

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

АБДУЛЛАЕВА НИЛЮФАР КАХРАМАНОВНА

**«КОБАФЕН» ВА «КАЛЬЦИЙ ФОЛИНАТ» ЛИОФИЛ
ПРЕПАРАТЛАРИНИ СТАНДАРТЛАШ ВА СИФАТИНИ НАЗОРАТ
ҚИЛИШ**

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии(PhD)

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

Абдуллаева Нилюфар Қахрамановна

«Кобафен» ва «Кальций фолинат» лиофил препаратларини стандартлаш ва сифатини назорат қилиш.....3

Абдуллаева Нилюфар Қахрамановна

Стандартизация и контроль качества лиофильных препаратов «Кобафен» и «Кальция фолинат».....21

Abdullaeva Nilyufar Kakhramanovna

Standardization and control quality of lyophilic preparations «Kobafen» and «Calcium folinate».....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works42

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

АБДУЛЛАЕВА НИЛЮФАР КАХРАМАНОВНА

**«КОБАФЕН» ВА «КАЛЬЦИЙ ФОЛИНАТ» ЛИОФИЛ
ПРЕПАРАТЛАРИНИ СТАНДАРТЛАШ ВА СИФАТИНИ НАЗОРАТ
ҚИЛИШ**

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2021.1.PhD/Fag79 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 «Ziynet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Хусаннова Райхона Ашрафовна
фармацевтика фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Урманова Флюра Фаридовна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Нишанбаев Сабир Зарипбаевич
кимё фанлари доктори

Етакчи таъкилот:

ЎзР ФА акад. О.С. Содиқов номидаги биоорганик
кимё институти

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Fag.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «17» Июль соат 13⁰⁰ 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).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (49 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2023 йил «26» декабр куни тарқатилди.

(2023 йил «26» декабр даги 49 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, фарм.ф.д., профессор

Ф.Ф.Урманова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) муҳим дори воситаларини танлаш ва улардан фойдаланиш бўйича экспертлар комиссиясининг ҳисоботида кўра, парентерал дори воситаларининг улуши тавсия этилган дори воситалари умумий сонининг 29,9 % ни ташкил қилади. Шу муносабат билан парентерал юбориладиган дори воситалар, айниқса лиофил препаратларни ассортиментини кенгайтириш, уларнинг таҳлилида қўлланиладиган замонавий, аниқ усулларни ишлаб чиқиш, сифатини назорат қилиш муҳим аҳамият касб этади.

Ҳозирги кунда жаҳонда инсонлардаги оғир патологик ҳолатларда кенг қўлланиладиган лиофил дори воситаларининг хавфсизлигини таъминлаш, технологик жараёнлар ва таҳлил усулларини ишлаб чиқиш, шунингдек, яроқлилиқ муддатини аниқлаш ва белгилаш бўйича қатор илмий-тадқиқот изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада инструментал физик-кимёвий усуллардан фойдаланган ҳолда инъекцион эритмалар учун лиофил куқунларнинг сифатини баҳолаш тизимини такомиллаштириш, дори воситаларининг фаол моддаларини таҳлил қилишнинг оптимал усулларини яратиш ва фармацевтик корхоналарда сифатни таъминлаш учун уларнинг таъсир қилиш алгоритмларини ишлаб чиқишга алоҳида эътибор қаратилмоқда.

Республикамизда бугунги кунда фармацевтика тармоғини ривожлантириш концепциясида инъекцион эритмаларни ишлаб чиқиш ва сифатини таъминлаш кўзда тутилган бўлиб, бунда турли шаклдаги самарали ва хавфсиз дори препаратлар номенклатурасини кенгайтириш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясининг иккинчи иловаси, 85-бандида «Фармацевтика саноати маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баравар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80%га етказиш....»¹ каби муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, юқори талабга эга бўлган ва импорт қилинадиган дори воситаларни маҳаллийлаштириш, сифатни таъминлаш тизимини ишлаб чиқиш ва жорий этиш, стандартлаш ҳамда аналитик усулларини валидация бўйича илмий тадқиқотлар олиб бориш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон «2022-2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2019 йил 30 декабрдаги ПҚ-4554-сон «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни

¹ «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг стратегияси тўғрисида»ги Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон Фармони

чуқурлаштиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Инфузион эритмаларни сифатини таъминлаш, таҳлил усуллари валидация қилиш, фармацевтика корхоналарида сифатни таъминлаш бўйича ҳаракатлар алгоритмини ишлаб чиқиш бўйича республика олимларидан М.А.Азизов, О.А.Шабилалов, А.Н.Юнусхўжаев, З.Салихўжаев, А.Ф.Дўсматов каби ўзбек олимларининг илмий тадқиқотлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунё миқёсида эса, янги субстанциялар синтези, лиофил препаратларнинг технологияси, стандартизацияси ва сифатини таъминлаш, клиник синовларини ўтказиш бўйича тадқиқотларни олиб боришда Béla Illés1, Péter Tamás, M.J.Groves, Y.Jiang., J.Szejtli, A.Hidetoshi, K.Uekama, E.Bilensoy, V.Monnaert, T.Henics, Song Yu-Min., Dong Yin-Long, Z.Y.Yang, D.Silverberg, M.Burkhart, M.Blum, T.Sanai, N.Oochi, H.Gruen, H.W.Lahm, V.G.Gimpelson, V.G.Berezkin, M.Fountoulakis, ҳамда россиялик олимлар Р.У.Хабриев, Э.А.Орлова, И.В.Параманова, Е.Л.Ковалева, А.Е.Булатов, В.В.Береговых, Н.В.Пятигорская, Е.С.Рогов, Т.П.Маркова, Е.Ю.Барманова, Ю.В.Афончиков, А.А.Азембаев, Н.И.Гуменюк, С.И.Киркилевский, В.В.Беляев, Е.Т.Жилякова, А.А.Зинченко, О.О.Новиков, Ж.И.Аладышева, А.Л.Младенцев, А.П.Мешковский, Н.В.Люлина, Н.В.Юргель каби олимларнинг илмий изланишларини эътироф этиш мумкин.

Ушбу диссертация иши илк бор яллиғланишга қарши «Кобафен» ва антидот таъсирга эга «Кальций фолинат» каби мураккаб лиофилизатлар ишлаб чиқаришда юқори аниқликка эга бўлган физик-кимёвий таҳлил усуллари асосида услубларни ишлаб чиқиш ҳамда тавсия этилган аналитик усуллари яроқлилигини валидацион кўрсаткичлар билан исботлаш бўйича биринчи илмий тадқиқот ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Махаллий доривор ўсимлик ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади. «Кальций фолинат» ва «Кобафен» лиофил дори препаратларини сифатини назорат қилишнинг янги усуллари ишлаб чиқиш, стандартлаш, валидациялаш ҳамда меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

лиофил дори препаратларининг сифатини таъминлаш соҳасидаги миллий ва ҳалқаро меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларни таҳлил қилиш;

«Кобафен» лиофил препаратининг таҳлили учун спектрофотометрик ва юқори самарали суюқлик хроматография усули асосида ишончли замонавий услубларни ишлаб чиқиш;

«Кальций фолинат» дори препарати учун анъанавий ва замонавий усуллардан фойдаланиб, сифат ҳамда миқдорий кўрсаткичларини баҳолаш;

«Кобафен» ва «Кальций фолинат» дори препаратлари таркибидаги ёт моддаларни аниқлаш усулларини ишлаб чиқиш;

ишлаб чиқилган услубларни спецификлиги, чизиклиги, мослиги ва тўғрилиги бўйича валидацион кўрсаткичларини аниқлаш;

«Кобафен» ва «Кальций фолинат» дори препаратларининг яроқлилик муддатини табиий сақлаш ва «тезлаштирилган эскиртириш» усуллар ёрдамида белгилаш;

«Кобафен» ва «Кальций фолинат» дори препаратларини тиббиёт амалиётида қўллаш ҳамда ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун корхона фармакопея мақолаларини ишлаб чиқиш ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» давлат муассасасига тақдим этиш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида «Кобафен» ва «Кальций фолинат» субстанциялари ва лиофил препаратлари олинган.

Тадқиқотнинг предмети лиофил препаратларни кимёвий тузилиши асосида сифатини назорат қилиш, сифатни таъминлаш усулларини стандартлаштириш ва такомиллаштириш, ҳамда амалиётга татбиқ этишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни олиб бориш жараёнида давлат фармакопеясига киритилган хроматографик (ЮҚХ, ЮССХ), спектрофотометрик (УБ, ФЭК) ва кимёвий усуллардан фойдаланилган. Технологик жараёни тасдиқлаш учун лиофил препаратларни ишлаб чиқариш жараёнида юзага келиши мумкин бўлган хавфларни аниқлаш ва баҳолаш учун НАССР усуллари - Hazard analysis critical control point ишлатилган. ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology тавсияларига мувофиқ таҳлилий жараёнлар учун тўғрилиқ, ўзига хослик, чизиклилик ва мослиқлик каби текширув кўрсаткичлари қўлланилган.

Тадқиқотларнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

«Кобафен» ва «Кальций фолинат» лиофил препаратини стандартлаштириш ва сифатини назорат қилиш методологияси ишлаб чиқилган;

илк бор «Кобафен» дори препарати таркибидаги мекобаламин ва диклофенак натрийнинг чинлиги, тозаллиги ҳамда таъсир этувчи моддаларининг миқдорини аниқлаш учун ЮССХ усули ишлаб чиқилган;

«Кальций фолинат» лиофил препаратининг чинлигини аниқлаш ва миқдорий таҳлилини олиб бориш учун унифицирланган усул сифатида спектрофотометрик усул ишлаб чиқилган;

лиофилизация босқичини қўллаш натижасида «Кобафен» ва «Кальций фолинат» дори препаратлари таркибидаги ёт моддалар миқдори субстанцияга нисбатан камайиши юқори самарали суюқлик хроматография усули ёрдамида аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

«Кобафен» ва «Кальций фолинат» препаратларининг таҳлили учун қўлланилган аналитик усулларнинг яроқлилиги спецификлик, чизиклилик, тўғрилиқ ҳамда мослик каби валидацион кўрсаткичлар бўйича исботланган;

«Кобафен» ва «Кальций фолинат» лиофил кукун шаклидаги препаратларнинг сақланиш шароитлари ва яроқлилик муддатлари белгиланган;

«Кобафен» ва «Кальций фолинат» дори препаратларига тиббиётда қўллаш ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш мақсадида меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиқ даражаси замонавий математик статистик таҳлил усуллар, физик-кимёвий, клиникагача бўлган фармакологик ва клиник текширувлар асосида тасдиқланган. Тадқиқот натижалари саноат ишлаб чиқариш жараёнида апробациядан ўтганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти лиофил препаратлар ишлаб чиқариш жараёнини сифатини таъминлаш, ички ва ташқи бозорда рақобатбардош лиофил препаратлар сифатини назорат қилиш методологиясини такомиллаштиришга комплекс ёндашув яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «Jurabek Laboratories» МЧЖ ҚҚ билан ҳамкорликда «Кобафен» ва «Кальций фолинат» инъекция учун лиофил кукунларнинг меъёрий ҳужжатлари ишлаб чиқилганлиги ва ЎзР ССВ «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланиб, маҳаллий корхоналарда ишлаб чиқарилаётган яллиғланишга қарши ва антидот таъсирли дори воситалари ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши. «Кобафен» ва «Кальция фолинат» лиофил препаратларини стандартлаш ва сифатини назорат қилиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Кобафен» 10 мг инъекцион эритмасини тайёрлаш учун кукунга корхона фармакопоя мақоласи ЎзР ССВ «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» давлат муассасаси томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-16327128-4487-2021) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома, № DV/M 03676/02/21). Ушбу меъёрий ҳужжатни тасдиқланиши юқори самарали антидот таъсирга эга лиофил дори препаратлари ассортиментини кенгайтириш имконини берган;

«Кальций фолинат» 50 мг, 100 мг ва 300 мг инъекцион эритмасини тайёрлаш учун кукунга корхона фармакопея мақоласи ЎзР ССВ «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» давлат муассасаси томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-16327128-4965-2022) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома, № DV/M 04117/05/22). Ушбу меъёрий ҳужжатни тасдиқланиши яллиғланишга қарши лиофил дори препаратлари ассортиментини кенгайтириш ҳамда ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 5 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 4 та республика ва 3 та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 106 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланган, муаммонинг ўрганилганлик даражаси, ишнинг мақсад ва вазифалари, тадқиқот объектлари ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожлаништиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби «**Лиофил препаратларнинг замонавий ҳолатлари таҳлили ва сифатини таъминлашдаги муаммолар**» деб номланган бўлиб, адабиёт маълумотлари таҳлили асосида Ўзбекистон Республикасининг дори воситалари сифатини таъминлаш соҳасидаги норматив-ҳуқуқий ҳужжатлари, жумладан, лиофил препаратларни ишлаб чиқариш шароитлари ва шартлари батафсил ёритилган. Шунингдек, замонавий фармацевтик композицияларни ишлаб чиқариш учун таъсир этувчи модда сифатида кальций фолинат ва мекобаламин асосида керакли дори-дармонларни ишлаб чиқариш учун субстанция сифатида кўриб чиқилган ҳамда уларни сифатини назорат қилишнинг мавжуд усуллари тўлиқ ўрганиб чиқилган.

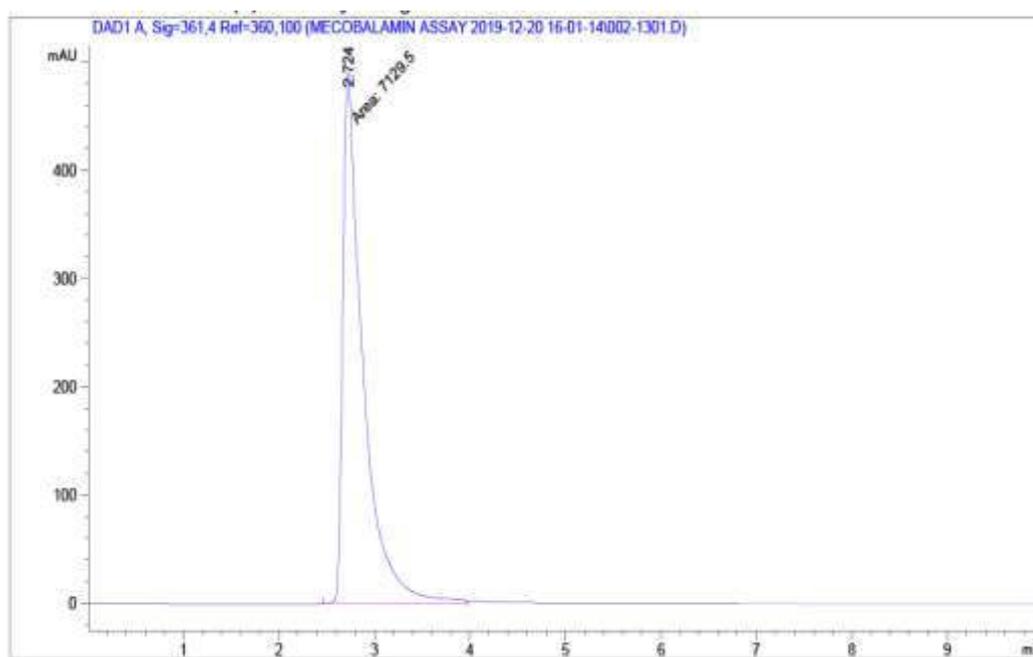
Диссертациянинг иккинчи бобида «**Тадқиқот объекти, материаллари ва таҳлил усуллари**» стандарт намуналар, дори субстанциялари, тадқиқотларда ишлатиладиган кимёвий ва фармацевтика таҳлиллари учун

асбоб-ускуналар рўйхати акс эттирилган, шунингдек материаллар, усуллар ва тадқиқот объектлари келтирилган.

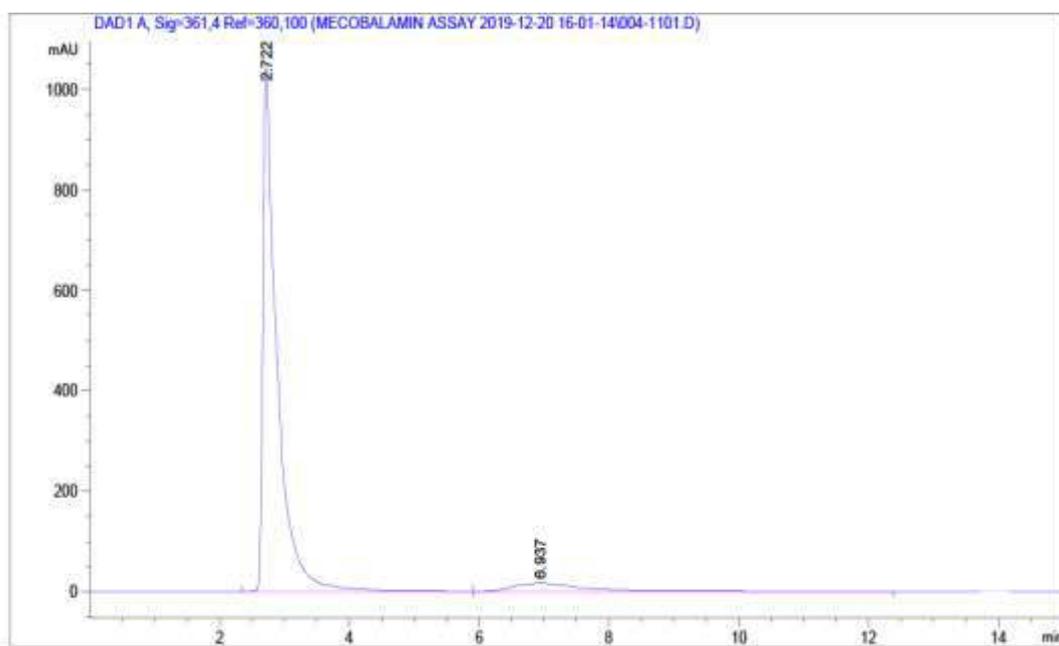
Диссертациянинг учинчи боби «Кобафен ва кальций фолинат дори воситаларини стандартлаштириш ва сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш»га бағишланган. Кобафен дори препарати таркибида лиофил кўринишида мекобаламин ва эритувчи сифатида диклофенак 3 % эритмасидан иборат. Кобафен дори препаратининг сифатини назорат қилишда қуйидаги фармакопея кўрсаткичларини ва уларнинг рухсат этилган чегараларини аниқлаш бўйича тадқиқотлар ўтказилган: таснифи, чинлиги, тиниклиги, ранглилиги, рН, механик қўшимчалар, ёт аралашмалар, флаконни тўлдириш ҳажми, бактериал эндотоксинлар, токсиклик, стериллик ва миқдорини аниқлашга оид тадқиқотлар амалга оширилган ва тадқиқот натижалари келтирилган. Кобафен лиофил препарати таркибидаги мекобаламин миқдорий таҳлилида СФ ва ЮССХ усуллардан фойдаланилган ҳолда олиб борилди ва энг муқобил усул деб ЮССХ усули танланган. Услубни ишлаб чиқишда кўзғалувчан фаза сифатида метанол- буфер 26:74 нисбатдаги эритмаларидан фойдаланилди. Хроматографик таҳлил Shim-Pack VP-ODS колонкаси (250x4,6 мм, 5 мкм) ёрдамида изократик тартибда амалга оширилди.

Синов қуйидаги хроматографик шароитларда ЮССХ усули ёрдамида ўтказилди:

- Shim-PackVP-ODS колонкаси, 250 x 4,6 мм, 5 мкм ёки эквиваленти;
- оқим тезлиги – 1,0 мл/мин;
- тўлқин узунлиги - 361 нм;
- юборилган миқдори - 20 мкл;
- колонка ҳарорати – 35 °С.



1-расм. Мекобаламин стандарт намунасининг хроматограммаси



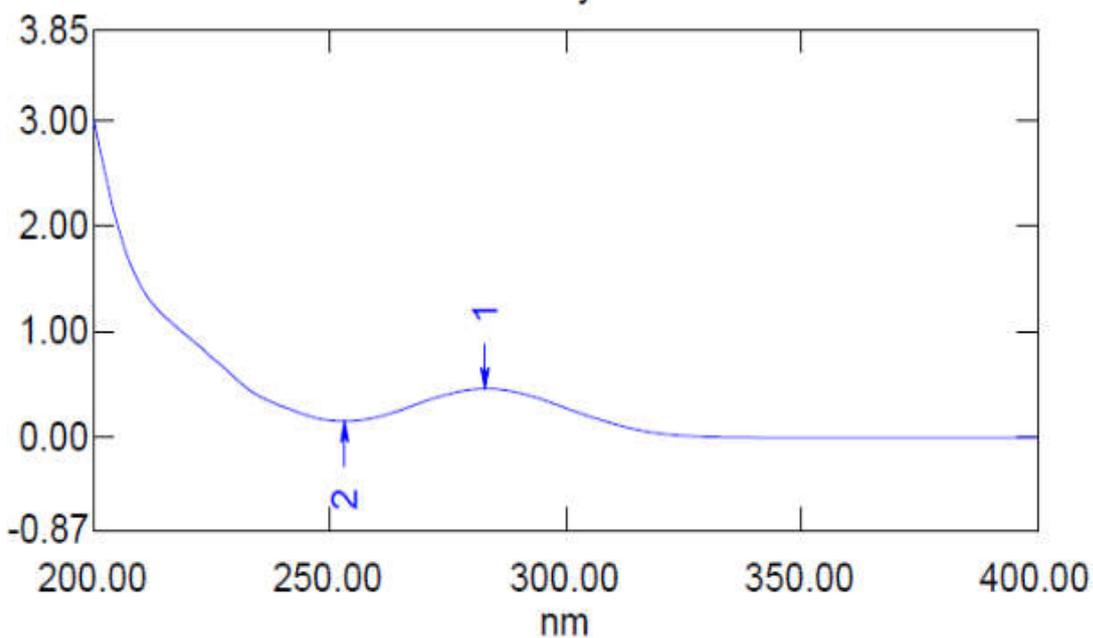
2-расм. Кобафен текширилувчи эритмасининг хроматограммаси

1 ва 2 -расмларда келтирилган хроматограммалардан кўришиб турибтики, танланган хроматографик шароитларда стандарт эритма ва текширилувчи эритмаларнинг чўққиларини ушланиш вақтларининг қийматлари бир хил эканлиги аниқланди ва шу қаторда субстанция ва текширилувчи модда таркибидаги ёт модданинг 6,937 минутда ҳосил бўлган чўққиси лиофил препаратда нисбатан камайганини ва умумий миқдори 1% ошмаслигини исботлаб берилди. Ишлаб чиқилган ЮССХ усулда мекобаламиннинг чинлигини, миқдорини ва ёт моддаларни аниқлаш учун оптимал шароит танлаб олинганлигини кўрсатди.

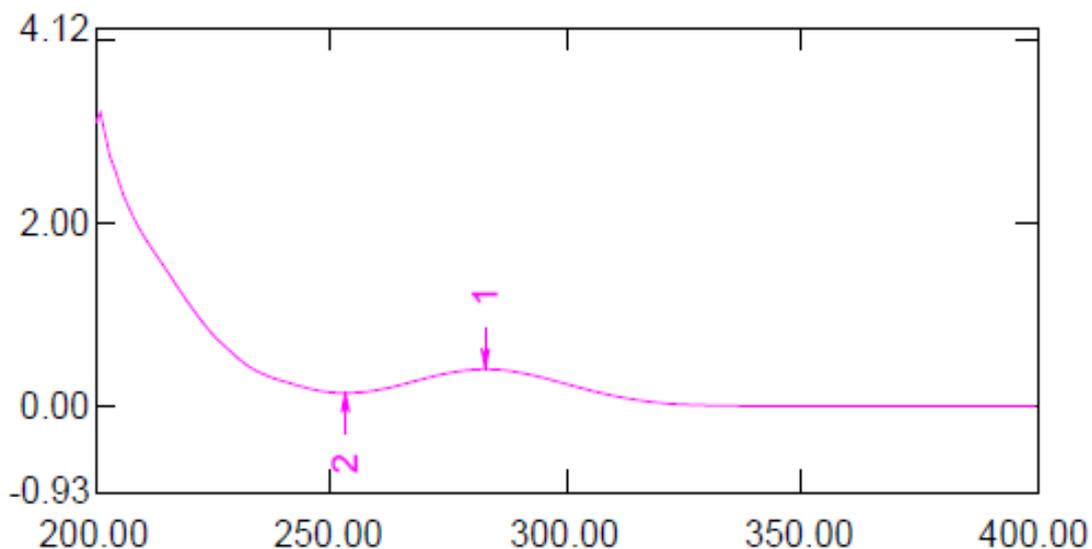
Кобафендаги лиофил кукун кўринишдаги мекоболаминни эритиш, ҳамда унинг фармакологик хусусиятини ошириш мақсадида диклофенак натрий дори препарати таркибига киритилган. Диклофенак натрийни стандартлаш мақсадида иккита усул, яъни нейтраллаш усули бўйича титрлаш, ҳамда спектрофотометрик усули таклиф қилинган.

Спектрофотометрик усул дори моддаларни «чинлиги» ва «миқдори»ни аниқлаш кўрсаткичлари бўйича таҳлилни амалга ошириш имконини беради ва баъзи ҳолларда ундан маълум тўлқин узунликларида нур ютилиши орқали тозаллигини таҳлил қилиш учун ҳам фойдаланиш мумкин.

Кобафен таркибидаги диклофенак натрий эритмасининг стандарт намунаси ва тайёрланган дори препарати синов эритмасининг оптик зичлиги 200 нм дан 400 нм гача бўлган тўлқин узунлиги оралиғида 282 нм максимум нур ютилиши уни сифат ва миқдор таҳлилларини олиб бориш имконини берди.



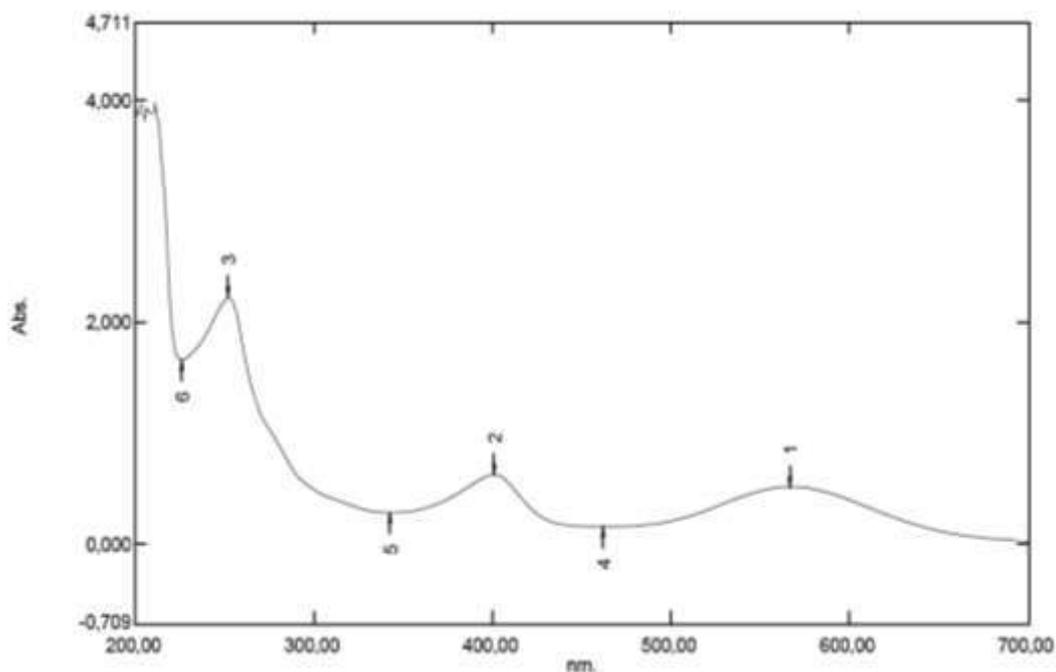
3-расм. Диклофенак натрий стандарт эритмасининг спектри



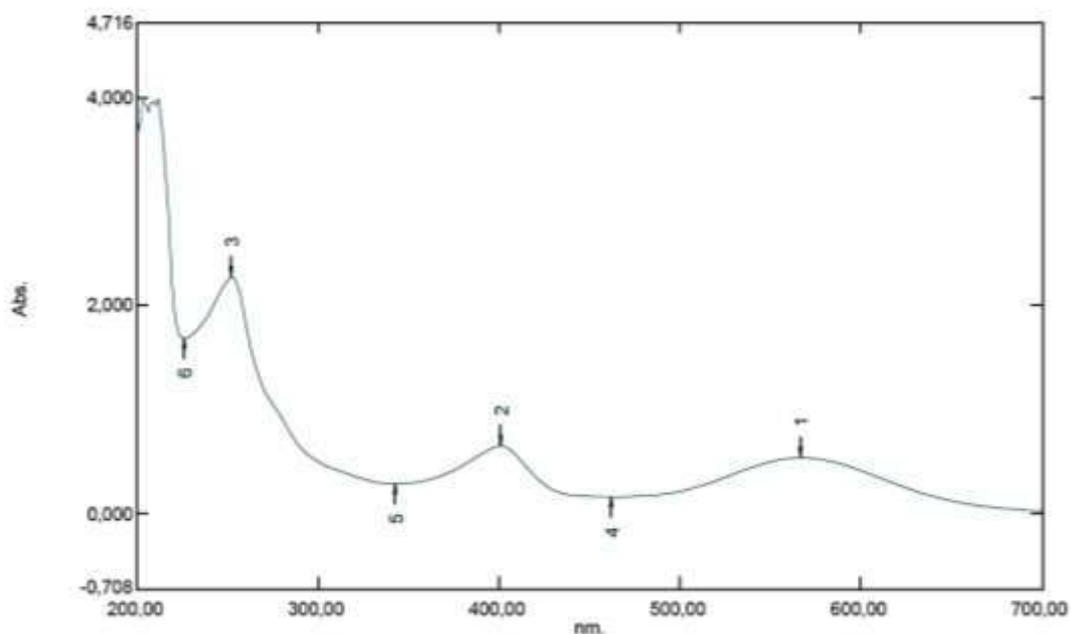
4-расм. Кобафен таркибидаги диклофенак натрий эритмасининг спектри

Олиб борилган изланишлар шуни кўрсатдики, кальций фолинат ҳам УБ-соҳада нур ютиш қобилиятига эга. Бу олинган рангли эритманинг нур ютиш спектрларини кўринадиган соҳада ўрганиш имконини берди. Янги методологияни ишлаб чиқиш жараёнида биз модда ва препарат таркибидаги кальций фолинатининг миқдорини аниқлаш учун таҳлилларнинг турли хил вариантларини ўрганиб чиқдик.

Кальций фолинатининг стандарт намунаси ва тайёрланган дори препарати синов эритмасининг дастлабки спектрал тадқиқотлари шуни кўрсатдики, 200 нм дан 700 нм гача бўлган тўлқин узунлиги оралиғида кальций фолинати 252 нм (3), 401 нм (2), 564 нм (1) тўлқин узунликларида ютилиш максимумига эга.



5-расм. Кальций фолинат стандарт намунасининг спектри



6-расм. Кальций фолинат текширилувчи намунасининг спектри

Олинган спектрлар (5,6-расмлар) оптималлаштирилган шароитларда стандарт эритма ва текширилаётган эритмаларнинг нур ютилиш соҳалари бир хил эканлигини кўрсатди. Ишлаб чиқилган услуб намуналар тайёрлаш ва кальций фолинатнинг миқдорини аниқлаш учун спектрларни ўлчаш шартлари ўзига хос эканлигини кўрсатди.

Шунингдек, «Кальций фолинат» лиофил препаратини миқдорини аниқлаш учун кальций фолинат таркибидаги кальцийга асосланиб комплексонометрик усул тавсия этилди, ҳамда унифицирланган усул сифатида кальций фолинатни сифат ва миқдорини аниқлаш мақсадида

спектрофотометрия усули ишлаб чиқилди ҳамда кальций фолинатнинг кириш назоратини ўтказиш учун спецификация жадвали тузилди.

Диссертациянинг тўртинчи боби «**Лиофил препаратларни стандартлаштириш учун аналитик усуллар валидацияси**» деб номланиб, кобафен ва кальций фолинат лиофил дори препаратларнинг миқдорини аниқлаш учун қўлланилган услубларнинг валидацияси келтирилган. Аналитик усул валидацияси –услугбнинг келтирилган масалаларини хал қила олиши тажриба асосидаги исботламасидир.

Ушбу диссертация ишида фармацевтик субстанциялар ва дори препаратларни сифатини назорат қилиш мақсадида аналитик усулларнинг кўрсаткичлари регламентланиб, валидацияланган услубларнинг яроқлилиқ мезонлари келтирилган.

Миқдорий аниқлаш усуллари, шу жумладан ёт аралашмаларни миқдор чегарасини аниқлаш усуллари валидацияланди. Кобафен ва кальций фолинат лиофил дори препаратларнинг миқдорини аниқлаш учун қўлланилинган физик-кимёвий усулларнинг ишонарлилиги ва яроқлилигини тасдиқлаш мақсадида валидацияланди.

Аналитик услубнинг валидация жараёни қуйида келтирилган кўрсаткичлар бўйича олиб борилиб, улар тавсияларга кўра танлаб олинади:

- спецификлиги (specificity);
- аниқланиш чегараси (detection limit);
- миқдорий таҳлил чегараси (quantitation limit);
- аналитик соҳа (range);
- чизиқлилиги (linearity);
- тўғрилиги (trueness);
- прецизионлиги (precision);
- барқарорлиги (robustness).

Мекобаламинни ЮССХ миқдорий таҳлил усулини валидациялаш.

Аналитик усуллар валидацияси ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology талабларига мувофиқ амалга оширилди. Ишлаб чиқилган аналитик усуллар учун қуйидаги валидацион кўрсаткичлар танлаб олинди: ўзига хослик (specificity), чизиқлилиқ (linearity), тўғрилиқ (trueness), мослиги (suitability).

Диссертация ишининг натижасига кўра Кобафен дори препаратининг ЮССХ усулида миқдорини аниқлаш услублари ишлаб чиқилди ва валидацияланди. Валидация усулнинг аниқланиш тартибига кўра ўзига хослиги, чизиқлилиги, тўғрилиги ва мослиги бўйича препаратлар миқдорини аниқлашда тўғри келиши аниқланди ва тасдиқлаш тартибини баҳолаш учун ёндашувлар тавсия этилди.

Усулнинг спецификлиги (ўзига хослиги) эритувчидаги стандарт модданинг миқдори билан таъсир этувчи модда ва дори препаратларини таққослаб аниқланди.

**Мекоболамин таҳлилида ЮССХ усули бўйича олинган натижалари
(УФ-детектор 361 нм)**

Намуна	Ушланиш вақти, дак	Чўққи худуди
Бланк	- (6,0 дан 20,0 дақиқа оралиғида)	Аниқланмади
Стандарт эритма	2,783	1807609
Текширилувчи эритмаси (100%)	2,771	1792856

**Кальций фолинатни СФ усулида олинган намуна натижалари
(564 нм)**

Намуна	Оптик зичлик, АЕ
Бланк	0,001
Стандарт эритма	0,357
текширилувчи эритма (100%)	0,353

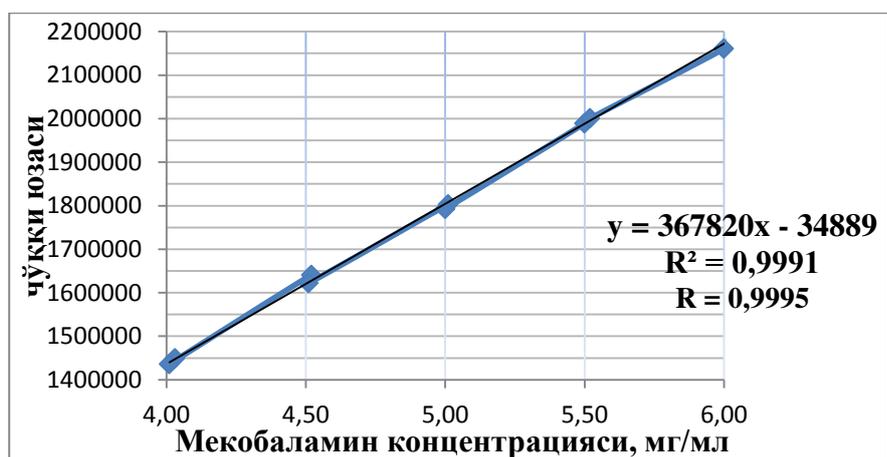
Усулнинг чизиқлигини аниқлаш мақсадида камида текширилувчи эритма 3 та суюлтириш (концентрация)да таҳлил қилинаётган модданинг текширилувчи эритмадаги 80-120% оралиғида концентрацияси бўйича аниқланди. 2 эритмада– 80%, 2 эритмада – 100%, 2 эритмада – 110% ва 2 эритмада -120% таъсир этувчи модданинг концентрацияси.

Олинган натижалар бўйича чўққи майдони эритмадаги концентрациясига кўра боғлиқлиги курилади. Дастурда тренд чизиғи ва регрессия тенгламаси аниқланади.

**Мекоболаминни чизиқлилик параметри натижаларини статистик
қайта ишлашдан сўнг олинган натижалар**

Статистик хусусиятлари	Натижалар
Эгилиш а	367820
б ординат ўқидаги кесим:	-34889
Корреляция коэффициенти r.	0,9995

Олинган маълумотларга кўра, чўққи майдонининг эритмадаги мекоболамин концентрациясига боғлиқлиги чизилди (7-расм).



7- расм. Мекобаламин концентрациясига чўққи майдонининг боғлиқлик графигини чизиқлилиги

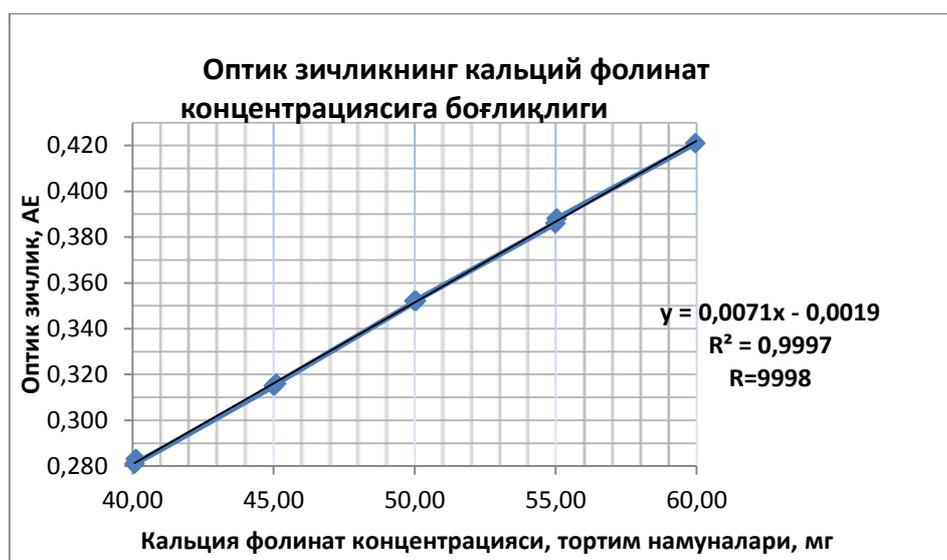
Чизиқлилики баҳолаш мезонлари: корреляция коэффициенти $\geq 0,99$

4-жадвал

Кальций фолинатни чизиқлилики параметри статистик қайта ишлашдан сўнг олинган натижалари

Статистик хусусиятлар	Натижалар
Оғиш а	0,00707
В ордината ўқидаги кесим:	-0,00186
Корреляция коэффициенти r.	0,9998
Тўғри тенглама	$Y=0,00707x-0,00186$

Олинган натижалар асосида, оптик зичликни эритмадаги кальция фолинат концентрациясига боғлиқлиги чизилди (8-расм).



8- расм. Оптик зичликнинг эритмадаги кальций фолинат концентрациясига боғлиқлик диаграммаси

Усулнинг тўғрилигини аниқлаш мақсадида таъсир этувчи моддани плацебо бўйича аниқланади. Плацебо концентрацияси кўрсатилган таҳлил услубининг тортимни 100% дан ташкил топгани. Таъсир этувчи модда модель аралашмасига талаб қилинаётган концентрацияда қўшилади (пастки чегара – макс. 80, 100%; устки чегара – мин. 120%).

Ўлчовлар тайёрлаш ва олиб бориш учун таъсир этувчи моддани концентрацияси 80-120% интервалида тайёрланди, 3 та эритма таъсир этувчи моддаси 90% билан, 3 эритма таъсир этувчи моддаси 90% билан, 3 та эритма таъсир этувчи моддани концентрацияси 100%, ҳамда 110% ва 120% таъсир этувчи моддадан ташкил топган 3 тадан эритмалари.

Кобафен таркибидаги мекобаламин моддасининг ЮССХ усулида миқдорий таҳлили валидация натижалари жадвалларда келтирилган.

5-жадвал

Мекобаламин миқдорини ЮССХ усулида валидацион кўрсаткичлари

Валидация кўрсаткичлари	Мақбуллик мезони	Натижалар
		Мекобаламин
Ўзига хослиги (Спецификлиги)	Намуналарни тайёрлашда қўлланиладиган эритувчилар ва реактивлар, ҳамда плацебо таркибий қисми натижани ўзгартрмайди	Тўғри келади
Чизиқлилиги	Корреляция коэффиценти $\geq 0,99$	0,9995
Мослиги	Вариация коэффиценти $\leq 1,5\%$ ($n \geq 6$, серия 1)	0,2137
Тўғрилиги	Жавоб омили: ўртача қиймат: ўртача қиймат 97,5 – 102,5%. Вариация коэффиценти $\leq 2,0\%$. Ишончлилиқ диапозони қийматнининг 100% ўз ичига олиш керак	Ўртача қиймат.: 100,14 % Вариация коэф. 0,6675% Ишончлилиқ диапозони қийматнининг 100% ўз ичига олиши керак

Барча ҳисобларни Microsoft Office Excel дастури ёрдамида олиб борилди.

Кальций фолинат миқдорини СФ усулда аниқлаш валидацияси.

Спектрлар 200 до 700 нм тўлқин узунлигида ўлчанди. Солиштирувчи эритма сифатида тегишли эритувчи ишлатилди.

Кальций фолинат препарати СФ усулида миқдорий таҳлили валидация натижалари 6-жадвалда келтирилган.

**Кальций фолинат микдорини СФ усули валидацион
кўрсаткичлари**

Валидация кўрсаткичлари	Мақбуллик мезони	Натижалар
		Кальций фолинат
Спецификлиги	Намуналарни тайёрлашда қўлланиладиган эритувчилар ва реактивлар, ҳамда плацебо таркибий қисми натижани ўзгартирмайди.	Тўғри келади
Чизиқлилиги	Корреляция коэффициенти $\geq 0,99$	0,9998
Мослиги	Вариациякоэффициенти $\leq 1,5\%$ ($n \geq 6$, серия 1)	0,202
Тўғрилиги	Жавоб омили: ўртача қиймат: ўртача қиймат 97,5 – 102,5%. Вариация коэффициенти $\leq 2,0\%$. Ишончлилик диапозони қийматнинг 100% ўз ичига олиш керак	Ўртача қиймат.: 99,85% Вариация коэф. 0,2816% Ишончлилик диапозони қийматнинг 100% ўз ичига олиш керак

Барча ҳисобларни Microsoft Office Excel дастури ёрдамида олиб борилди.

Аналитик усул валидацияси олиб борилган изланишлар ва уларнинг натижалари ишончлилиги ҳақида далолат берди ҳамда ишлаб чиқилган усуллар маҳсулотнинг кириш, оралик ҳамда якуний назорат қилишда қўллаш мумкинлигидан далолат берди.

Диссертациянинг бешинчи боби «**Кобафен ва кальция фолинат лиофил препаратларини турғунлиги ва яроқлилик мудатини аниқлашга**» бағишланган. Дори воситаларининг барқарорлиги уларнинг сақлаш шароити ва муддатига боғлиқ. Шунинг учун уларнинг физикавий ва кимёвий хоссаларига асосланган ҳолда, сақлаш шароитлари ва муддатини ишлаб чиқариш фармацевтика амалиётида муҳим аҳамиятга эга. Яроқлилик муддатини аниқлашнинг табиий ва «тезлаштирилган эскиртириш» усуллари мавжуд.

Табиий усул билан дори воситасининг яроқлилик муддатини аниқлаш учун нормал шароитда унинг яроқлигини сақлаб қоладиган муддатгача қолдириб, ўзгаришлар кузатилади. Бунда кўпчилик дори моддаларнинг яроқлигини аниқлаш 2 йилдан 5 йилгача давом этади. Бу усулнинг асосий камчиликларидан бири кўп вақт олиши ва янги дори моддасининг тиббиётда қўлланилишининг кечикишидир.

Шунинг учун ҳозирги вақтда дори воситалари сақлаш муддатини аниқлашнинг «тезлаштирилган эскиртириш» усули ишлаб чиқилган.

«Кобафен» ва «Кальция фолинат» лиофил препаратларни «тезлаштирилган эскиртириш» услудида яроқлилик мудатини аниқлаш натижалари

№	Серия	Тасвирланиши		Чинлиги (мекоболамин, диклофенак натрий ва кальций фолинат)	Кобафен микдори		Кальций фолинат микдори			Талабга жавоб бериши
		Кальций фолинат	Кобафен		Мекобол амин,%	диклофена к натрий г/мл	кальций фолинат, мг	кальций фолинат, мг	кальций фолинат, мг	
1	7.04.20	Оқ	Пушти	жавоб беради	99	0,0250	50,03	100,02	300,02	жавоб беради
2	7.06.20	Оқ	Пушти	жавоб беради	98	0,0260	50,01	100,03	300,02	жавоб беради
3	6.10.20	Оқ	Пушти	жавоб беради	101	0,0240	49,02	100,00	300,01	жавоб беради
4	5.01.21	Оқ	Пушти	жавоб беради	97	0,0250	49,01	10,02	300,00	жавоб беради
1	9.04.20	Оқ	Пушти	жавоб беради	98	0,0235	48,00	100,01	300,03	жавоб беради
2	9.06.20	Оқ	Пушти	жавоб беради	101	0,0250	50,00	100,00	300,02	жавоб беради
3	8.10.20	Оқ	Пушти	жавоб беради	99	0,0240	49,02	100,02	300,02	жавоб беради
4	7.01.21	Оқ	Пушти	жавоб беради	100	0,0260	50,02	100,01	300,02	жавоб беради
1	11.04.20	Оқ	Пушти	жавоб беради	98	0,0235	49,02	100,02	300,02	жавоб беради
2	11.06.20	Оқ	Пушти	жавоб беради	97	0,0240	49,02	100,00	300,00	жавоб беради
3	13.10.20	Оқ	Пушти	жавоб беради	101	0,0250	49,00	100,01	300,01	жавоб беради
4	14.01.21	Оқ	Пушти	жавоб беради	97	0,0260	50,01	100,03	300,03	жавоб беради
1	16.04.20	Оқ	Пушти	жавоб беради	99	0,0250	48,01	300,01	300,01	жавоб беради
2	16.06.20	Оқ	Пушти	жавоб беради	97	0,0262	50,02	100,02	300,03	жавоб беради
3	18.10.20	Оқ	Пушти	жавоб беради	102	0,0263	50,02	100,02	300,02	жавоб беради
4	19.01.21	Оқ	Пушти	жавоб беради	100	0,0242	49,00	100,00	300,00	жавоб беради
1	18.04.20	Оқ	Пушти	жавоб беради	98	0,0254	50,02	100,01	300,02	жавоб беради
2	18.06.20	Оқ	Пушти	жавоб беради	99	0,0250	50,03	100,03	300,03	жавоб беради
3	20.10.20	Оқ	Пушти	жавоб беради	101	0,0260	50,02	100,01	300,01	жавоб беради
4	21.01.21	Оқ	Пушти	жавоб беради	99	0,0240	50,03	100,03	300,00	жавоб беради

Шунингдек, кобафен ва кальций фолинат лиофил дори препаратларни барқарорлиги табиий ва «тезлаштирилган эскиртириш» усулларида ўрганилди. Тажрибалар асосида дори препаратларнинг сақланиш муддатини 2 йил деб белгиланди.

Олинган маълумотларга асосланиб, «Jurabek Laboratories» МЧЖ ҚК билан ҳамкорликда «Кобафен» ва «Кальций фолинат» препаратлари учун КФМ ишлаб чиқилди ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш вазирлиги ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланди ва ишлаб чиқаришга жорий этилди. Ушбу лиофил дори препаратлар импорт ўрнини босади ва Республиканинг экспорт салоҳиятини кенгайтиради, шунингдек аҳолини самарали ва арзон дори воситалари билан таъминлаш масалаларини ҳал қилади.

ХУЛОСАЛАР

1. Ўзбекистон Республикасидаги лиофил препаратларни замонавий ҳолати, уларни ишлаб чиқариш шароитлари ва дори воситалари сифатини таъминлаш соҳасидаги норматив-ҳуқуқий ҳужжатлар таҳлили олиб борилди. Шунингдек, бу гуруҳ препаратларига талабнинг юқорилиги ҳамда уларнинг сифатини халқаро талаблар асосида таъминлаш фармацевтиканинг долзарб вазифалардан эканлиги белгиланди.

2. «Кобафен» лиофил кукун кўринишидаги препаратнинг асосий таъсир этувчи моддалари бўлган мекобаламинни миқдорини аниқлаш учун юқори самарали суюқлик хроматография усули, диклофенак натрий учун эса спектрофотометрик усул тавсия этилди.

3. Антидот таъсирга эга «Кальций фолинат» инъекция учун лиофил кукун шаклидаги дори воситаси таркибидаги асосий таъсир этувчи модда миқдорини аниқлаш учун спектрофотометрик усул ишлаб чиқилди, ҳамда альтернатив усул сифатида комплексонометрик усул тавсия қилинди.

4. «Кобафен» ва «Кальций фолинат» лиофил препаратлари учун ишлаб чиқилган аналитик усулларнинг валидацияси спецификлик, чизиклилик, мослик ва тўғрилиқ каби кўрсаткичлар асосида амалга оширилиб, ушбу усулларни яроқлилиги исботланди.

5. «Кобафен» ва «Кальций фолинат» дори воситаларининг яроқлилиқ муддатлари табиий сақланиш ва «тезлаштирилган эскиртириш» усулларида 2 йил деб белгиланди.

6. «Кобафен» ва «Кальций фолинат» дори воситаситалари учун корхона фармакопея мақолалари ЎзР ССВ «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланди ва тиббиёт амалиётида фойдаланишга ҳамда ишлаб чиқаришга руҳсат этилди. Ушбу дори воситалари учун «Jurabek laboratories» МЧЖ ҚК корхонасида серияли ишлаб чиқаришнинг амалий масалалари хал қилинди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

АБДУЛЛАЕВА НИЛЮФАР КАХРАМАНОВНА

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛИОФИЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ «КОБАФЕН» И «КАЛЬЦИЯ ФОЛИНАТ»**

15.00.02- фармацевтическая химия и фармакогнозия

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

Ташкент – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером В.2021.1.PhD/Far79.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный руководитель: Хусаннова Райхона Ашрафовна
доктор фармацевтических наук, доцент

Официальные оппоненты: Урманова Флюра Фаридовна
доктор фармацевтических наук, профессор

Нишанбаев Сабир Зарипбаевич
доктор химических наук

Ведущая организация: Институт биоорганической химии имени академика А.С. Садыкова АН РУз

Защита диссертации состоится 17 Апреля 2024 года в 13⁰⁰ 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 49). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан 26 декабря 2023 года.
(Реестр протокола рассылки № 49 от 26 декабря 2023 года).



Ю.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 экспертной комиссии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по выбору и использованию жизненно важных лекарственных средств, доля парентеральных препаратов составляет 29,9% от общего количества рекомендованных препаратов. В связи с этим важно расширить ассортимент парентеральных препаратов, особенно лиофильных, разработать современные точные методы анализа и обеспечить контроль их качества.

В настоящее время проводятся ряд научно-исследовательских изысканий по обеспечению безопасности лиофильных препаратов, широко применяемых при тяжелых патологических состояниях человека, по разработке технологических процессов и аналитических методик, а также по определению и установлению их сроков годности. В связи с этим особое внимание уделяется совершенствованию системы оценки качества лиофильных порошков для инъекционных растворов с использованием инструментальных физико-химических методов, созданию оптимальных методов анализа действующих веществ лекарственных средств, разработке алгоритмов их действия для обеспечения качества на фармацевтических предприятиях.

Сегодня в нашей республике концепция развития фармацевтической отрасли предусматривает разработку и обеспечение качества инъекционных растворов, при этом достигаются определенные результаты по расширению номенклатуры эффективных и безопасных препаратов в различных лекарственных формах. В пункте 85 приложения 2 стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы предусмотрены такие важные задачи, как «увеличение объема производства продукции фармацевтической промышленности в три раза и доведение уровня обеспечения внутреннего рынка отечественными лекарственными средствами до 80 процентов».¹ В связи с этим важно проведение научных исследований по локализации востребованных и импортируемых препаратов, разработке и внедрению системы обеспечения качества, стандартизации и валидации аналитических методик.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан № УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах», Постановлениями Президента Республики Узбекистан № ПП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», № ПП-4554 от 30 декабря 2019 года «О дополнительных мерах по углублению реформ в

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 28.01.2022 г. № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

фармацевтической отрасли Республики Узбекистан», а также нормативно-правовыми актами, относящимися к данной деятельности.

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

Степень изученности проблемы. В разработке алгоритма действий по обеспечению качества инфузионных растворов, валидации методов анализа, обеспечению качества на фармацевтических предприятиях большое значение имеют научные исследования таких узбекских ученых, М.А.Азизов, О.А.Шабилалов, А.Н.Юнусходжаев, З.Салиходжаев, А.Ф.Дусматов.

В мировом масштабе могут быть признаны научные исследования по синтезу новых веществ, технологии, стандартизации и обеспечению качества лиофильных препаратов, проведению клинических испытаний таких ученых, как Béla Illés, Péter Tamás, M.J.Groves, Y.Jiang, J.Szejtli, A.Hidetoshi, K.Uekama, E.Bilensoy, V.Monnaert, T.Henics, Song Yu-Min., Dong Yin-Long, Z.Y.Yang, D.Silverberg, M.Burkhart, M.Blum, T.Sanai, N.Oochi, H.Gruen, H.W.Lahm, V.G.Gimpelson, V.G.Berezkin, M.Fountoulakis, а также российских ученых Р.У.Хабриев, Э.А.Орлова, И.В.Параманова, Е.Л.Ковалева, А.Е.Булатов, В.В.Береговых, Н.В.Пятигорская, Е.С.Рогов, Т.П.Маркова, Е.Ю.Барманова, Ю.В.Афончиков, А.А.Азембаев, Н.И.Гуменюк, С.И.Киркилевский, В.В.Беляев, Е.Т.Жилякова, А.А.Зинченко, О.О.Новиков, Ж.И.Аладышева, А.Л.Младенцев, А.П.Мешковский, Н.В.Люлина, Н.В.Юргель.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по разработке методов, основанных на высокоточных методах физико-химического анализа для получения сложных лиофилизатов, таких как «Кобафен» с противовоспалительным действием и «Кальция фолинат» с антидотным действием, а также по подтверждению пригодности рекомендуемых аналитических методик с помощью валидационных показателей.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института на тему «Разработка и внедрение в медицинскую практику оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений».

Цель исследования. Стандартизация и валидация новых методов контроля качества, а также разработка нормативной документации на лиофильные лекарственные препараты «Кальция фолинат» и «Кобафен».

Задачи исследования:

анализ национальных и международных нормативно-правовых документов в области обеспечения качества лиофильных лекарственных

препаратов;

разработка надежных современных методов на основе спектрофотометрического метода и метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для анализа лиофильного препарата «Кобафен»;

оценка качественных и количественных показателей лекарственного препарата «Кальция фолинат» традиционными и современными методами;

разработка методов выявления посторонних примесей в лекарственных препаратах «Кобафен» и «Кальция фолинат»;

определение валидационных показателей разработанных методов по специфичности, линейности, сходимости и правильности;

установление сроков годности препаратов «Кобафен» и «Кальция фолинат» методами естественного хранения и «ускоренного старения»;

разработка фармакопейных статей предприятия для получения разрешения на применение в медицинской практике и производство лекарственных препаратов «Кобафен» и «Кальция фолинат» для представления в государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

Объектом исследования выбраны субстанция «Кобафен» и «Кальция фолинат» и их лиофильные препараты.

Предметом исследования являются контроль качества лиофильных препаратов на основе их химической структуры, стандартизация и совершенствование методов обеспечения качества, а также внедрение их в практику.

Методы исследования. В ходе исследований использовались хроматографические (ТСХ, ВЭЖХ), спектрофотометрические (УФ, ФЭК) и химические методы, включенные в государственную фармакопею. Для подтверждения технологического процесса были использованы методы НАССР – Hazard Analysis Critical Control Point – для выявления и оценки возможных рисков при производстве лиофильных препаратов. Параметры проверки, такие как точность, специфичность, линейность и совместимость, использовались для аналитических процедур в соответствии с рекомендациями ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработана методика стандартизации и контроля качества лиофильных препаратов «Кобафен» и «Кальция фолинат»;

впервые разработан метод ВЭЖХ для определения подлинности, чистоты и количества действующих веществ мекобаламина и диклофенака натрия, содержащихся в лекарственном препарате «Кобафен»;

для установления подлинности определения количественного содержания лиофильного препарата «Кальция фолинат» в качестве унифицированного метода разработан спектрофотометрический метод;

с использованием метода высокоэффективной жидкостной

хроматографии установлено, что применение стадии лиофилизации позволило уменьшить содержание посторонних примесей в лекарственных препаратах «Кобафен» и «Кальция фолинат» в сравнении с субстанциями.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

пригодность аналитических методик, использованных для анализа препаратов «Кобафен» и «Кальция фолинат», подтверждена такими валидационными показателями, как специфичность, линейность, правильность и сходимость;

установлены условия хранения и сроки годности лиофильных препаратов «Кобафен» и «Кальция фолинат» в форме порошка;

разработаны и утверждены нормативные документы для получения разрешения на медицинское применение и производство лекарственных препаратов «Кобафен» и «Кальция фолинат».

Достоверность результатов исследования. Уровень достоверности полученных результатов подтвержден на основе современных методов математического статистического анализа, физико-химических, доклинических фармакологических и клинических исследований. Результаты исследований апробированы в процессе промышленного производства.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется созданием комплексного подхода к обеспечению качества процесса производства лиофильных препаратов, совершенствованию методологии контроля качества конкурентоспособных на внутреннем и внешнем рынках лиофильных препаратов.

Практическая значимость результатов исследования обосновывается тем, что совместно с СП ООО «Jurabek Laboratories» разработаны нормативные документы на лиофильные порошки для инъекций «Кобафен» и «Кальция фолинат» и утверждены государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз, что послужит расширению ассортимента лекарственных средств с противовоспалительным и антидотным действием, производимых на локальных предприятиях.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов стандартизации и контроля качества лиофильных препаратов «Кобафен» и «Кальция фолинат»:

Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз утверждена Фармакопейная статья предприятия на порошок для приготовления инъекционного раствора «Кобафен» 10 мг (ФСП 42 Уз-16327128-4487-2021) и получено разрешение на применение в медицине (удостоверение № DV/М 03676/02/21). Утверждение данного нормативного документа позволило расширить ассортимент лиофильных лекарственных препаратов с высокоэффективным антидотным действием;

Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз утверждена Фармакопейная статья предприятия на порошок для приготовления инъекционного раствора «Кальция фолинат» 50

мг, 100 мг и 300 мг (ФСП 42 Уз-16327128-4965-2022) и получено разрешение на применение в медицине (удостоверение № DV/M 04117/05/22). Утверждение данного нормативного документа позволило расширить ассортимент и производство лиофильных противовоспалительных лекарственных препаратов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 5 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 7 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 4 научные статьи опубликованы в республиканских и 3 статьи – в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 106 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность темы, описаны степень изученности проблемы, цели и задачи работы, объекты и предметы исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена научная новизна и практические результаты исследований, приведены сведения о внедрении результатов исследований в практику, представлены опубликованные работы и информация о структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Анализ современного состояния лиофильных препаратов и проблемы обеспечения их качества»** на основе анализа литературных данных подробно освещены нормативно-правовые документы Республики Узбекистан в области обеспечения качества лекарственных средств, в том числе обстоятельства и условия производства лиофильных препаратов. Также в качестве основы для производства необходимых лекарственных препаратов рассмотрены современные фармацевтические композиции на основе кальция фолината и мекобаламина и полностью изучены доступные методы контроля их качества.

Вторая глава диссертации **«Объект исследования, материалы и методы анализа»** содержит перечень стандартных образцов, лекарственных субстанций и оборудования для химического и фармацевтического анализа, используемых в исследованиях, а также материалов, методов и объектов исследования.

Третья глава диссертации посвящена **«Разработке методов стандартизации и контроля качества препаратов «Кобафен» и «Кальция фолинат»**. «Кобафен» содержит мекобаламин в лиофилизированной форме и

3% раствор диклофенака в качестве растворителя. При контроле качества лекарственного препарата «Кобафен» проводились исследования по определению следующих фармакопейных показателей и их допустимых пределов: определение, чистота, прозрачность, цвет, pH, механические включения, посторонние примеси, объем наполнения флакона, бактериальные эндотоксины, токсичность, стерильность и проведены количественные исследования и представлены результаты исследований. Количественный анализ мекобаламина, содержащегося в лиофильном препарате «Кобафен», проводили методами СФ и ВЭЖХ, причем метод ВЭЖХ был выбран как наиболее альтернативный метод. При разработке методики в качестве подвижной фазы использовали растворы метанола-буфера в соотношении 26:74. Хроматографический анализ проводили в изократическом режиме на колонке Shim-Pack VP-ODS (250x4,6 мм, 5 мкм).

Испытание проводили методом ВЭЖХ при следующих хроматографических условиях:

- колонка Shim-Pack VP-ODS, 250 x 4,6 мм, 5 мкм или эквивалент;
- скорость потока - 1,0 мл/мин;
- длина волны – 361 нм;
- объем пробы – 20 мкл;
- температура колонки - 35°C.

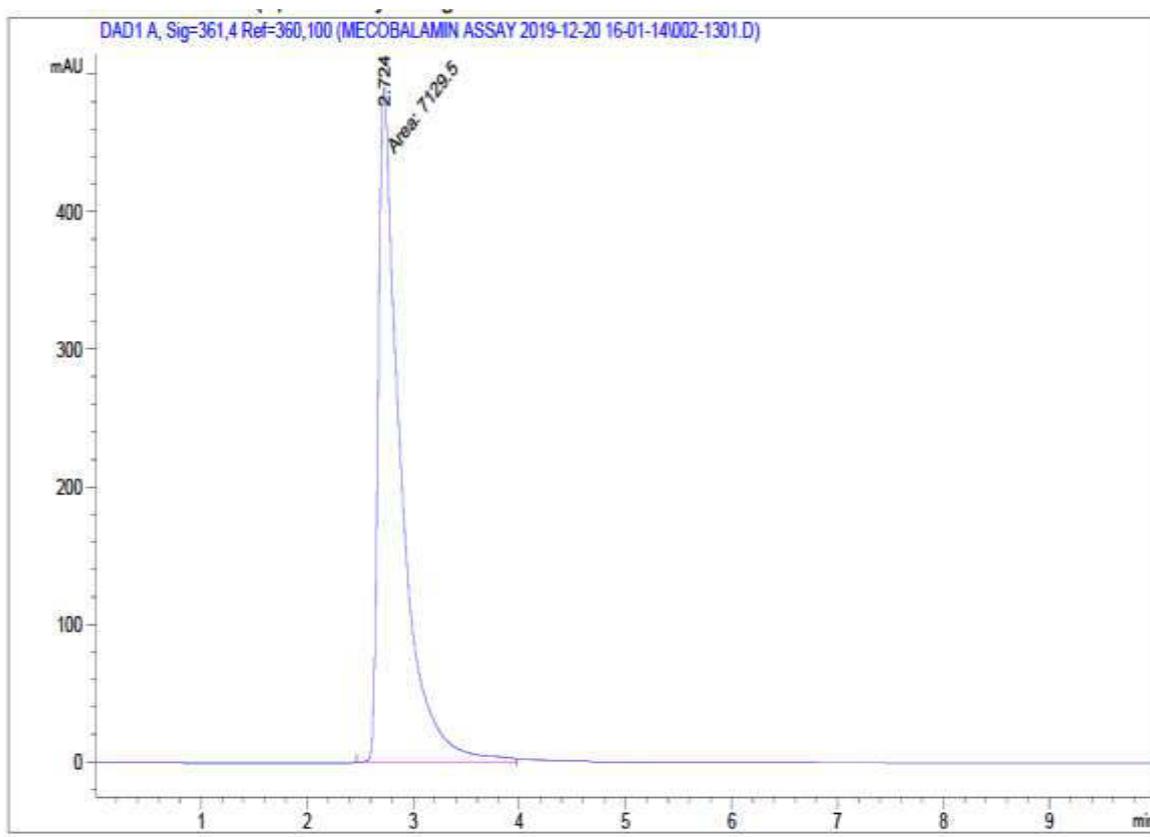


Рисунок 1. Хроматограмма стандартного образца мекобаламина

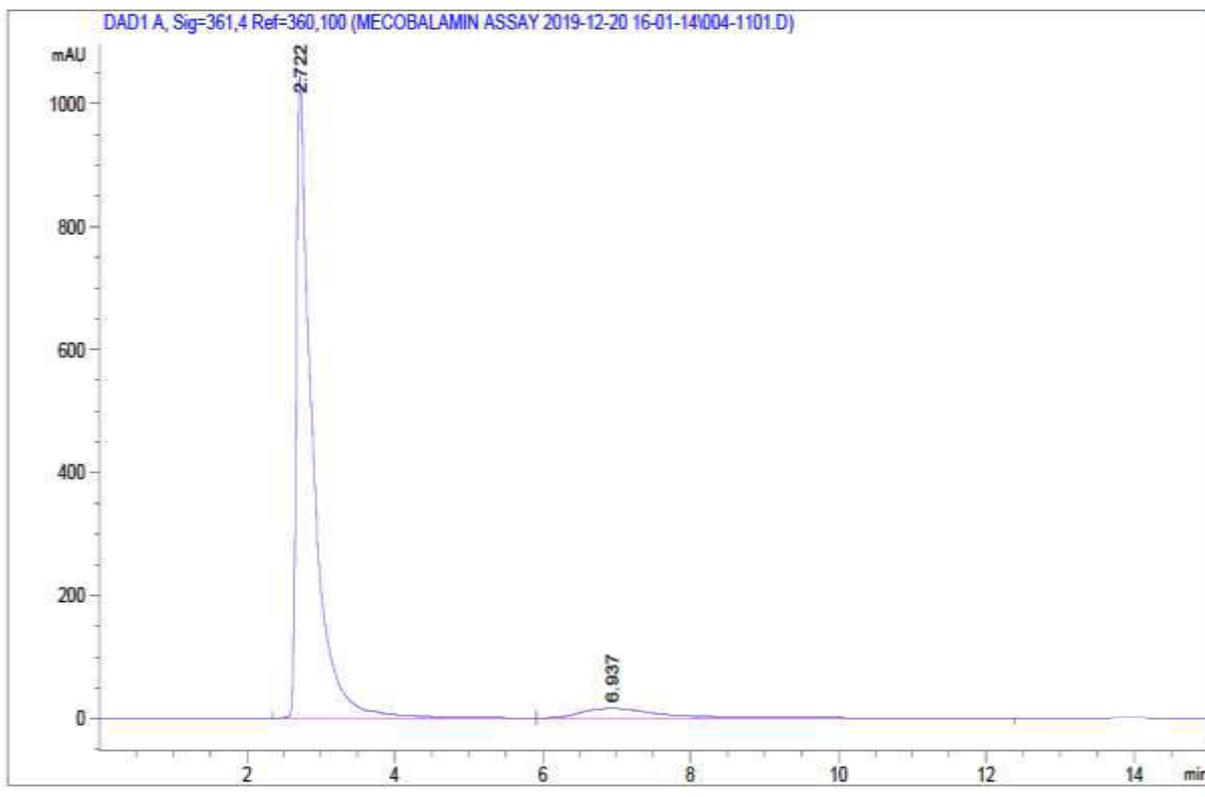


Рисунок 2. Хроматограмма испытуемого раствора кобафена

Как видно из хроматограмм, представленных на рисунках 1 и 2, установлено, что значения времен удерживания пиков стандартного раствора и испытуемых растворов одинаковы при выбранных хроматографических условиях, а кроме того, доказано, что пик содержания примеси в субстанции и испытуемом веществе на 6,937 минуте относительно снижен в лиофильном препарате и общее количество не превысило 1%. Разработанный метод ВЭЖХ показал, что выбраны оптимальные условия для определения подлинности, количественного определения и посторонних примесей мекобаламина.

Диклофенак натрия включен в состав препарата с целью растворения мекобаламина в виде лиофильного порошка в кобафене и повышения его фармакологических свойств. Для стандартизации диклофенака натрия были предложены два метода: титрование методом нейтрализации и спектрофотометрический метод.

Спектрофотометрический метод позволяет проводить анализ лекарственных средств с точки зрения «подлинности» и «количественного определения», а в некоторых случаях его также можно использовать для определения чистоты путем поглощения света определенных длин волн.

Стандартный образец раствора диклофенака натрия, содержащийся в кобафене, и оптическая плотность приготовленного испытуемого раствора лекарственного препарата с максимальным поглощением 282 нм в диапазоне длин волн от 200 до 400 нм позволили провести его качественный и количественный анализ.

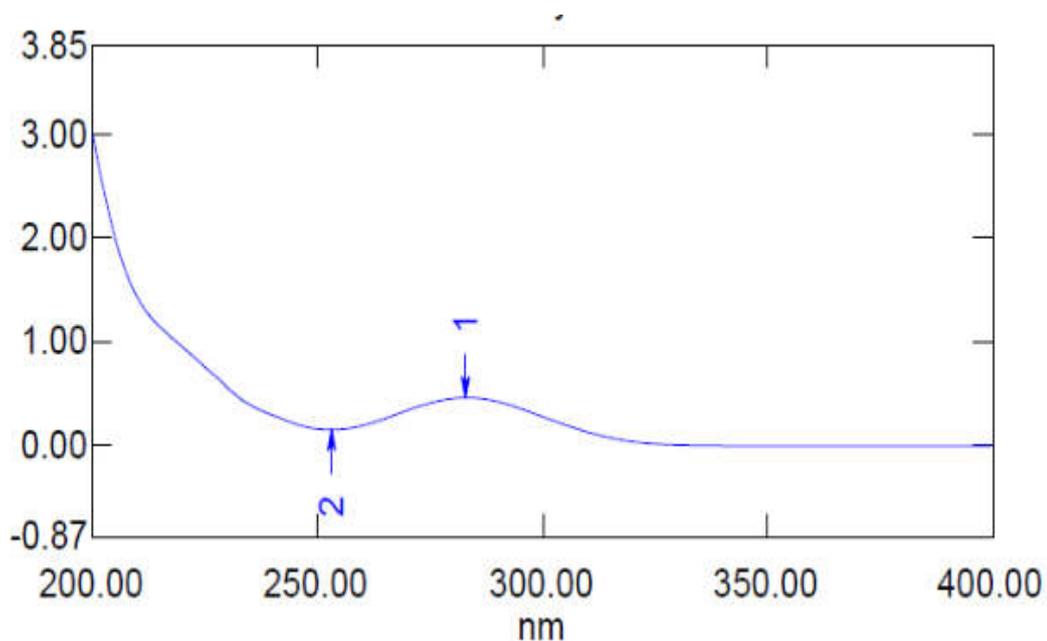


Рисунок 3. Спектр стандартного раствора диклофенака натрия

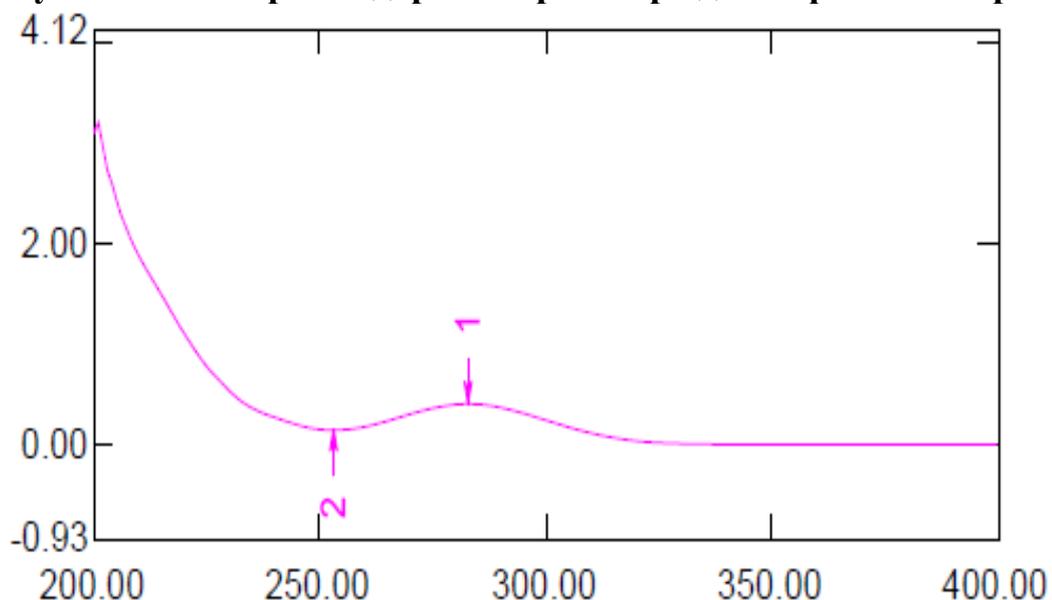


Рисунок 4. Спектр раствора диклофенака натрия в кобальте

Проведенные исследования показали, что кальция фолинат также обладает способностью поглощать свет в УФ-диапазоне. Это позволило изучить спектры поглощения полученного окрашенного раствора в видимой области. В процессе разработки новой методологии мы изучили различные варианты испытаний для определения количества кальция фолината в субстанции и препарате.

Предварительные спектральные исследования стандартного образца кальция фолината и приготовленного испытуемого раствора показали, что в диапазоне длин волн от 200 до 700 нм кальция фолинат имеет максимумы поглощения при длинах волн 252 нм (3), 401 нм (2), 564 нм (1).

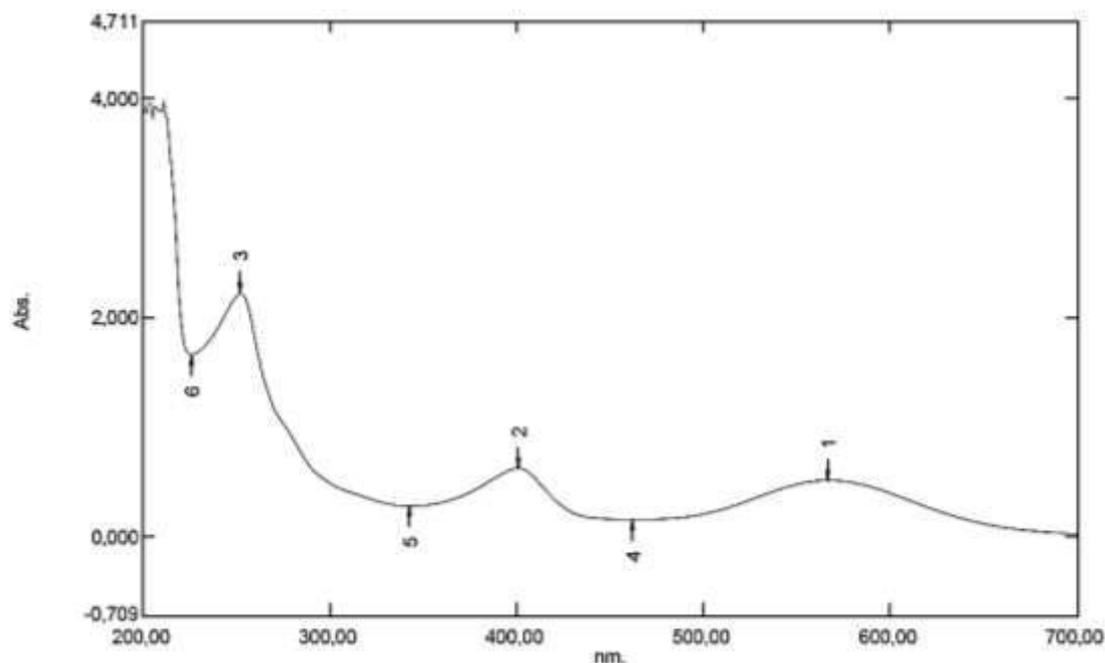


Рисунок 5. Спектр стандартного образца кальция фолинат

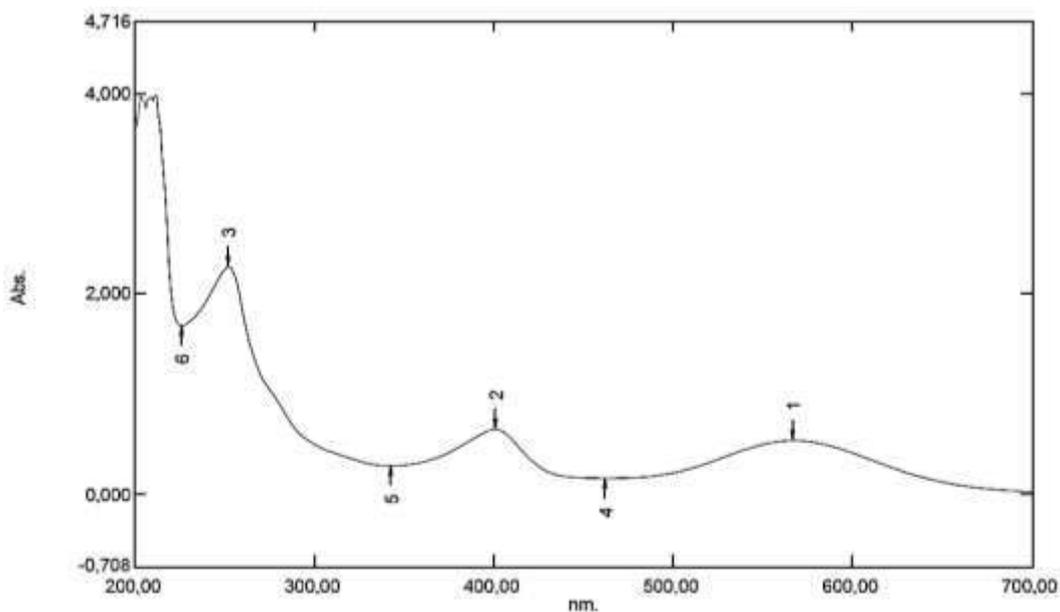


Рисунок 6. Спектр испытуемого образца кальция фолинат

Полученные спектры (рис. 5, 6) показали, что площади поглощения света стандартного раствора и исследуемых растворов в оптимизированных условиях одинаковы. Разработанный метод показал, что условия подготовки проб и измерения спектров для определения количества кальция фолината уникальны.

Также для определения количества лиофильного препарата «Кальция фолината» рекомендован комплексометрический метод на основе содержания кальция фолината, а также разработан метод спектрофотометрии для определения качества и количества кальция фолината как унифицированный метод и для проведения входного контроля кальция фолината составлена спецификационная таблица.

В четвертой главе диссертации «**Валидация аналитических методик стандартизации лиофильных лекарственных средств**» представлена валидация методик определения количества лиофильных лекарственных препаратов «Кобафен» и «Кальция фолинат». Валидация аналитической методики – это эмпирическое доказательство того, что метод способен решить поставленные задачи.

В данной диссертационной работе регламентированы показатели аналитических методик и представлены критерии пригодности валидированных методик с целью контроля качества фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Валидированы количественные методы, в том числе методы определения предела количественного определения посторонних примесей. Физико-химические методы, использованные для определения количества лиофильных лекарственных препаратов «Кобафен» и «Кальция фолинат», прошли валидацию с целью подтверждения их надежности и обоснованности.

Процесс валидации аналитической методики осуществляется по следующим показателям, которые выбираются согласно рекомендациям:

- специфичность (specificity);
- предел обнаружения (detection limit);
- предел количественного определения (quantitation limit);
- аналитический диапазон (range);
- линейность (linearity);
- правильность (trueness);
- прецизионность (precision);
- стабильность (robustness).

Валидация ВЭЖХ метода количественного анализа мекобаламина.

Валидация аналитических методик проводилась в соответствии с требованиями ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology. Для разработанных аналитических методик были выбраны следующие показатели валидации: специфичность (specificity), линейность (linearity), правильность (trueness), сходимость (suitability).

По результатам диссертационной работы разработаны и обоснованы методы количественного определения лекарственного препарата «Кобафен» методом ВЭЖХ. Установлено, что валидация методики проведена корректно при количественном определении препаратов с точки зрения специфичности, линейности, точности и пригодности метода в соответствии с процедурой обнаружения, а также рекомендованы подходы для оценки процедур валидации.

Специфичность (уникальность) метода определялась путем сравнения количества стандартного вещества с действующим веществом в растворителе и лекарственными препаратами.

Таблица 1

Результаты специфичности образцов мекобаламина, полученные методом ВЭЖХ (УФ-детектор, 361 нм)

Образец	Время удерживания, мин	Площадь пика
Бланк	- (в интервале от 6,0 до 20,0 минут)	Не обнаружен
Стандартный раствор	2,783	1807609
Испытуемый раствор (100%)	2,771	1792856

Таблица 2

Результаты специфичности кальция фолината, полученные методом спектрофотометрии (564 нм)

Образец	Оптическая плотность, АЕ
Бланк	0,001
Стандартный раствор	0,357
Испытуемый раствор (100%)	0,353

Для определения *линейности метода* испытуемый раствор определяли по концентрации анализируемого вещества по меньшей мере в 3 разведениях (концентрациях) в диапазоне 80-120% в испытуемый раствор. В 2х растворах – 80%, в 2х растворах – 100%, в 2х растворах – 110% и в 2х растворах – 120% концентрации действующего вещества.

На основании полученных результатов построена зависимость площади пика от концентрации в растворе. В программе определяется линия тренда и уравнение регрессии.

Таблица 3

Расчеты, полученные после статистической обработки результатов параметра линейности

Статистические характеристики	Результаты
Наклон а	367820
Отрезок на оси ординат b:	-34889
Коэффициент корреляции r.	0,9995

По полученным данным строили зависимость площади пиков от концентрации мекобаламина в растворе.

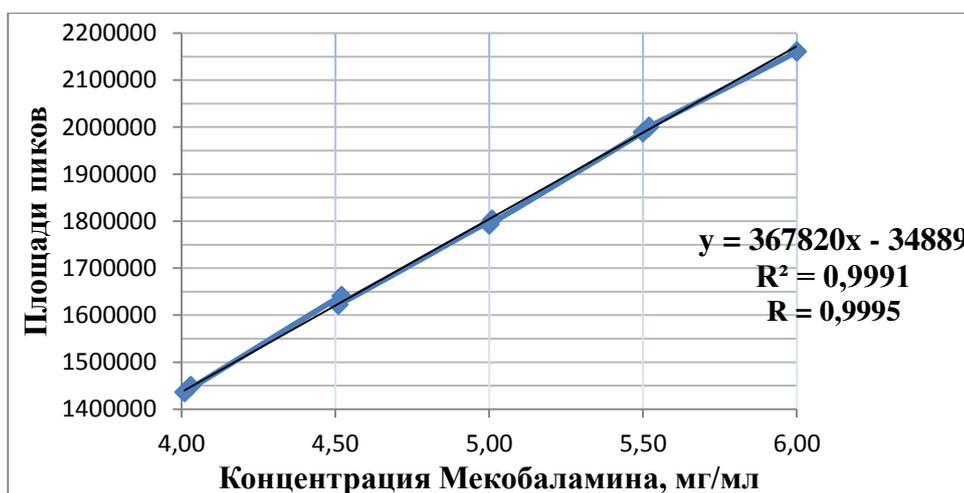


Рисунок 6. График линейной зависимости площади пиков от концентрации мекобаламина

Критерии оценки линейности: коэффициент корреляции $\geq 0,99$

Таблица 4

Расчеты кальция фолината, полученные после статистической обработки результатов параметра линейности

Статистические характеристики	Результаты
Наклон a	0,00707
Отрезок на оси ординат b:	-0,00186
Коэффициент корреляции r.	0,9998
Уравнение прямой	$Y=0,00707x-0,00186$

По полученным данным строится зависимость оптической плотности от концентрации кальция фолината в растворе.

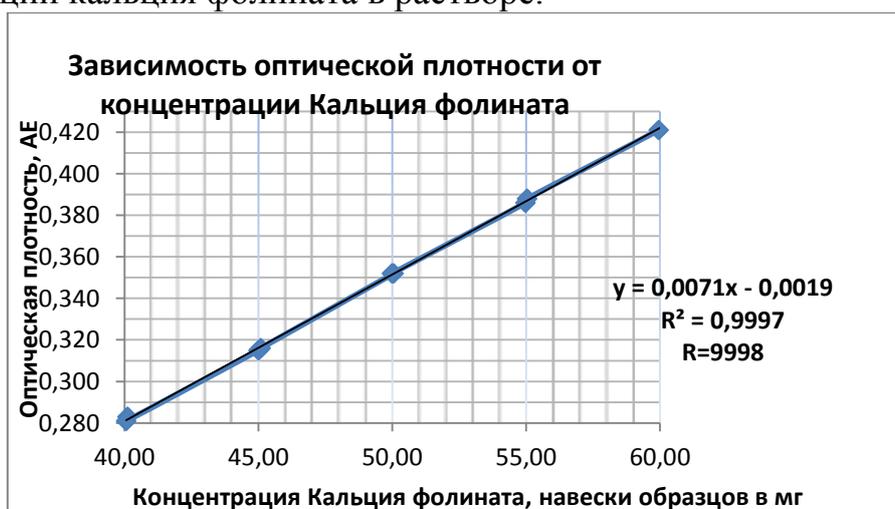


Рисунок 7. Диаграмма зависимости оптической плотности от концентрации кальция фолината в растворе

Для определения **правильности метода**, действующее вещество определяют по плацебо. Образец метода анализа, показывающий концентрацию плацебо, составляет 100%. Активное вещество добавляется в модельную смесь в необходимой концентрации (нижний предел - макс. 80, 100%; верхний предел - мин. 120%).

Для подготовки и проведения измерений концентрацию действующего вещества готовили с интервалом 80-120%, 3 раствора с действующим веществом, 3 раствора с действующим веществом 90%, 3 раствора с концентрацией действующего вещества 100%, а также 3 раствора, состоящих из 110% и 120% действующего вещества.

Результаты валидации количественного определения мекобаламина, содержащегося в кобафене, методом ВЭЖХ представлены в таблицах.

Таблица 5

Показатели валидации количества мекобаламина методом ВЭЖХ

Показатели валидации	Критерий приемлемости	Результаты
		Мекобаламин
Специфичность	Растворители и реагенты, используемые при подготовке проб, а также компонент плацебо не изменяют результат.	Соотв.
Линейность	Коэффициент корреляции $\geq 0,99$	0,9995
Пригодность	Коэффициент вариации $\leq 1,5\%$ ($n \geq 6$, серия 1)	0,2137
Правильность	Коэффициент отклика: среднее значение: среднее значение 97,5 – 102,5%. коэффициент вариации $\leq 2,0\%$. Доверительный интервал должен включать 100 % значения.	Среднее значение: 100,14 % Коэффициент вариации 0,6675% Доверительный интервал должен включать 100 % значения.

Все расчеты проводились с использованием Microsoft Office Excel.

Валидация определения кальция фолината методом СФ.

Спектры измерялись при длине волны от 200 до 700 нм. В качестве раствора сравнения использовали соответствующий растворитель.

Результаты валидации количественного определения препарата кальция фолинат методом СФ представлены в таблице 6.

**Показатели валидации СФ-метода количественного определения
«Кальция фолинат»**

Показатели валидации	Критерий приемлемости	Результаты
		«Кальция фолинат»
Специфичность	Растворители и реагенты, используемые при подготовке проб, а также компонент плацебо не изменяют результат.	Соотв.
Линейность	Коэффициент корреляции $\geq 0,99$	0,9998
Пригодность	Коэффициент вариации $\leq 1,5\%$ ($n \geq 6$, серия 1)	0,202
Правильность	Коэффициент отклика: среднее значение: среднее значение 97,5 – 102,5%. коэффициент вариации $\leq 2,0\%$. Доверительный интервал должен включать 100 % значения.	Среднее значение: 99,85% Коэффициент вариации 0,2816% Доверительный интервал должен включать 100 % значения.

Все расчеты проводились с использованием Microsoft Office Excel.

Валидация аналитических методик свидетельствовала о достоверности проведенных исследований и их результатов, а разработанные методы доказали, что их можно использовать при начальном, промежуточном и итоговом контроле продукции.

Пятая глава диссертации посвящена **определению стабильности и срока годности лиофильных препаратов «Кобафен» и «Кальция фолинат»**. Стабильность лекарственных средств зависит от условий и продолжительности их хранения. Поэтому, исходя из их физических и химических свойств, в фармацевтической практике важно определение условий и продолжительности хранения. Существуют методы естественного и «ускоренного старения» определения срока годности.

Чтобы определить срок годности препарата естественным путем, за изменениями наблюдают, оставляя его до истечения срока его годности в обычных условиях. Для определения годности большинства лекарственных средств требуется от 2 до 5 лет. Одним из основных недостатков этого метода является то, что он занимает много времени и задерживает использование нового лекарственного вещества в медицине.

Поэтому для определения срока годности лекарственных средств были разработаны методы ускоренного старения.

**Результаты определения срока годности лиофильных препаратов «Кобафен» и «Кальция фолинат» методом
«ускоренного старения»**

№	Серия	Описание		Подлинность (мекоболамин, дисклофенак натрия и кальция фолинат)	Количество «Кобафена»		Количество «Кальция фолината»			Соответствие требованиям
		Кальций фолинат	Кобафен		Мекобол амин, %	дисклофенак натрия, г/мл	50,03	100,02	300,02	
1	7.04.20	Белый	Розовый	соотв.	99	0,0250	50,03	100,02	300,02	соотв.
2	7.06.20	Белый	Розовый	соотв.	98	0,0260	50,01	100,03	300,02	соотв.
3	6.10.20	Белый	Розовый	соотв.	101	0,0240	49,02	100,00	300,01	соотв.
4	5.01.21	Белый	Розовый	соотв.	97	0,0250	49,01	10,02	300,00	соотв.
1	9.04.20	Белый	Розовый	соотв.	98	0,0235	48,00	100,01	300,03	соотв.
2	9.06.20	Белый	Розовый	соотв.	101	0,0250	50,00	100,00	300,02	соотв.
3	8.10.20	Белый	Розовый	соотв.	99	0,0240	49,02	100,02	300,02	соотв.
4	7.01.21	Белый	Розовый	соотв.	100	0,0260	50,02	100,01	300,02	соотв.
1	11.04.20	Белый	Розовый	соотв.	98	0,0235	49,02	100,02	300,02	соотв.
2	11.06.20	Белый	Розовый	соотв.	97	0,0240	49,02	100,00	300,00	соотв.
3	13.10.20	Белый	Розовый	соотв.	101	0,0250	49,00	100,01	300,01	соотв.
4	14.01.21	Белый	Розовый	соотв.	97	0,0260	50,01	100,03	300,03	соотв.
1	16.04.20	Белый	Розовый	соотв.	99	0,0250	48,01	300,01	300,01	соотв.
2	16.06.20	Белый	Розовый	соотв.	97	0,0262	50,02	100,02	300,03	соотв.
3	18.10.20	Белый	Розовый	соотв.	102	0,0263	50,02	100,02	300,02	соотв.
4	19.01.21	Белый	Розовый	соотв.	100	0,0242	49,00	100,00	300,00	соотв.
1	18.04.20	Белый	Розовый	соотв.	98	0,0254	50,02	100,01	300,02	соотв.
2	18.06.20	Белый	Розовый	соотв.	99	0,0250	50,03	100,03	300,03	соотв.
3	20.10.20	Белый	Розовый	соотв.	101	0,0260	50,02	100,01	300,01	соотв.
4	21.01.21	Белый	Розовый	соотв.	99	0,0240	50,03	100,03	300,00	соотв.

Также изучена стабильность лиофилизированных препаратов Кобафена и Кальция фолината естественными методами и методами «ускоренного старения». На основании экспериментов срок годности лекарственных препаратов определен как 2 года.

На основании полученной информации совместно с СП ООО «Jurabek Laboratories» разработана ФСП для препаратов «Кобафен» и «Кальция фолинат», которая утверждена государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан и внедрена в производство. Эти лиофильные препараты заменяют импорт и расширяют экспортный потенциал республики, а также решают вопросы обеспечения населения эффективными и доступными лекарственными средствами.

ВЫВОДЫ

1. Проведен анализ современного состояния лиофильных лекарственных средств в Республике Узбекистан, условий их производства и нормативно-правовых документов в области обеспечения качества лекарственных средств. Установлен высокий спрос на препараты этой группы и то, что обеспечение их качества согласно международным требованиям является одной из актуальных задач фармации.

2. Для определения количества мекобаламина, который является основным действующим веществом препарата «Кобафен» в форме лиофильного порошка, рекомендован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, а для диклофенака натрия — спектрофотометрический метод.

3. Разработан спектрофотометрический метод определения количества основного действующего вещества в лиофильном порошке для инъекций «Кальция фолинат» с антидотным эффектом и рекомендован комплексонометрический метод в качестве альтернативного метода.

4. Проведена валидация разработанных аналитических методик для лиофильных препаратов «Кобафен» и «Кальция фолинат» на основании таких показателей, как специфичность, линейность, сходимость и правильность, доказана пригодность данных методов.

5. Методами естественного хранения и «ускоренного старения» установлен срок годности препаратов «Кобафен» и «Кальция фолинат» равный 2 годам.

6. Фармакопейные статьи предприятия на препараты «Кобафен» и «Кальция фолинат» утверждены Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз и разрешены к применению в медицинской практике, а также к производству. Решены практические вопросы серийного производства данных препаратов в СП ООО «Jurabek laboratories».

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

ABDULLAEVA NILUFAR KAKHRAMANOVNA

**STANDARDIZATION AND QUALITY CONTROL OF «COBAFEN»
AND «CALCIUM FOLINATE» LYOPHILIC PREPARATIONS**

15.00.02- pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

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

Tashkent – 2024

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been registered by the Supreme attestation commission at the Ministry of higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan with registration number B.2021.I.PhD/Far79.

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: «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: **Khusainova Raykhona Ashrafovna**
Doctor of pharmaceutical sciences, assistant-professor

Official opponents: **Urmanova Flyura Faridovna**
Doctor of pharmaceutical sciences, professor

Nishanbaev Sabir Zaripbaevich
Doctor of chemical sciences

Leading organization: **Institute of Bioorganic Chemistry named after
academician O.S. Sodikov of the RUz**

Defense will take place on 14 January 2024 at 13⁰⁰ 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 (№ 49). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Tel.: ((+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on 26 December 2023.
(Protocol at the register № 49 dated « 26 December 2023).



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

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

F.F.Urmanova
Chairman of scientific seminar under scientific council on conferment of scientific degrees, D.Ph.Sc., professor

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

The objective of the research. Development, standardization and validation of new quality control methods of «Calcium folinate» and «Cobafen» lyophilic drugs, as well as development of regulatory documents for lyophilic drugs.

The object of the research is «Cobafen» and «Calcium folinate» substances and lyophilic preparations.

The scientific novelty of the research consists of the following:

the methodology of standardization and quality control of «Cobafen» and «Calcium folinate» lyophilic drugs was developed;

for the first time, the HPLC method was developed to determine the authenticity, purity and quantity of the active substances of mecobolamine and diclofenac sodium contained in the drug «Cobafen»;

a spectrophotometric method has been developed as a unified method to establish the authenticity of determining the quantitative content of the lyophilic drug «Calcium folinate»;

as a result of the use of the lyophilization stage, the amount of impurities in the «Cobafen» and «Calcium folinate» drugs is reduced compared to the substances using the high-performance liquid chromatography method;

Implementation of research results. Based on the scientific results of standardization and quality control of «Cobafen» and «Calcium folinate» lyophilized preparations:

the article of the enterprise pharmacopoeia for the preparation of the injection solution «Cobafen» 10 mg into powder was approved by the state Institution of the MH of the RUz «Pharmaceutical Products Safety Center» (EPA 42 Uz-16327128-4487-2021) and allowed for use in medicine (certificate, No. DV/M 03676/ 02/21). The approval of this regulatory document made it possible to expand the assortment of lyophilic drugs with highly effective antidote effect;

the article of the enterprise pharmacopoeia for the preparation of the injection solution «Calcium folinate» 50 mg, 100 mg and 300 mg was approved by the State Institution of the MH of the RUz «Pharmaceutical Products Safety Center» (EPA 42 Uz-16327128-4965-2022) and allowed for use in medicine (certificate, No. DV/M 04117/05/22). The approval of this regulatory document made it possible to expand the assortment and production of lyophilic anti-inflammatory drugs.

Structure and volume of the dissertation. Dissertation consists of introduction, review of literature, five chapters, conclusion, list of used literature and appendices. The volume of the dissertation is 106 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Abdullaeva N.K., Pshenichnov E.A., Kondrasheva K.V. Optimization of technological parameters for the preparation of a lyophilized hydroxycobalamin dosage form //Global Journal of Medicine and Medical Sciences.-2019.-Vol.7(9).- P.538-540. (ISSN: 2449-1888; SJIF=6,396).

2. Абдуллаева Н.К., Пшеничнов Е.А., Кондрашова К.В. Обоснование выбора состава нового местного комбинированного препарата для лечения болей в спине, содержащего диклофенак натрия и витамин В₁₂ //Фармацевтический вестник Узбекистана.-2019.-№3.-С.11-16 (15.00.00., №4).

3. Абдуллаева Н.К., Хусаинова Р.А., Имамалиев Б.А., Юнусхожиева Н.Э. Исследование острой токсичности препарата «Кобафен» // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2021. №2.- С. 7-15. (15.00.00., №6).

4. Абдуллаева Н.К., Хусаинова Р.А., Юнусходжаева Н.Э. «Кобафен» лиофил препаратининг микдорини аниклаш //Ўзбекистон фармацевтика хабарномаси.-2021.- № 1. – 35-39 б. (15.00.00., № 4).

5. Abdullaeva N.K., Khusainova R.A., Rizaeva N.M., Shokodirov R.R. Study on acute toxicity and antidote activity of lyophobic drug «Calcium folinate» //Journal of Hunan University Natural Sciences.-2021.-Vol.48(10).-P. 650-656. (ISSN: 1674-2974; Scopus=0,242).

6. Abdullaeva N. K., Khusainova R. A., Rizaeva N.M., Pshenichnov E.A. Quantitive determination and validation of cobafen (lyophilizate long for preparation of solution for injection) //European Journal of Molecular & Clinical Medicine.- 2020.-Vol. 07(03).- P.3375-3383 (ISSN: 2515-8260; Scopus=0,152).

7. Абдуллаева Н.К., Хусаинова Р.А., Юнусхожиева Н.Э. Разработка и валидация методики количественного определения препарата «Кальция Фолинат» //Фармацевтический журнал.-2022 г. -№ 5.- С.48-54. (15.00.00. № 2).

II бўлим (II часть; II part)

8. Abdullaeva N.K., Shokodirov R.R, Khusainova R. A., Rizaeva N.M. Pre-clinical studies of the preparation «Cobafen» lyophilizate for preparation of solution for injection with solvent //International Journal of Aquatic Science.- 2021.- Vol 12.- P. 2747-2754.

9. Абдуллаева Н.К., Хусаинова Р.А., Юнусхожиева Н.Э. Валидация аналитических методик по определению количественного содержания лиофильного препарата «Кобафен» //Материалы IV международной научно-практической конференции «Abu Ali Ibn Sino {Avicenna} and Innovations In Modern Pharmaceutics». -2021.-Ташкент.- С.122-123.

10. Абдуллаева Н.К., Хусаинова Р.А., Юнусхожиева Н.Э. Исследование острой токсичности и антидотная активность лиофильного препарата

«Кальция фолинат» //Материалы V Международной научно-практической конференции «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів».- Харьков.-2021.-С.172-173.

11. Абдуллаева Н.К., Шокодилов Р.Р., Хусаинова Р.А., Юнусхожиева Н.Э. Исследование острой токсичности препарата «Кобафен» //Материалы международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы».-2021.-Ташкент.- С.431-432.

12. Абдуллаева Н.К., Хусаинова Р.А., Юнусхожиева Н.Э. Анализ кальция фолината методом спектрофотометрии //Материалы III международной научно-практической конференции, посвящённой 85-летию Ташкентского фармацевтического института «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы».- Ташкент.- 2022.- С.163-164.

13. Абдуллаева Н.К., Хусаинова Р.А., Юнусходжиева Н.Э. Исследование противовоспалительной активности препарата «Кобафен»// Материалы III международной научно-практической конференции, посвящённой 85-летию Ташкентского фармацевтического института «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы».- Ташкент.- 2022.- С.315-316.

14. Абдуллаева Н.К., Хусаинова Р.А. Кобафен лиофил препарати таркибидаги диклофенак натрийнинг микдорини аниқлаш // «Янги Ўзбекистон: инновация, фан ва таълим» мавзусидаги республика кўп тармоқли илмий конференция (19 қисм) материаллари. - Тошкент.- 2023 г. – 12 б.

15. Абдуллаева Н.К., Хусаинова Р.А. Исследование антидотной активности препарата «Кальция фолинат» //Материалы республиканской многоотраслевой научной конференции (19 часть) «Новый Узбекистан: инновация, наука и образование».- Ташкент.- 2023 г.–С.11.

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

Bosmaxona litsenziyasi:



9338

Bichimi: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» garniturası.
Raqamli bosma usulda bosildi.
Shartli bosma tabogʻi: 2,75. Adadi 100 dona. Buyurtma № 65/23.

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