизации рекомендованной таблетки и капсулы «Анальфенон»;

биодоступность таблеток и капсул «Анальфенон» была доказана с биофармацевтической точки зрения на экспериментах *in vitro* и *in vivo*;

определены обезболивающий эффект и безопасность препарата в форме таблеток и капсул «Анальфенон»;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказано, что технологические свойства прессованной массы положительны по сравнению с показателями субстанции «Анальфенон»;

определены умеренные условия хранения и стабильность рекомендованных комбинированных таблеток и капсул «Анальфенон»;

разработан опытно-промышленный регламент для комбинированных обезболивающих таблеток «Анальфенон».

Достоверность результатов исследования. Уровень достоверности полученных результатов объясняется использованием современных физико-химических, биофармацевтических, фармакологических и статистических методов, а также их апробацией в промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что технология комбинированных таблеток и капсул «Аналфенон» с обезболивающим эффектом разработана эмпирическим путем в связи с тем, что они содержат несколько действующих веществ.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что комбинированные препараты служат для снижения экономической эффективности монопрепаратов и побочных эффектов в результате снижения терапевтических доз действующих веществ.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов разработки технологии таблеток и капсул «Анальфенон»:

на таблеток «Анальфенон» Государственным унитарным предприятием «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена фармакопейная статья предприятия (ФСП 42 Уз-15745533-4233-2020) и получено свидетельство о регистрации (DV / M 03477 / 09) / 20). В результате налажено производство этого препарата в ООО «SAMO»;

совместно с предприятием ООО «SAMO» разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на таблетки Анальфенона (ОПР 2072226-08-20). В результате подготовлены нормативные документы на выпуск препарата с обезболивающим действием в новой комбинации;

В результате доклинических испытаний доказана специфическая фармакологическая активность таблеток «Анальфенон» (письмо Минздрава № 8н-3/280 от 15 октября 2018 г.). Комбинация используемых активных ингредиентов позволила разработать новое лекарство в результате убедительного обезболивающего терапевтического эффекта.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 14, в частности 6 международных и 8 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 24 научные работы, из них 10 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 3 статьи в республиканских и 7 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации состоит из 121 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В введении обоснована актуальность и необходимость исследования, описаны цели и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена научная новизна и практические результаты

исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении в практику результатов исследований, об опубликованных работах, а также об объеме и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Перспективы создания обезболивающих препаратов на основе метамизола натрия»**, приведены сведения о медицинском применении и текущем состоянии препаратов на основе метамизола натрия, а также о проблемах и перспективах создания обезболивающих комбинированных препаратов и анализа литературы, посвященной современным взглядам на эти проблемы. На основе анализа литературы в диссертации доказана актуальность запланированного исследования и определены цели исследования с точки зрения того, что актуальной задачей специалистов-фармацевтов, организующих обеспечение лекарственными средствами населения и медицинских организаций, является формирование разумной ассортиментной политики, которая поможет удовлетворить потребности потребителей и укрепить рыночные позиции предприятий, выпускающих фармацевтическую продукцию.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Описание и методы анализа исходного сырья»**, приведены характеристики исходного сырья и вспомогательных веществ, инструментов и оборудования, использованных в исследованиях, а также методы качественного и количественного анализа, рекомендуемых таблеток и капсул «Аналфенон». Также представлены результаты изучения фармацевтического рынка Республики Узбекистан, анализа ассортимента ненаркотических анальгетиков, производимых местными производителями. Зарегистрированные в Республике Узбекистан лекарственные средства и изделия медицинского назначения были проанализированы с использованием электронной базы данных Государственного Реестра и «Drug Audit». (2015-2019 гг.). На начальном этапе исследования был изучен ассортимент ненаркотических анальгетиков на местном фармацевтическом рынке (рис. 1).

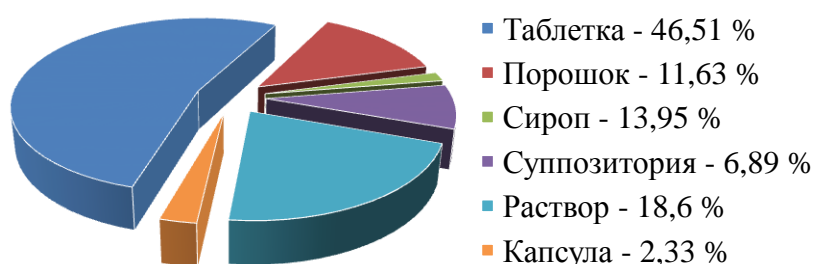


Рис. 1. Средний сравнительный анализ ассортимента ненаркотических анальгетиков на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан (2015-2019 гг.)

Следующий этап нашего исследования был посвящен изучению доли анальгетиков по отношению к местным производителям.

Фирмы, которые являются лидерами по доле ассортимента препаратов, произведенных местными производителями: по таблетированной лекар-

ственной форме – СП ООО «Remedy Group», «Radiks» ЧНПП, ОАО «Узхимфарм», ООО «Samo», СП «Merrymed Farm», ДХО «Nika Pharm», ЧП «Farmed Sanoat», по инъекционным растворам – СП «Samsun-Tashkent Farm Ltd», СП «Novopharma plus», по производству сиропа-СП ООО «Remedy Group», «Radiks» ЧНПП, ООО «Torimed pharm», ЧП «Dentafill Plyus», ЧП «Nobel-Pharmsanoat», по порошковой лекарственной форме - ЧП «Dentafill Plyus», ЧП «Nobel-Pharmsanoat», ДХО «Nika Pharm», ООО «ATM Pharm», СП ООО «Remedy Group», по производству капсул - ДХО «Nika Pharm».

На следующем этапе исследования была изучена доля производства комбинированных препаратов на основе метамизола натрия отечественного, СНГ и зарубежного типов (рис. 2).

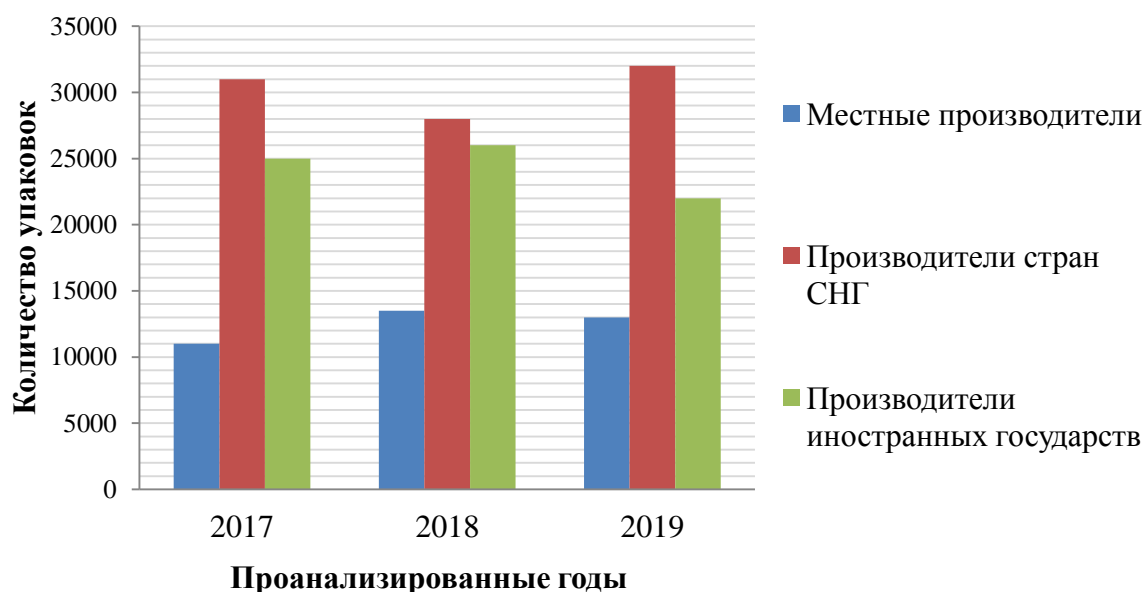


Рис. 2. Сравнительный анализ по производителям комбинированных лекарственных препаратов на основе метамизола натрия

Как видно из рисунка, на местном фармацевтическом рынке анальгетики в основном привезены из стран СНГ и из зарубежа.

На основании вышеизложенного было установлено, что будучи независимым от обеспечения этими препаратами путем импорта, производство этих препаратов в промышленных масштабах, является приоритетной задачей.

В третьей главе диссертации **«Исследования по созданию комбинированных препаратов на основе метамизола натрия»**, наблюдается то, что технологические свойства исходного сырья и смеси не являются положительными для научного обоснования состава и технологии таблеток и капсул «Аналфенон» и это показала необходимость добавления вспомогательных веществ, улучшающих показатели. Таблетки, полученные прямым прессованием не соответствовали требованиям ГФ XIII.

В последующих исследованиях методом влажной грануляции были получены таблетки из более чем 20 композиций (Таблица 1).

Таблица 1

Композиция рекомендуемых таблеток «Аналфенон»

| Состав | | Код композиции | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | К1 | К2 | К3 | К4 | К5 | К6 | К7 |
| Активные вещества | Метамизол натрия | 0,400 | 0,40 | 0,400 | 0,400 | 0,400 | 0,400 | 0,400 |
| | Дротаверина гидрохлорид | 0,040 | 0,040 | 0,04 | 0,040 | 0,040 | 0,040 | 0,040 |
| | Дифенгидрамин гидрохлорида | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,010 |
| Вспомогательные вещества | Аэросил | - | - | - | - | - | - | 0,025 |
| | Микрокристаллическая целлюлоза | 0,020 | 0,015 | - | - | - | - | - |
| | Моногидрат лактозы | 0,025 | | - | - | - | 0,030 | - |
| | Картофельный крахмал | - | 0,030 | - | 0,045 | - | 0,015 | 0,015 |
| | Глюкоза | - | - | - | - | 0,045 | - | - |
| | Сахароза | - | - | 0,040 | | - | - | 0,030 |
| | Тальк | - | - | 0,005 | - | - | - | - |
| | Стеарат кальция | 0,005 | - | 0,005 | 0,005 | - | 0,005 | 0,025 |
| | Стеариновая кислота | - | 0,005 | - | - | 0,005 | - | - |
| Средняя масса, г | | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |

В качестве связывающих веществ в исследованиях использовали 1-3% раствор поливинилпирролидона, 2%, 5% и 10% крахмальный клейстер, 30, 50, 70, 96% этиловый спирт и очищенную воду. По полученным результатам в качестве альтернативы был принят 5% крахмальный клейстер (степень сыпучести вещества в гранулах увеличилась, плотность сыпучести увеличилась вдвое).

Из вышеуказанных композиций была изготовлена таблеточная масса методом влажного гранулирования, были изучены технологические свойства прессованной массы.

Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты изучения технологических свойств прессованной массы «Аналфенон»

| Изученные показатели | К1 | К2 | К3 | К4 | К5 | К6 | К7 |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| Сыпучесть, г/с | 3,1 | 1,8 | 2,6 | 4,1 | 2,1 | 3,4 | 3,8 |
| Насыпная плотность, кг/м ³ | 475,9 | 328,6 | 482,7 | 601,25 | 235,8 | 325,4 | 352,7 |
| Угол естественного откоса, градус | 26 | 46 | 58 | 36 | 55 | 76 | 78 |
| Коэффициент прессуемости | 2,6 | 2,9 | 3,4 | 2,5 | 2,6 | 2,7 | 3,2 |
| Прессуемость, Н | 56 | 67 | 59 | 42 | 54 | 58 | 55 |
| Остаточная влажность, % | 4,6 | 2,7 | 3,2 | 3,2 | 4,1 | 3,1 | 2,6 |

Все изученные прессуемые композиционные массы показали отрицательные показатели, кроме четвертой. Прочность к истираемости и относительной ломкости таблеточных композиций К1, К2, К4 и К7 и соотношение высоты таблетки к диаметру соответствовало требованиям XIII ГФ. Твердость композиции К3 по ломкости, а также средняя масса таблеток композиций К3 и К7 не соответствовала требованиям.

Однако это отклонение составило-8,0% для композиции К3 и 7,8% для композиции К7. В композициях под номерами К1, К2, К5, К6 превышено допустимое время распадаемость и составило 17, 16, 18 и 17 минут соответственно. Время распадаемость таблеток К7 составило 21 минуту и не соответствовало норме. Было оценено качество таблеток, полученных в композиции К4 (таблица 3).

Таблица 3

Результаты изучения показателей качества рекомендованных таблеток «Аналфенон»

| Код композиции | Внешний вид | Прочность на истирание, % | Твердость по отношению к ломкости, % | Высота таблетки по отношению к диаметру, % | Средняя масса и отклонение от него, г | Распадаемость, мин |
|----------------|---|---------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------------------|--------------------|
| К1 | Желтые, цилиндрической формы таблетки без запаха с полоской | 97,6 | 62 | 40 | 0,491±2,39 | 17 |
| К2 | -//- | 78,63 | 56 | 38,88 | 0,498±3,42 | 16 |
| К3 | -//- | 98,36 | 38 | 37,25 | 0,420±2,56 | 10 |
| К4 | -//- | 99,65 | 60 | 36,28 | 0,498±3,25 | 5 |
| К5 | -//- | 87,86 | 52 | 37,88 | 0,503±3,58 | 18 |
| К6 | -//- | 75,66 | 56 | 39,63 | 0,502±2,25 | 17 |
| К7 | -//- | 99,25 | 62 | 35,23 | 0,539±4,25 | 21 |

Технологический процесс осуществлялся следующим образом: субстанции метамизола натрия и дротаверина гидрохлорид, взвешенные в необходимом количестве, пропускались через сито диаметром 1000 мкм и смешивались с необходимым количеством наполнителя. Полученная порошковая смесь изначально увлажнялась 20%-ным раствором дифенгидрамина в воде, затем связующим веществом - 2%-ным крахмальным клейстером до образования оптимальной массы. Влажную массу пропускали через сито диаметром 2000 мкм, полученные гранулы тонко выкладывались на пергаментную бумагу и сушились в сушильном шкафу при температуре 60-70°C до достижения оптимальной влажности (3,5±1,2). Высушенную массу пропускали через сито диаметром 1500 мкм и повторно гранулировали. Полученные гранулы опудривались смесью оставшихся антифрикционных веществ в течение 10 минут. Масса, подлежащая прессованию, прессовалась в таблеточной машине под

давлением 150-200 МПа в пресс-форме диаметром 12 мм, массой 0,5 г. Полученные таблетки массой 0,5 г имели диаметр $12 \pm 0,2$ мм и высоту $4,1 \pm 0,7$ мм.

Таблетки, рекомендуемые в составе и технологии К4, были получены в условиях предприятия по следующей технологической схеме (рис. 3).

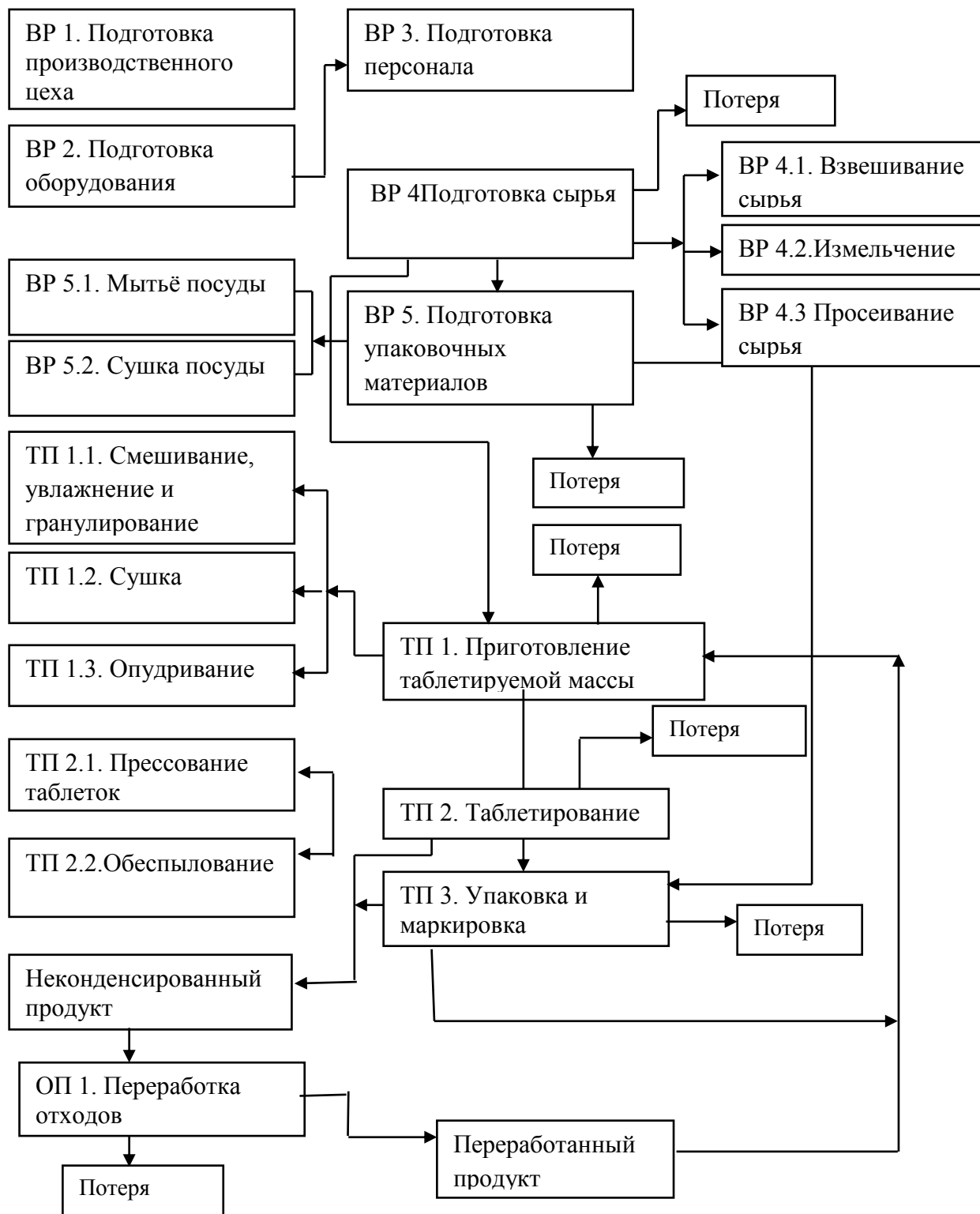


Рис.3. Схема технологического процесса получения таблеток «Аналфенон»

На следующем этапе исследований были представлены 7 составов,

которые показали близкие друг другу показатели с составами, изученными при создании технологии капсул «Аналфенон» и был выбран контент К2.

Рекомендуемые композиции были приведены в таблице 4.

Таблица 4

Рекомендуемая композиция капсул «Аналфенон»

| Состав | | Код композиции | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | К1 | К2 | К3 | К4 | К5 | К6 | К7 |
| Активные вещества | Метамизол натрия | 0,400 | 0,40 | 0,400 | 0,400 | 0,400 | 0,400 | 0,400 |
| | Дротаверина гидрохлорид | 0,040 | 0,040 | 0,04 | 0,040 | 0,040 | 0,040 | 0,040 |
| | Дифенгидрамин гидрохлорида | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,010 | 0,010 |
| Вспомогательные вещества | Аэросил | - | - | - | - | - | - | 0,025 |
| | Микрокристаллическая целлюлоза | 0,020 | | - | 0,015 | - | - | - |
| | Моногидрат лактозы | 0,025 | 0,028 | - | | - | 0,030 | - |
| | Картофельный крахмал | - | 0,017 | - | 0,030 | - | 0,015 | 0,015 |
| | Глюкоза | - | - | - | - | 0,045 | - | - |
| | Сахароза | - | - | 0,040 | | - | - | 0,030 |
| | Тальк | - | - | 0,005 | - | - | - | - |
| | Стеарат кальция | 0,005 | 0,005 | 0,005 | | - | 0,005 | 0,025 |
| Стеариновая кислота | - | | - | 0,005 | 0,005 | - | - | |
| Средняя масса, г | | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |

Для теоретического обоснования технологии производства капсульной лекарственной формы с рекомендованной композицией изучены физико-химические и технологические свойства гранул (таблица 5).

Таблица 5

Результаты изучения технологических свойств гранул «Аналфенон», полученных с различными связующими веществами

| Связующий агент | | Сыпучесть, г / с | Прочность на истирание, % | Насыпная плотность, г / см ³ | Распадаемость, мин |
|-----------------------|-----|------------------|---------------------------|---|--------------------|
| Крахмальный клейстер | 2% | 3,8 ± 0,2 | 92,5 | 0,448 ± 0,027 | 15 ± 1,2 |
| | 5% | 4,5 ± 0,1 | 91,7 | 0,430 ± 0,052 | 17 ± 1,8 |
| | 10% | 3,2 ± 0,2 | 87,3 | 0,392 ± 0,085 | 18 ± 1,1 |
| ПВП | 5% | 5,5 ± 0,7 | 99,3 | 0,375 ± 0,023 | 15 ± 1,7 |
| | 10% | 2,9 ± 0,8 | 99,9 | 0,352 ± 0,027 | 16 ± 1,2 |
| Этиловый спирт | 90% | 4,2 ± 0,9 | 98,5 | 0,425 ± 0,082 | 12 ± 1,1 |
| | 70% | 6,1 ± 0,3 | 98,2 | 0,493 ± 0,025 | 10 ± 1,2 |
| | 40% | 4,5 ± 0,5 | 98,6 | 0,452 ± 0,068 | 15 ± 1,4 |
| Дистиллированная вода | | 3,2 ± 0,5 | 97,5 | 0,436 ± 0,031 | 16 ± 1,6 |

Капсулы, полученные по составу К2, по полученным данным показали положительные результаты по всем параметрам. Технология получения

капсул «Аналфенон» осуществлялась следующим образом: исходное сырье смешивали с крахмалом, увлажняли связующим агентом (вода дистиллированная, 2%, 5%, 10% крахмальный клейстер, 5%, 10% раствор ПВП и 40%, 70%, 90%. этиловый спирт) до нужной консистенции. Массу пропускали через сито с размером отверстия 2 мм, сушили в сушильной камере при температуре 60 °С в течение 1-1,5 часов. Высушенные гранулы пропускали через сито, с размером отверстия 0,5 мм. В процессе производства в качестве связующего вещества 70% и 90% этиловый спирт позволил получить гранулы с хорошей сыпучестью, высокой твердостью. Но с экономической точки зрения в качестве связующего агента был выбран 70% этиловый спирт, а гранулы опудривались смесью кальция стеарата и крахмала картофельного. Исходя из технологических свойств гранул «Аналфенон» было отмечено, что качество гранул, увлажнённых 70% этиловым спиртом, было на требуемом уровне.

В последующих исследованиях был рассчитан объем капсулы на основе значения плотности сыпучих гранул рекомендованного состава, было изучено качество капсул (Таблица 6).

Таблица 6

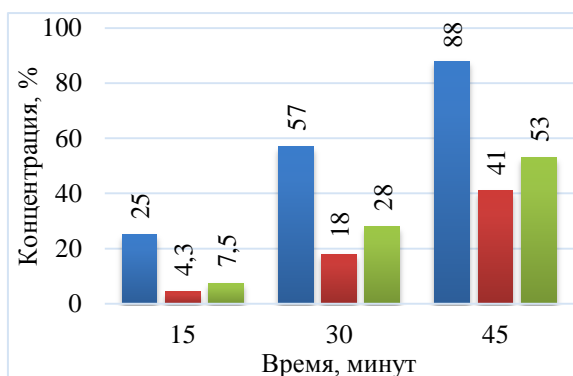
Результаты изучения качественных показателей рекомендованных капсул

| № | Изученный показатель | Полученный результат | |
|----|------------------------------------|---|-------|
| 1. | Внешний вид | Твердые желатиновые капсулы, в размере №2, белые, наполненные гранулами от светло-желтого до желтого цвета. | |
| 2. | Средняя масса и отклонение от него | ± 5,4% | |
| 3. | Распадаемость | 10 мин | |
| 4. | Микробиологическая чистота | Соответствует | |
| 5. | Растворимость | Метамизол натрия | 98,7% |
| | | Дротаверина г/х | 99,1 |
| | | Дифенгидрамин г/х | 98,9 |

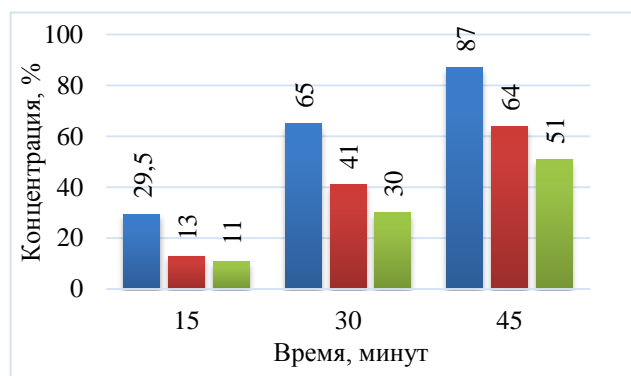
В четвертой главе диссертации «Исследования по изучению биофармацевтической эффективности препаратов «Аналфенон» представлены результаты изучения биофармацевтических свойств таблеток и капсул «Аналфенон». Исследования *in vitro* проводились на приборе «вращающаяся корзинка». В качестве нейтральной среды была использована очищенная вода, в качестве кислотной среды - раствор хлоридной кислоты 0,1 Н, в качестве щелочной среды - гидроксид натрия 0,1 Н.

При экспериментальных исследованиях объем растворителя как стандарт был определен - 1000 мл и температура 37 °С.

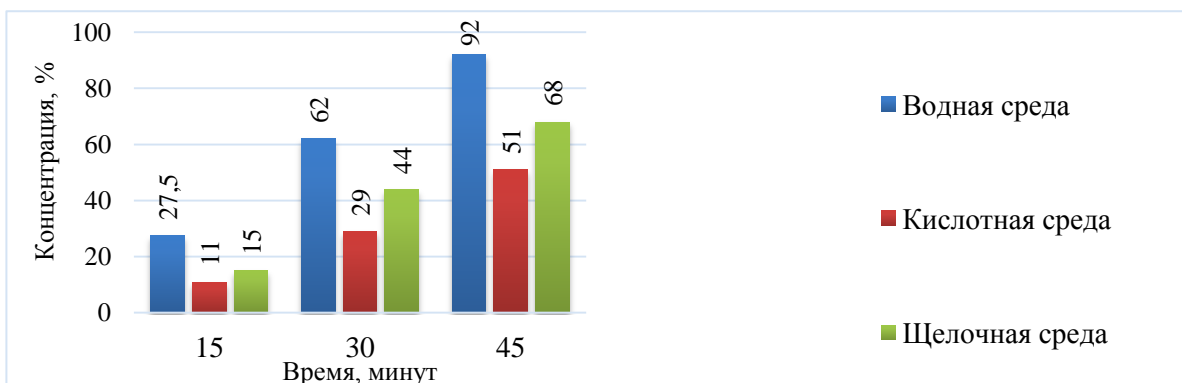
Как показывают результаты, при разной скорости вращения корзинки наблюдалось интенсивное выделение из таблеток «Аналфенон» биологически активного вещества. Следует отметить, что при скорости вращения корзинки в 100 об/мин, концентрация биоактивных веществ, перешедших в среду растворения среду за 45 минут, была выше 75% и соответствовала требованиям ГФ XIII (Рис. 4).



Метамизол натрия

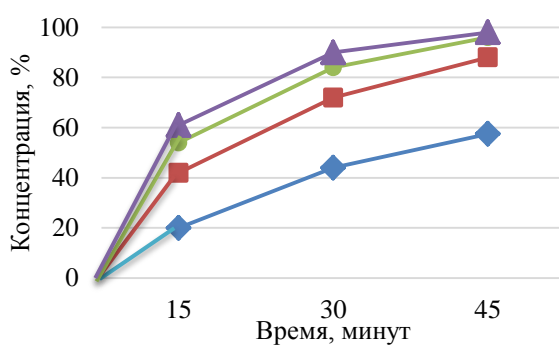


Дротаверин гидрохлорид

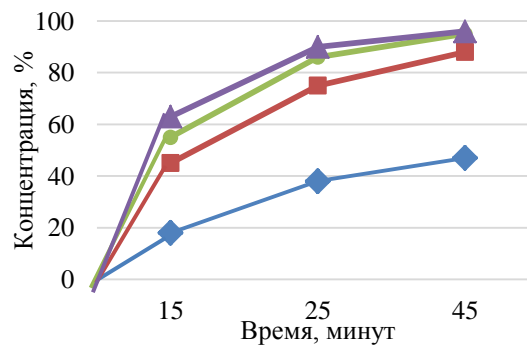


Дифенгидрамин гидрохлорид

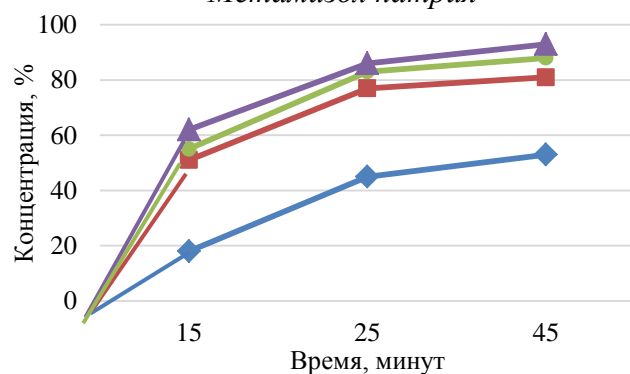
Рис.4. Результаты изучения влияния среды растворения на скорость высвобождения биологически активных веществ из состава таблеток «Аналфенон»



Метамизол натрия



Дротаверина гидрохлорид



Дифенгидрамина гидрохлорид

Рис.5. Влияние скорости вращения корзинки на высвобождение активных веществ из таблеток «Аналфенон» в растворительную среду

Исходя из вышеизложенного, на основе экспериментов по изучению влияния рН на скорость растворения таблеток для дальнейших исследований мы выбрали нейтральную среду - очищенную воду и скорость вращения корзинки 100 об/мин. Таблетки были растворены при следующих скоростях вращения корзинки: 50, 100, 150, 200 об/мин (рис. 5).

Анальгетический и антипиретический эффекты рекомендованной таблетки «Аналфенон» были изучены методом *in vivo* на белых мышах, на 18 животных массой по 20–23 г (Таблица 7).

Таблица 7

Результаты изучения анальгетического действия рекомендованной таблеток «Аналфенон»

| Масса мышей, г | Лекарственное средство | | 0,75% уксусная кислота | Количество изгибов после подачи уксусной кислоты | Показатель действия, % |
|--|------------------------|------|------------------------|--|------------------------|
| | мг/кг | мл | | | |
| Контрольная группа + вода очищенная | | | | | |
| 21,8± 1,16 | - | 0,4 | 0,2 | 29,3 ± 2,16 | - |
| «Анальгин», ОАО «Борисовский комбинат лекарственных препаратов», Беларусь. | | | | | |
| 21,8 ± 0,75 | 500 | 0,4 | 0,2 | 7,8 ± 1,8 p<0,05 | 66,9 |
| Рекомендуемые таблетки «Аналфенон» | | | | | |
| 21,6 ± 1,0 | 500 | 0,44 | 0,2 | 7,5 ± 1,049 p<0,05 | 74,4 |

Антипиретическое действие таблеток «Аналфенон» было изучено на крысах с массой 180-200 г. Результаты исследования показали, что через 60 минут после введения пирогенала крысам контрольной группы температура тела повысилась до 39,2 ± 0,14 °С. После приема препарата «Аналфенон» через 60 минут наблюдалось снижение температуры тела до 38,13 ± 0,2 °С.

Полученные результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8

Результаты изучения антипиретического действия рекомендованной таблетки «Аналфенон»

| Масса крысы, г | Доза мг/кг | Температура до введения пирогенала t, °С | Температура после введения пирогенала t, °С | Температура после введения препарата t, °С |
|--|------------|--|---|--|
| Контрольная группа + вода очищенная | | | | |
| 188 ± 4,5 | - | 37,8 ± 0,2 | 39,2 ± 0,14 | 39,2± 0,19 |
| «Анальгин», ОАО «Борисовский комбинат лекарственных препаратов», Беларусь. | | | | |
| 189,5 ± 5,9 | 500 | 38 ± 0,18 | 39,3 ± 0,16 P>0,05 | 38,15± 0,1 p<0,05 |
| Рекомендуемые таблетки «Аналфенон» | | | | |
| 191± 5,0 | 500 | 38 ± 0,2 | 39,4 ± 0,16 P>0,05 | 36,76± 0,2 p<0,05 |

На последующих этапах исследований биоэффективность капсулы «Аналфенон» была изучена таким же образом, как и изучение биофармацевтических свойств таблеток (Таблица 9).

Результаты изучения влияния среды растворения на скорость высвобождения биологически активных веществ из состава капсул «Аналфенон»

| Действующие ингредиенты рекомендованной капсулы | Исследованные среды, pH | | | | | | | | |
|---|-------------------------|----|----|-------------|----|----|------------|----|----|
| | М нейтральный | | | М кислотный | | | М щелочной | | |
| | Время, минуты | | | | | | | | |
| | 15 | 30 | 45 | 15 | 30 | 45 | 15 | 30 | 45 |
| | Концентрация, % | | | | | | | | |
| а) метамизол натрия | 28 | 67 | 84 | 5 | 11 | 14 | 8 | 10 | 11 |
| б) дротаверина гидрохлорид | 23 | 65 | 86 | 14 | 21 | 35 | 9 | 15 | 23 |
| в) дифенгидрамин гидрохлорид | 21 | 55 | 84 | 19 | 32 | 44 | 21 | 29 | 31 |

Как показали полученные результаты, высвобождение биологически активных веществ из капсул «Аналфенон» в среду растворения установились следующим образом: на 15, 30 и 45 минуте проведённых экспериментальных исследований в водной среде метамизол натрия высвобождался в водную среду 28%, 67% и 84% соответственно. В водной среде дротаверина гидрохлорид высвобождался в среду растворения 23%, 65% и 86%. Растворимость дифенгидрамина в водной среде составила 21%, 55% и 84% соответственно. Если в кислотной среде эти показатели за 45 минут составили 14%, 35% и 44% соответственно, за те же минуты в щелочной среде эти показатели составили 11%, 23% и 31% соответственно.

На основании вышеуказанных исследований, последующие исследования проводились в условиях вращения «Вращающаяся корзинка» со скоростью 50, 100, 150, 200 об/мин. (Таблица 10).

Таблица 10

Результаты изучения влияния скорости вращения вращающейся корзинки на высвобождение биологически активного вещества из капсул «Аналфенон» в среду растворения

| Действующие ингредиенты рекомендованной капсулы | Скорость вращения корзинки, об/мин. | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------------|----|----|------------------|----|----|------------------|----|----|------------------|----|----|
| | T ₅₀ | | | T ₁₀₀ | | | T ₁₅₀ | | | T ₂₀₀ | | |
| | Время, минуты | | | | | | | | | | | |
| | 15 | 30 | 45 | 15 | 30 | 45 | 15 | 30 | 45 | 15 | 30 | 45 |
| | Концентрация, % | | | | | | | | | | | |
| а) метамизол натрия | 28 | 62 | 73 | 55 | 64 | 78 | 57 | 68 | 85 | 63 | 67 | 91 |
| б) дротаверина гидрохлорид | 22 | 68 | 74 | 58 | 69 | 84 | 63 | 73 | 89 | 66 | 74 | 89 |
| в) дифенгидрамин гидрохлорид | 25 | 70 | 78 | 61 | 73 | 89 | 68 | 77 | 92 | 69 | 79 | 95 |

Если скорость высвобождения дротаверина гидрохлорида в среду растворения составляла 22%, 68% и 74% соответственно, то дифенгидрамин показал результаты 25%, 70% и 78% соответственно. Когда скорость вращения увеличилась до 100 об/мин и выше, за 45 минут эти показатели составили 78%, 84%, 89% соответственно. Поэтому в последующих исследованиях скорость вращения корзинки была определена в 100 об/мин.

Пятая глава диссертации **«Исследования по изучению условий хранения и стабильности лекарственного препарата «Аналфенон»** направлена на определение сроков годности рекомендуемых видов препаратов. Эксперименты проводились в термостате марки ТС-80-МУ42 при температуре 60°C в соответствии с временной инструкцией И-42-2-82 методом «ускоренного старения» и естественным методом, хранением при комнатной температуре (20±2°C). Определение показателей качества и постоянства количественных характеристик проводилось в соответствии с нормативно-техническими документами и методами, изложенными в ГФ XIII. Таким образом, были изучены условия хранения и срок годности таблеток и капсул «Аналфенон», полученных по рекомендуемой технологии и составу, срок годности в предложенной упаковке установлен 3 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Анализ фармацевтического рынка Республики Узбекистан показал, что комбинированные обезболивающие и жаропонижающие препараты в основном импортируются из зарубежных стран; то есть была определена актуальность продукции местных предприятий.

2. На основе изучения физико-химических и технологических свойств сырья предложен альтернативный научно-обоснованный состав и технология таблеток и капсул «Анальфенон» с комплексным обезболивающим действием.

3. Получены удовлетворительные результаты при определении качества и количества таблеток и капсул «Анальфенон» и определено их соответствие требованиям действующего нормативного документа.

4. Биофармацевтические свойства таблеток и капсул Анальфенона были изучены *in vitro* и *in vivo*, доказав их биодоступность. Для этих препаратов скорость «вращающейся корзинки» была установлена на уровне 100 об / мин, растворитель был нейтральной средой, а его объем был равен 1000 мл.

5. Были изучены стабильность и условия хранения таблеток и капсул «Анальфенон», и срок годности был установлен на уровне 3 лет для обоих препаратов в предлагаемой упаковке.

6. Создан комплект нормативных документов на таблетки «Анальфенон» и Минздрав Республики Узбекистан «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского

назначения и медицинской техники» ГУП получено разрешение на использование и производство в медицинской практике.

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

RAVSHANOVA SEVARA ERGASHEVNA

**DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF TABLETS AND
CAPSULES «ANALFENON»**

15.00.01 – technology of drugs

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

Tashkent – 2021

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2019.1.PhD/Far46.

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (uzbek, russian, english (resume)) on the website of the Scientific Council (www.pharmi.uz) and on the website of "Ziyonet" information and education portal: www.ziyonet.uz.

| | |
|-------------------------------|--|
| Scientific supervisor: | Yunusova Khalida Mannanovna doctor of pharmaceutical sciences, professor |
| Official opponents: | Iskandarova Shohista Fehrúzovna doctor of pharmaceutical sciences, professor Khalilov Ravshanjon Muratjanovich doctor of technical sciences |
| Leading organization: | Tashkent Institute of Chemical Technology |

Defense will take place on «__»_____2021 at____at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019. Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st, 45.Tel.: (+99871) 256-37-38, fax: (99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№_____). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38).

Abstract of the dissertation is distributed on «__»_____2021.
(Protocol at the register №_____dated «__»_____2021).

K.S.Rizaev

Chairman of scientific council on conferment of scientific degrees, D.M.Sc., professor

E.S.Karieva

Scientific secretary of scientific council on conferment of scientific degrees, D.Ph.Sc., professor

F.F.Urmanova

Chairman of Scientific seminar at scientific council on conferment of scientific degrees, D.Ph.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of the thesis of the Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of the research is to develop the composition and technology of tableted and encapsulated drugs based on a combination of sodium metamizole, drotaverine hydrochloride and diphenhydramine hydrochloride.

The object of the research was the initial raw material of metamizole sodium belonging to the analgesic pharmacological group, drotaverine hydrochloride with antispasmodic action and diphenhydramine hydrochloride H₁-antihistamine.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time developed the composition and technology of tablets and capsules "Analfenon" combined on the basis of primary raw materials metamizole sodium, drotaverine hydrochloride and diphenhydramine with analgesic-antipyretic effect;

the quality norms of the recommended analgesic tablet and capsule dosage forms have been established and standardization methods have been defined;

The bioavailability of Analfenon tablets and capsules has been proven in vitro and in vivo from a biopharmaceutical point of view;

The analgesic effect and harmlessness of the drug in the form of tablets and capsules "Analfenon" were determined;

Implementation of research results.

Based on the scientific results obtained on the development of technology of tablets and capsules "Analfenon":

The tablet "Analfenon" is approved by the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" (FSP 42 Uz-15745533-4233-2020) and received a certificate of registration (DV / M 03477/09) / 20). As a result, a local pharmaceutical company "SAMO" LLC launched a new combined drug with analgesic and antipyretic effect;

Experimental industrial regulations for Analfenon tablets were developed and approved in cooperation with SAMO LLC (OPR 2072226-08-20). As a result, normative documents have been prepared for the production of a drug with an analgesic effect in a new combination;

Preliminary clinical trials confirmed the specific pharmacological activity of Analfenon tablets (Letter No. 8n-3/280 of October 15, 2018 from the Ministry of Health). The combination of active ingredients used allowed the development of a new drug as a result of a convincing analgesic therapeutic effect.

The structure and volume of dissertation. The content of the thesis consists of an introduction, a literature review, five chapters, a conclusion, a list of references and appendices. The volume of the thesis consists of 121 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. Маркетинговый анализ ассортимента ненаркотических анальгетиков в Республике Узбекистан // Фармация. - Санкт-Петербург.-2016.- Специальный выпуск.- С.828-831. (15.00.00; №8).
2. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорида метамизол натрий асосидаги комбинирланган препаратлар таҳлили // Фармацевтический вестник Узбекистана.-Ташкент.-2019.-№2.-С.25-30. (15.00.00; №4).
3. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. Янги кўп компонентли таблетка технологиясини ишлаб чиқиш борасидаги тадқиқотлар // Фармацевтика журналы.-Тошкент.-2020.-№1.-Б.81-85. (15.00.00; №2).
4. Ravshanova S.E., Yunusova Kh.M. Studies of acute toxicity of the drug "Analfenon" for use in tablet form // International Journal of All Research Writings (IJARW).-India.-2020.-Vol. 1.-Issue 10.-P.26-29. (SJIF-5.184).
5. Ravshanova S.E., Yunusova Kh.M. The investigation of technological and physico-chemical characteristics of active substances and their granulates for the development combined drug "Analfenon" // EPRA International Journal of Research and Development (IJRD).-India.-2020.-Vol. 5.-Issue 4.-P.34-37. (SJIF-7.001).
6. Ravshanova S.E., Yunusova Kh.M. Effect of various binding agents on the quality of hard gelatin capsules "Analfenon" // International Journal of All Research Writings (IJARW).-India.-2020.-Vol. 1.-Issue 10.-P.81-85. (SJIF-5.184).
7. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. К вопросу разработки технологии капсул «Аналфенон» // Фармация.- Санкт-Петербург.-2020.- Специальный выпуск.- С.587-590. (15.00.00; №8).
8. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М., Турсунова М.Х. Исследование анальгетическое действие таблеток «Аналфенон» // Инфекция, иммунитет и фармакология.-Тошкент.- 2020.-№2.-Б.158-162. (15.00.00; №6).
9. Ravshanova S.E., Yunusova Kh.M. Evaluation of biopharmaceutical and pharmacological properties of combined ternary componential analgesic tablets // International Journal of Psychosocial Rehabilitation.-United Kingdom.-2020.-Vol. 24.-Issue 02.-P.6009-6017. (Scopus - 0.2).
10. Ravshanova S.E., Yunusova Kh.M. Quantitative analysis of combined analgetic tablets // Research J. Pharm. and Tech.-India.-2020.-Vol. 13.-Issue 12.-P.5749-5753. (Scopus - 0.5).

II бўлим (II часть; II part)

11. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М., Зияев Ш.З., Зуфарова З.Х. Оценка конъюнктуры капсулированных лекарственных препаратов фармацевтического рынка Республики Узбекистан // Материалы III

международной научно-практической конференции «Наука XXI века: проблемы и перспективы».-Уфа.-2015.-С.77-80.

12. Равшанова С.Э., Зуфарова З.Х. Исследование в области получения ненаркотических таблеток содержащих метамизол натрия методом прямого прессования//Материалы республиканской. научно-практической конференции (с международным участием) «Фармация: наука, образование, инновации и производство».-Ташкент.-2017.-С.190-192.

13. Равшанова С.Э., Зуфарова З.Х. Изучение местного рынка ненаркотических анальгетических лекарственных препаратов //Материалы республиканской. научно-практической конференции (с международным участием) «Фармация: наука, образование, инновации и производство».-Ташкент.-2017.-С.121-122.

14. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. Метод прямого прессования в технологии таблетирования «Аналфенон» //Материалы научно-практическая конференция с международным участием «Создание конкуренто-способных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки».-Пермь.-2018.-№22.-С.88-90.

15. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. Анализ ассортиментных позиций местного фармацевтического рынка ненаркотических анальгетиков // Материалы научно-практическая конференция с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки».-Пермь.-2018.-№22.-С.201-203.

16. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. Влияние связывающих веществ на технологические свойства прессуемой массы таблеток «Аналфенон» // Proceedings papers Issue 5 collection of scientific works «Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology», National university of pharmacy.-Kharkiv.-2018.-P.442-444.

17. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. Исследование в области разработки технологии таблеток «Аналфенон» // Proceedings papers Issue 5 collection of scientific works “Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology”, National university of pharmacy.-Kharkiv.-2018.-P.444-447.

18. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. Исследование в области разработки теста растворение таблеток «Аналфенон» // Интернаука, научный журнал.-Москва.-2019.-№11(93).-С.29-31.

19. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. Изучение ассортимента комбинированных ненаркотических анальгетиков // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)».-Душанбе.-2019.-С.378.

20. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. Маркетинговый анализ ненаркотических анальгетиков фармацевтического Рынка Узбекистана // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)».-Душанбе.-2019.-С.379.

21. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. Изучение условий хранения и сроков годности таблеток «Аналфенон» // Халқаро олимлар иштирокидаги республика илмий-амалий анжумани материаллари «Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар».-Тошкент.-2019.- Б.304-306.
22. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. Некоторые особенности выбора состава и технологии таблеток «Аналфенон» // Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной). посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».-Душанбе.-2019.-С.48-49.
23. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. Влияние давления прессования на фармакотехнологические свойства таблеток «Аналфенон» // Материалы научной конференции «Проблемы биофизики и биохимии -2 020».-Ташкент.-2020.-С.122.
24. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. Оптимизация технологии и оценка качества капсул анальгетического действия // Материалы научной конференции «Проблемы биофизики и биохимии - 2020».-Ташкент.-2020.- С.174-175.

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

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табоғи: 2,5. Адади 100. Буюртма № 25/21.

Гувоҳнома № 10-3719
“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.