

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

АБДУНАЗАРОВ АЗАМАТ ИБРАГИМОВИЧ

**ПИРАЦЕТАМ ВА ЦИТИКОЛИН АСОСИДАГИ НООТРОП
ТАЪСИРЛИ КОМБИНИРЛАНГАН ПРЕПАРАТЛАРНИ
СТАНДАРТЛАШ ВА СИФАТИНИ БАҲОЛАШ**

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Абдуназаров Азамат Ибрагимович

Пирацетам ва цитиколин асосидаги ноотроп таъсирли комбинирланган препаратларни стандартлаш ва сифатини баҳолаш..... 3

Абдуназаров Азамат Ибрагимович

Стандартизация и оценка качества комбинированных препаратов ноотропного действия на основе пирацетама и цитиколина..... 21

Abdunazarov Azamat Ibragimovich

Standardization and quality evaluation of combined nootropic drugs based on piracetam and citicoline 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 43

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

АБДУНАЗАРОВ АЗАМАТ ИБРАГИМОВИЧ

**ПИРАЦЕТАМ ВА ЦИТИКОЛИН АСОСИДАГИ НООТРОП
ТАЪСИРЛИ КОМБИНИРЛАНГАН ПРЕПАРАТЛАРНИ
СТАНДАРТЛАШ ВА СИФАТИНИ БАҲОЛАШ**

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

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

Тошкент – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2023.1.PhD/Far90 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:

Тошпўлатова Азизахон Дилшодовна
Фармацевтика фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Комилов Хожназор Маъсудович
Фармацевтика фанлари доктори, профессор

Азизов Олимжон Тохирович
Кимё фанлари номзоди, доцент

Етакчи ташкилот:

**ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика
маҳсулотлари хавфсизлиги маркази»
давлат муассасаси**

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «14» апрель 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 (40 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2025 йил «28» март куни тарқатилди.
(2025 йил «28» март даги 40 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. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, дунё бўйлаб ҳар йили 7 миллионга яқин инсонларда мия қон томирлари ва 1,4 миллиондан ортиқ ҳолатларда миянинг травматик шикастланиши (МТШ) қайд этилади. Ушбу патологик ҳолатлардан омон қолганлар орасида атига 10% аввалги ҳаётига қайтади. Шу муносабат билан ноотроп дори воситалари ассортименти, шу жумладан оригинал комбинирланган таркибга эга, парентерал юбориш учун мўлжалланган инфузион дори воситаларини ишлаб чиқиш, уларнинг сифатини назорат қилишнинг юқори сезгирликдаги замонавий усулларини жорий қилиш, ҳамда маҳаллий корхоналарда ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш муҳим аҳамият касб этади.

Хозирги кунда жаҳонда миянинг травматик шикастланиши ва унинг асоратларини даволашда фаолликка эга бўлган субстанцияларни синтез қилиш, улар асосида қулай дори шаклидаги препаратлар технологиясини яратиш ва замонавий тиббиёт амалиётига жорий қилиш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада мажмуавий таркибга эга нейропротектор селектив таъсирли дори воситаларини сифатини таъминлашда инструментал физик-кимёвий усуллардан фойдаланиш, ушбу усулларни валидация қилиш, меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқишга алоҳида эътибор қаратилмоқда.

Республикамизда сўнгги йилларда фармацевтика саноатининг ривожланиш тенденцияси оригинал дори воситаларини ишлаб чиқишга урғу бериш ва уларнинг сифатини таъминлашни назарда тутаяди ҳамда айни пайтда самарали ва хавфсиз комбинирланган дори воситаларининг турларини кенгайтиришда маълум натижаларга эришилмоқда. 2022-2026-йилларда янги Ўзбекистонни тарраққиёт стратегиясининг 2-илоvasи 85-бандида «Фармацевтика саноати маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини уч баробар ошириш ва ички бозорни маҳаллий дори воситалари билан таъминлаш даражасини 80%га етказиш...»¹ каби муҳим стратегик вазифалар белгиланган. Бу борада, юқори талабга эга бўлган ва импорт қилинадиган пирасетам ва цитиколин асосидаги дори воситаларини маҳаллийлаштириш, сифатни таъминлаш тизимини ишлаб чиқиш, фармацевтик корхона амалиётига жорий этиш ҳамда стандартлаш 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, 2024 йил 23 январдаги ПФ-20-сон «Фармацевтика соҳасини тартибга солиш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2024 йил 1 октябрдаги ПҚ-14-сон «Фармацевтика тармоғини янада ривожлантириш ва инвестиция лойиҳаларини амалга оширишни

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

жадаллаштириш бўйича қўшимча чора тадбирлари тўғрисида»ги қарори 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. Республикамизда оригинал ва генерик инфузион эритмаларни ишлаб чиқиш, сифатини таъминлаш, таҳлил усуллари валидация қилиш ҳамда маҳаллий фармацевтика корхоналарига татбиқ қилиш бўйича С.Н.Аминов, А.Н.Юнусхўжаев, А.Қ.Саидвалиев, А.Ф.Дўсматов А.Т.Шарипов каби етакчи ўзбек олимларининг илмий изланишлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунё миқёсида ноотроп таъсирга эга янги комбинирланган ва мураккаб дори воситаларини яратиш, уларнинг фармакологик хоссаларини исботлаш, стандартлаш ишларини амалга ошириш бўйича тадқиқотлар бир қатор олимлар, жумладан L.Valzelli, B.Winblad, R.Wurtman, W.Muller, C.Mondadori, T.Alebich-Kolbah, O.Benesova, O.Brandao, P.Brown, M.Steiger, P.Thompson, F.Gualtlen, C.Hawkins, W.Huber, P.Nietsch, J.Orgogozo, T.Schubert, T.Waegemans, J.Kessler, M.Koskiniemi, А.С.Аведисова, Ю.А.Александровский, С.С.Бойко, А.В.Вальдман, О.А.Громова, Г.В.Ковалев, И.С.Комиссаров, Л.А.Чайка, Л.И.Белостоцкая, О.И.Гомон, Ж.И.Аладышева, А.Л.Младенцев кабиларнинг илмий изланишларини эътироф этиш мумкин.

Ушбу диссертация иши пираретам ва цитиколин асосидаги ноотроп таъсирга эга оригинал комбинирланган инфузион дори воситаларини сифатини баҳолашда физик-кимёвий таҳлил қилишнинг юқори сезгир, унификацияланган усуллари ишлаб чиқиш, шунингдек уларни валидация қилган ҳолда тавсия этилган аналитик усулларнинг мувофиқлигини тасдиқлаш бўйича биринчи илмий тадқиқот ҳисобланади.

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

Тадқиқотнинг мақсади. Пираретам ва цитиколин асосидаги оригинал комбинирланган ноотроп таъсирли дори препаратларини сифатини назорат қилиш услубларини ишлаб чиқиш, стандартлаш, валидациялаш ҳамда меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

пираретам ва цитиколин асосидаги ноотроп таъсирга эга оригинал комбинирланган дори воситаларини яратиш ва тиббиёт амалиётида қўллаш истиқболларини илмий асослаш;

«Ноотротем», «Глицетам», «Бралекорд» комбинирланган инфузион препаратларининг таҳлили учун оптик (ФЭК, СФ, АЭС, ААС) ва хроматографик (ЮССХ, ЮҚХ) усуллари асосида замонавий ишончли услубларни ишлаб чиқиш;

«Ноотротем», «Глицетам», «Бралекорд» комбинирланган инфузион препаратларининг сифат ва миқдорий кўрсаткичларини аниқлаш;

«Ноотротем», «Глицетам», «Бралекорд» комбинирланган инфузион препаратлари таркибидаги ёт моддаларни аниқлашнинг махсус ЮҚХ ва ЮССХ усуллари ишлаб чиқиш;

«Ноотротем», «Глицетам», «Бралекорд» комбинирланган инфузион препаратларининг миқдор таҳлилидаги ЮССХ услубини валидация қилиш;

«Ноотротем», «Глицетам», «Бралекорд» комбинирланган инфузион препаратларининг яроқлилик муддатларини белгилаш;

«Ноотротем», «Глицетам», «Бралекорд» комбинирланган инфузион препаратларини тиббиёт амалиётида қўллаш ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун корхона фармакопея мақолаларини ишлаб чиқиш ҳамда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» давлат муассасасига тақдим этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида пирацетам ва цитиколин асосида комбинирланган ноотроп таъсирга эга бўлган «Ноотротем», «Глицетам» ва «Бралекорд» инфузион дори воситалари олинган.

Тадқиқотнинг предмети ноотроп таъсирли инфузион дори воситаларидаги фаол моддаларнинг кимёвий тузилишини ҳисобга олган ҳолда сифат ва миқдорий таҳлил усуллари ишлаб чиқиш, стандартлаш, яроқлилик муддатларини белгилаш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни олиб бориш жараёнида давлат фармакопеясига киритилган кимёвий (титриметрик), физик-кимёвий таҳлил усуллари: криоскопик, хроматографик (ЮҚХ, ЮССХ), оптик (ФЭК, СФ, АЭС, ААС), электрокимёвий (потенциометрик) усуллардан фойдаланилган. Ишлаб чиқилган услубларнинг мукамаллигини тасдиқлаш учун ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology тавсиялари асосида таҳлил жараёнлари валидация қилинган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор пирацетам ва цитиколин асосидаги ноотроп таъсирга эга оригинал комбинирланган дори воситалари таркибидаги таъсир этувчи моддаларнинг чинлиги ҳамда миқдорий таҳлиллари учун фотоэлектроколориметрия, спектрофотометрия, атом эмиссион спектрофотометрия, атом абсорбцион спектрофотометрия, юқори самарали суюқлик хроматографияси ва юпқа қатлам хроматографияси усуллари ишлаб чиқилган;

ноотроп таъсирга эга инфузион препаратлар таркибидаги ёт моддалар миқдорини аниқлаш учун хроматографик (ЮССХ ва ЮҚХ) усуллар ишлаб чиқилган;

«Ноотротем», «Глицетам», «Бралекорд» комбинирланган инфузион

препаратлари учун ЎзР Давлат фармакопеяси талабларига мувофиқ равишда сифат ва миқдор кўрсаткичларининг меъёрлари белгиланган;

ноотроп таъсирга эга препаратларининг миқдорий таҳлили учун қўлланилган ЮССХ услубларининг яроқлилиги ўзига хослик, чизиклилиқ, тўғрилиқ ва прецизионлик каби валидацион кўрсаткичлар бўйича исботланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

«Ноотротем» препарати таркибидаги пирацетам ва этилметилгидроксипиридин сукцинат фаол фармацевтик субстанциялари учун бир вақтнинг ўзида ёт ва фаол моддалар миқдорини аниқлаш имконини берувчи ЮССХ услуги ишлаб чиқилган.

«Ноотротем», «Глицетам», «Бралекорд» комбинирланган инфузион препаратларини сақланиш шароитлари ва яроқлилиқ муддатлари белгиланган;

пирацетам ва цитиколин асосидаги ноотроп таъсирга эга оригинал комбинирланган дори препаратларини тиббиётда қўллаш ва ишлаб чиқаришга жорий қилиш бўйича меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиқ даражаси замонавий математик статистик таҳлил усуллар, физик-кимёвий, фармакологик – клиник олди ва клиник текширувлар асосида тасдиқланди. Тадқиқот натижалари саноат ишлаб чиқариш жараёнида ҳамда аккредитацияланган назорат-таҳлил лабораторияларида синовдан ўтганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти пирацетам ва цитиколин асосидаги комбинирланган инфузион препаратларни ишлаб чиқаришда уларнинг сифатини баҳолаш тизимини такомиллаштириш, тиббиёт амалиётида қўлланилганда препаратларнинг сифати бўйича хавфсизликка оид хатарларнинг олдини олиш ҳамда ушбу таркибли дори воситаларининг дунё фармацевтика бозорида ишончлилиги бўйича рақобатбардошлилиги таъминланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «Temur Med Farm» МЧЖ билан ҳамкорликда «Ноотротем», «Глицетам» ва «Бралекорд» комбинирланган инфузион препаратларининг меъёрий ҳужжатлари ишлаб чиқилганлиги ва ЎзР ССВ «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланиб, маҳаллий корхонада ишлаб чиқарилаётган ноотроп таъсирга эга дори воситалари ассортиментини кенгайтишига хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Пирацетам ва цитиколин асосидаги ноотроп таъсирли комбинирланган препаратларни стандартлаш ва сифатини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Ноотротем» инфузион эритмаси учун корхона фармакопея мақоласи (ФСП 42 Уз-22796287-3901-2020) ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланган ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (DV/M 03069/04/20-сонли гувоҳнома). Натижада, ноотроп таъсирга эга оригинал дори воситалар

ассортиментини кенгайтириш имконини берган;

«Глицетам» инфузион эритмаси учун корхона фармакопея мақоласи (ФСП 42 Уз-22796287-4498-2021) ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланган ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (DV/M 03748/03/21-сонли гувоҳнома). Натижада, пирацетам ва глицин асосидаги комбинирланган дори воситасини маҳаллий фармацевтика корхонасида ишлаб чиқариш имконини берган;

«Бралекард» инфузион эритмаси учун корхона фармакопея мақоласи (ФСП 42 Уз-22796287-4500-2021) ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланган ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (DV/M 03746/03/21-сонли гувоҳнома). Натижада, ушбу меъёрий ҳужжатнинг тасдиқланиши ноотроп ва метаболлик таъсирга эга комбинирланган инфузион препаратларнинг номенклатурасини кенгайтириш имконини берган;

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 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 9 та мақола, жумладан 7 та республика ва 2 та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертациянинг таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 114 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг **«Замонавий тиббиётда комбинирланган ноотроп дори воситаларининг қўлланилиш истикболлари. Сифатни баҳолаш услублари ва стандартлашнинг аҳамияти»** номли биринчи бобида, адабиётларга асосланган ҳолда ноотроп таъсирга эга бўлган пирацетам ва цитиколин дори моддаларининг тиббиётда қўлланилиши бўйича батафсил маълумотлар келтирилган. Шунингдек ушбу пирацетам ва цитиколин асосида комбинирланган яъни мажмуавий таъсирга эга бўлган «Ноотротем»,

«Бралекорд» ва «Глицетам» инфузион эритма шаклидаги янги оригинал таркибга эга бўлган дори воситалари, уларнинг фармакологик хусусиятлари ва муҳим устувор томонлари тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот объектлари ва материаллари**» номли иккинчи боби илмий тадқиқотда қўлланилган ҳом ашёлар ва материаллар, тадқиқот объектлари, таҳлил усуллари, шунингдек, илмий изланишлар олиб борилган асбоб-ускуналар ва уларнинг техник хусусиятлари тўғрисидаги маълумотларни ўз ичига олган.

Диссертациянинг учинчи боби «**«Ноотротем» комбинирланган инфузион препаратни стандартлаш ва сифатини назорат қилиш**»га бағишланган. Ушбу бобда «Ноотротем» инфузион эритмасининг сифатини баҳолашда фойдаланилган усул ва услублар, олинган натижалар, таҳлил усуллариининг тўғри танланганлигини тасдиқловчи валидацион ҳисоботлар - жадваллар ва статистик таҳлиллар асосида батафсил ёритиб берилган. Шунингдек мазкур бобда «Ноотротем» инфузион эритмасининг турғунлиги ва яроқлилиқ муддатлари тўғрисида олиб борилган изланишлар ва уларнинг натижалари келтирилган.

«Ноотротем» препаратининг сифат кўрсаткичларини баҳолаш замонавий миллий ва хорижий фармакопояларнинг талабларига мувофиқ, сифат кўрсаткичлари бўйича амалга оширилди яъни, таърифи, чинлиги, тиниқлиги, ранги, рН қиймати, эритманинг тўлдирилиш ҳажми, механик қўшимчалар, ёт моддалар, олтингугурт диоксида қолдиғи, осмоляллик, микдорий таҳлил.

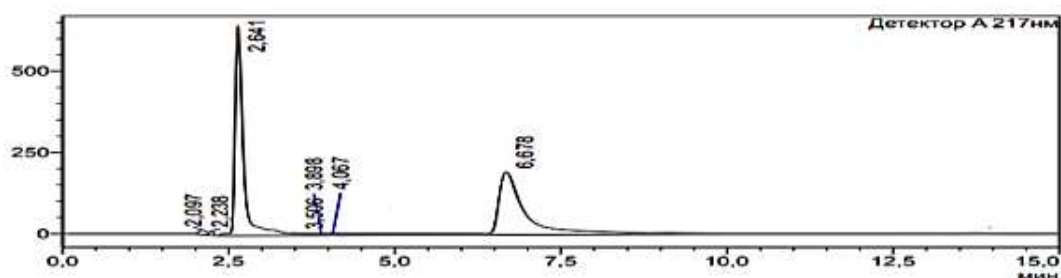
Препаратнинг таркибий қисмларини идентификация қилиш, масалан: пирацетам, метабисулфит иони, ацетат иони, натрий иони, хлоридлар кимёвий сифат реакциялари ва ЮССХ усули ёрдамида амалга оширилди, шунингдек, идентификация қилиш билан бирга фаол моддалар ҳисобланган пирацетам ва этилметилгидроксипиридин сукцинат (ЭМГПС) ларнинг бир вақтнинг ўзида микдорий таҳлилларини ва уларга хос бўлган ёт моддалар аралашмаларининг ҳам микдорий таҳлилларини аниқлаш имконини берувчи ЮССХ услуби ишлаб чиқилди.

20 мкл дан препаратнинг текширилувчи эритмаси ва стандарт эритма навбатма-навбат суюқлик хроматографида ультрабинафша нурланиш детектори асосида хроматография қилинди ва ҳар бир эритма учун камида 3 тадан хроматограммалар олинди. Хроматография шароити қуйидагича: колонка: 0,25 мм × 4,6 мм, октадецилсилил эндэкепирланган силикагель билан тўлдирилган, заррачалар ўлчами 5 мкм; ҳаракатланувчи фаза: ацетонитрил ва рН кўрсаткичи 10% ли фосфат кислотаси билан 6,0 га келтирилган 1,0 г/л концентрацияли калий гидрофосфат эритмаси (10:90); детекторлаш тўлқин узунлиги: 217 нм; оқим тезлиги: 0,5 мл/мин; колонканинг ҳарорати - хона ҳарорати.

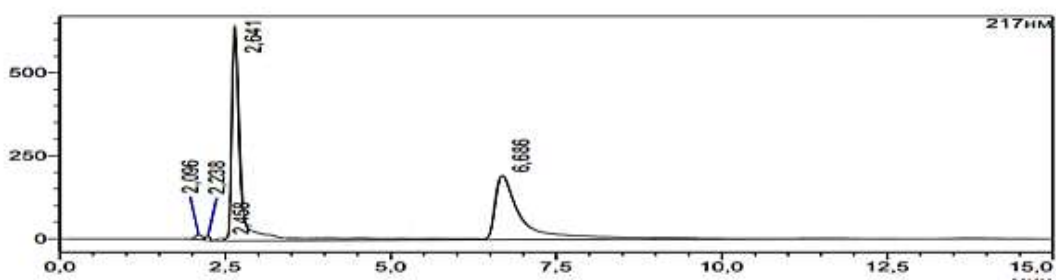
Синалаётган препаратнинг 1 мл эритмасида $C_6H_{10}N_2O_2$ (пирацетам) нинг микдори 9 мг дан 11 мг гача ва $C_8H_{11}NO \times C_4H_6O_4$ (ЭМГПС) нинг микдори 2,25 мг/мл дан 2,75 мг/мл гача бўлиши керак.

1-ва 2- расмларда келтирилган хроматограммаларда танланган хроматографик шароитда стандарт эритма чўққилари ва «Ноотротем»

препарати текширилувчи эритма чўққиларининг ушланиш вақтлари бир хил эканлиги эътироф этилган, шунингдек ёт моддаларнинг ҳам чўққилари аниқланган. Бунда алоҳида (индивидуал) ёт моддаларнинг миқдори 0,5% дан ошмаслиги керак. Умумий ёт моддалар миқдори эса 1,5% дан ошмаслиги керак.



1-расм. «Ноотротем» препаратининг эритмаси хроматограммаси



2-расм. Пирацетам ва ЭМГПС СН эритмасининг хроматограммаси

Ишлаб чиқилган ЮССХ усули орқали «Ноотротем» препаратининг чинлик таҳлиллари, фаол моддаларнинг миқдорий таҳлиллари ва ёт моддаларнинг миқдорларини бир вақтнинг ўзида аниқланиши танланган хроматографик шароитнинг оптималлигини кўрсатади. Натижалар 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

«Ноотротем» инфузион эритмасининг миқдорий таҳлиллари натижалари

Серия рақами	Пирацетам (9-11мг/мл)		ЭМГПС (2,25-2,75 мг/мл)		NaCl (8,1-9,9 мг/мл)	Na ⁺ (3,12-4,22 мг/мл)
	ЮССХ	Титрлаш	ЮССХ	Титрлаш	Титрлаш	АЭС
0010821	9,8	9,9	2,55	2,62	9,1	3,52
0020821	10,2	10,1	2,61	2,70	9,0	3,64
0030821	10,5	10,2	2,72	2,72	9,0	4,12
0040821	10,3	10,4	2,48	2,52	9,2	3,25
0050821	10,4	10,8	2,58	2,48	9,3	3,86
Ўртача қиймат	10,2	10,3	2,58	2,61	9,12	3,68

«Ноотротем» препаратининг миқдорий таҳлили учун ЮССХ усулининг валидацияси ICH Q2A ва етакчи фармакопеларнинг замонавий тавсияларига мувофиқ амалга оширилди. Валидация таҳлили қуйидаги асосий мезонлар билан амалга оширилди: ўзига хослик, чизиклилик, тўғрилиқ, прецизионлик.

Тадқиқот давомида «Ноотротем» препаратининг турғунлиги ҳам ўрганилди. Инфузион эритма турғунлигини аниқлаш тадқиқотлари икки хил

усулда амалга оширилди: И-42-2-82 йўриқномаси асосида тезлаштирилган эскиртириш усули ва табиий сақлаш усуллари. Тадқиқотлар натижасида препаратнинг яроқлилик муддати 2 йил деб тасдиқланди.

Шундай қилиб, фармакопоя талабларига, шунингдек дори воситаларининг хавфсизлиги тўғрисидаги умумий техник регламентга мувофиқ (Ўзбекистон Республикаси ВМнинг 27.10.2016 йилдаги 365-сонли қарори) «Ноотротем» комбинирланган инфузион препаратининг мажбурий сифат кўрсаткичлари меъёрлари тасдиқланди. Натижалар 2-жадвалда келтирилган.

Таблица 2

«Ноотротем» инфузия учун эритмасининг спецификацияси

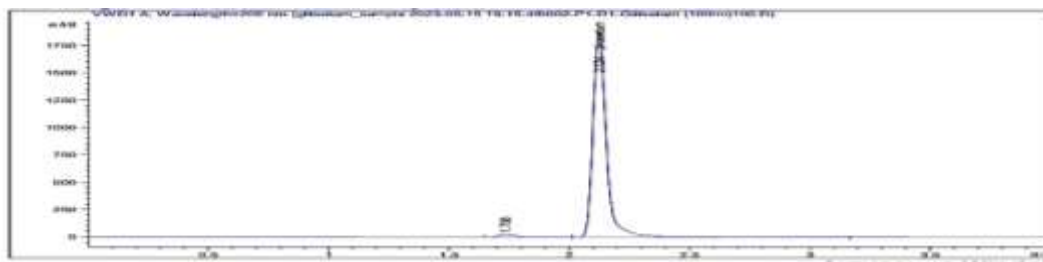
Кўрсаткичлар	Меъёрлар	Усуллар
Таъриф	Тиниқ, рангсиз ёки бироз сарғиш эритма	Визуал
Чинлик Пирацетам	Ҳиди ва нам қизил лакмус қоғозининг кўк ранга бўйлиши билан аниқланади	Кимёвий
Пирацетам ЭМГПС	Хроматограммада препарат эритмасининг ушланиш вақти СН ЭМГПС ва пирацетам эритмаларининг ушланиш вақтига мос келиши керак.	ЮССХ, ЎЗР ДФ, 2.2.29
Ацетатлар	Ацетатларга мос Б реакция	ЎЗР ДФ, 2.3.1
Метабисульфитнинг ионлари	Калий перманганат эритмаси рангсиз бўлиши керак (30 дақиқа ичида)	Кимёвий реакция
Натрий ионлари	Натрийга хос сифат реакция	ЎЗР ДФ, 2.3.1
Хлоридлар	Оқ қуйқасимон чўкма ҳосил бўлиши керак	ЎЗР ДФ, 2.3.1
Тиниқлилик	Препарат тиниқ бўлиши керак	ЎЗР ДФ, 2.2.1
Ранги	Препаратнинг ранги ВУ ₇ эталон эритмаси рангидан интенсив бўлмаслиги керак	Евр.Ф., Бр.Ф., АҚШ Ф. ЎЗР ДФ 2.2.2
рН	4,0-5,5	ЎЗР ДФ, 2.2.3., потенциометрик
Қадоқнинг тўлдирилиш ҳажми	Эритманинг ҳажми ёрликда кўрсатилган номинал ҳажмдан кам бўлмаслиги керак, максимал ҳажми 51 мл, 102 мл ва 204 мл бўлиши керак.	ЎЗР ДФ, 2.9.17
Механик заррачалар 1. Кўринадиган заррачалар	Кўринадиган заррачалар бўлмаслиги керак	ЎЗР ДФ 2.9.20., Евр.Ф. 2.9.20, ОФС 42 Уз-0006-3341-2023
2. Кўринмайдиган заррачалар	50 мл ва 100 мл флаконларда ≥ 25 микронли заррачалар флаконда 600 донадан кўп бўлмаслиги керак; ≥ 10 микронли заррачалар флаконда 6000 донадан кўп бўлмаслиги керак.	ЎЗР ДФ 2.9.19., Евр.Ф. 2.9.19, ОФС 42 Уз-0005-3340-2023
Ёт моддалар - Алоҳида (индивидуал) ёт модда - Ёт моддалар йиғиндиси	0,5 % дан кўп бўлмаслиги керак 1,5% дан кўп бўлмаслиги керак	ЮССХ, ЎЗР ДФ 2.2.29
Олтингугурт диоксиди қолдиғи	0,4 мг/мл дан кўп бўлмаслиги керак	Титриметрик
Осмоляллик	361-447 мОсмоль/кг	ЎЗР ДФ 2.2.35, Криоскопик
Микдорий таҳлил: - Пирацетам - ЭМГПС - Натрий хлорид - Натрий иони	9,0-11,0 мг/мл 2,25-2,75 мг/мл 8,1-9,9 мг/мл 3,12-4,22 мг/мл	ЮССХ, ЎЗР ДФ 2.2.29, титрлаш ЮССХ, ЎЗР ДФ 2.2.29, титрлаш Титрлаш Титрлаш Оловли фотометрия, ЎЗР ДФ, 2.2.22.

Диссертациянинг ««Глицетам» комбинирланган инфузион препаратни стандартлаш ва сифатини назорат қилиш» номли тўртинчи бобида мазкур дори воситасининг сифатини баҳолаш ва стандартлашга оид барча изланишларни ўз ичига олган. Эритманинг сифатини баҳолаш қуйидаги кўрсаткичлар асосида олиб борилган: препаратнинг таърифи, чинлиги, тиниқлиги, ранги, рН қиймати, ёт моддалар, осмоляллик, эритманинг тўлдирилиш ҳажми, механик заррачалар сони, микдорий таҳлили.

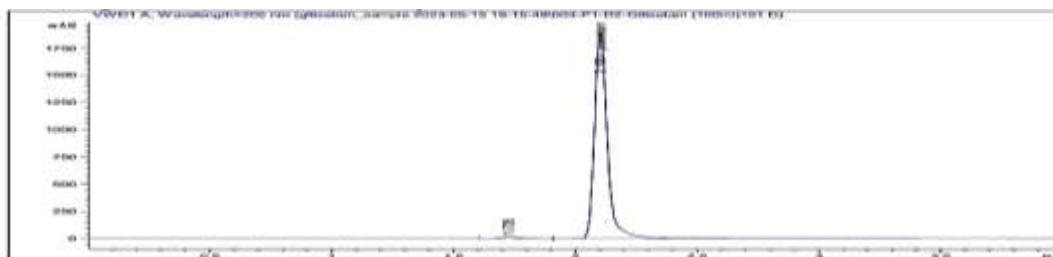
«Глицетам» препарати таркибий қисмлари бўлган пирацетам, глицин, ацетат иони, натрий иони, ва хлорид ионларининг чинлик таҳлиллари ЎЗР ДФ га мувофиқ кимёвий усулларда сифат реакцияларини ўтказиш орқали амалга оширилди. Шунингдек, препаратнинг фаол моддалари учун хроматографик таҳлиллар ҳам олиб борилди.

«Нингидрин билан аниқланадиган моддалар» сифат кўрсаткичи синалаётган препарат таркибида фаол компонент глицинга хос бўлган ёт моддаларни аниқлашга хизмат қилади ва бунинг учун ЮҚХ усули қўлланилган. Синалаётган эритма сифатида препаратнинг суюлтирилмаган эритмаси ишлатилади (а). 1,0 мл синалаётган эритма (а) сув билан 10,0 мл ҳажмга келтирилади - синалаётган эритма (б). Таққослаш эритма (а) - 10 мг глицин СН (стандарт намуна) сувда эритилади ва бир хил эритувчи билан 10,0 мл ҳажмга келтирилади. Таққослаш эритма (б) - 1,0 мл синалаётган эритма (а) сув билан 200,0 мл ҳажмга келтирилади. Таққослаш эритма (с). 10 мг глицин СН ва 10 мг аланин СН сувда эритилди ва бир хил эритувчи билан 25 мл ҳажмга келтирилади. Хроматография учун целлюлозали ЮҚХ пластинкаси ишлатилган. Кўзгалувчан фаза: муз сирка кислотаси-суб-бутанол (25:25:50). Юборилувчи намуна ҳажми: 5 мкл. Кўзгалувчан фазанинг фронти: пластинка баландлигининг камида 2/3 қисмига тенг. Қуритиш: 90°C ҳароратда 30 дақиқа давомида. Бўялиш: пластинкага нингидрин эритмаси пуркалади ва 15 дақиқа давомида 100°C ҳароратда қуритилади. Хроматографик тизимнинг яроқлилиги: таққослаш эритма (с) хроматограммасида иккита тўлиқ ажралган доғлар топилса, хроматографик тизим мос деб ҳисобланади. Ҳар қандай доғ, асосийсидан ташқари, стандарт эритманинг хроматограммасидаги доғдан (0,5% дан кўп бўлмаган) интенсивроқ бўлмаслиги керак.

«Глицетам» инфузион эритмаси таркибидаги пирацетамга хос бўлган ёт моддалар аралашмаси ва пирацетамнинг микдорий таҳлили ЮССХ усули ёрдамида амалга оширилди. Препарат эритмасининг хроматограммасида ёт модда чўққисининг майдони, асосийсидан ташқари, таққословчи эритма (б) хроматограммасида (0,2%) асосий чўққининг майдонидан ошмаслиги керак; барча ёт моддалар чўққилари майдонларининг йиғиндиси мос таққослаш эритмаси (б) (0,5%) хроматограммасида асосий чўққиларнинг майдонидан ошмаслиги керак. 3- ва 4-расмларда пирацетам ва унга хос ёт моддаларнинг хроматограммалари келтирилган.



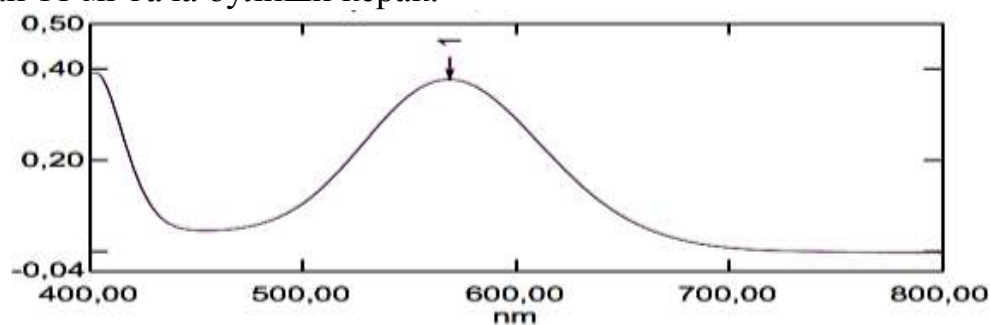
3-расм. «Глицетам» препарати эритмасининг хроматограммаси



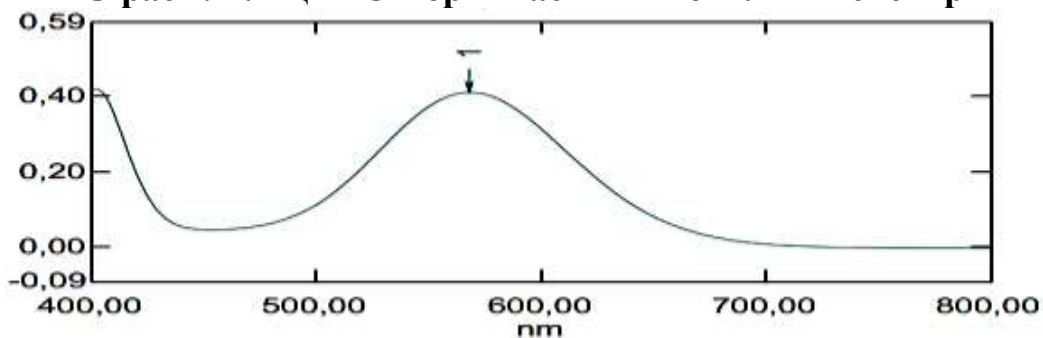
4-расм. Пирацетам СН эритмасининг хроматограммаси

Глициннинг миқдорий таҳлили спектрнинг кўринадиган соҳасида спектрофотометрик усул билан аниқланди. Бу усул нингидрин эритмаси билан глицин аминокислотасининг комплексланиш рангли реакциясига асосланган. Яъни спектрнинг кўринадиган соҳасида 568 ± 2 нм да ютилиш максимуми кузатилди (5,6-расмлар). Синалаётган эритманинг оптик зичлиги спектрофотометрда 568 нм тўлқин узунлигида қатлам қалинлиги 10 мм бўлган кюветада, таққослаш эритма сифатида плацебо эритмаси ёрдамида ўлчанади. Параллел равишда, худди шу шароитда, глицин СН эритмасининг оптик зичлиги ўлчанади.

1 мл синалаётган препарат эритмасида $C_2H_5NO_2$ (глицин) нинг миқдори 9,0 мг дан 11 мг гача бўлиши керак.



5-расм. Глицин СН эритмасининг ютилиши спектри



6-расм. «Глицетам» препарати эритмасининг ютилиши спектри

Миқдорий таҳлил натижалари 3-жадвалда келтирилган.

«Глицетам» инфузион эритмасининг миқдорий таҳлили натижалари

Серия рақамлари	Пирацетам (18-22 мг/мл)		Глицин (9,0-11,0 мг/мл)	NaCl (6,75-8,25 мг/мл)
	ЮССХ	Титрлаш	СФ	Титрлаш
0010321	20,8	19,9	10,4	7,55
0020321	20,2	20,1	10,5	7,45
0030321	21,1	20,4	10,1	7,60
0040321	20,5	21,2	10,2	7,85
0050321	20,7	20,2	10,5	7,80
Ўртача қиймат	20,6	20,4	10,3	7,65

Тадқиқотлар ва изланишлар натижалари асосида «Глицетам» инфузион эритмаси учун спецификация тузилди (4-жадвал).

«Глицетам» инфузион эритмасининг спецификацияси

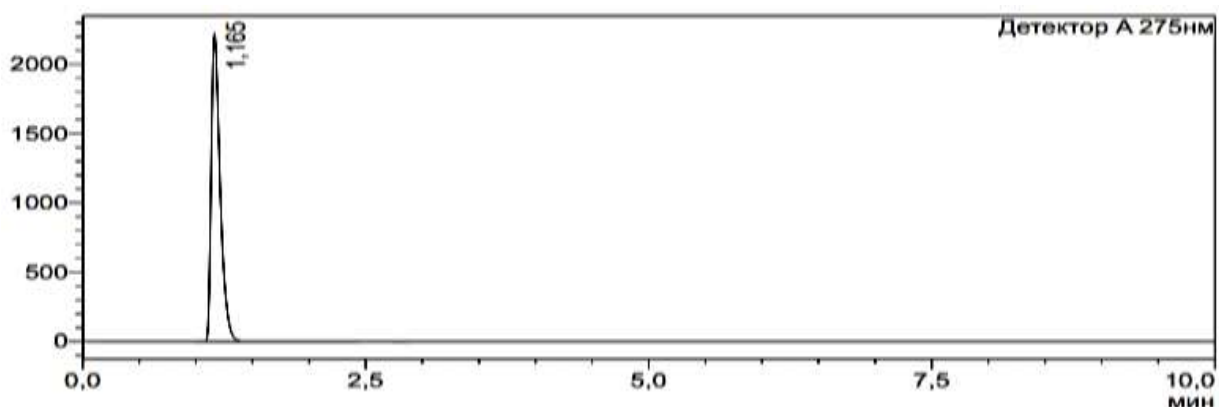
Кўрсаткичлар	Меъёрлар	Усуллар
Таъриф	Тиник, рангсиз ёки бироз сарғиш эритма	Визуал, ДФ XI
Чинлик - Пирацетам	Аммиак ажралиб чиқади, уни ҳиди ва нам қизил лакмус қоғозининг кўк рангга бўялиши билан аниқланади. Ёт моддаларни аниқлашдан олинган синов эритмасининг хроматограммасида препаратнинг асосий чўққисини ушланиш вақти пирацетам СН эритмаси чўққисининг ушланиш вақтига тўғри келиши керак.	Химёвий реакция ЮССХ, ЎЗР ДФ 2.9.29.
- Глицин	- Глициннинг сифат реакциялари	Бр.Ф., ЎЗР ДФ, 2.3.1.
- Ацетатлар	- 1 М натрий гидроксид эритмаси билан нейтралланган 2 мл препарат ацетатларга хос Б реакцияни беради.	ЎЗР ДФ, 2.3.1.
- натрий иони	- 5,0 мл препарат, 1 мл гача буғлатилгач, натрийга хос реакция беради.	ЎЗР ДФ 2.3.1.
- хлор ионлари	- Препаратга кумуш нитрат қўшилганда куйқасимон чўкма ҳосил бўлиши керак	ЎЗР ДФ 2.3.1.
Тиниқлилик	Препарат тиник бўлиши керак	Визуал, ЎЗР ДФ, 2.2.1.
Ранги	Препаратнинг ранги ВУ ₇ эталон эритмаси рангидан интенсив бўлмаслиги керак	Визуал, Бр.Ф., Евр.Ф., ЎЗР ДФ 2.2.2.
pH	4,5-6,5	Потенциометрик, ЎЗР ДФ, 2.2.3.
Қадоқнинг тўлдирилиш ҳажми	Эритманинг ҳажми ёрликда кўрсатилган номинал ҳажмдан кам бўлмаслиги керак, максимал ҳажми 51 мл, 102 мл ва 204 мл бўлиши керак.	ЎЗР ДФ, 2.9.17
Ёт моддалар - алоҳида ёт модда - ёт моддалар йиғиндиси	- 0,2 % дан кўп бўлмаслиги керак - 0,5% дан кўп бўлмаслиги керак	ЮССХ, ЎЗР ДФ 2.2.29
Нингидрин билан аниқланадиган моддалар	Ҳар қандай доғ, асосийсидан ташқари, стандарт эритманинг хроматограммасидаги доғдан (0,5% дан кўп бўлмаган) интенсивроқ бўлмаслиги керак.	ЮҚХ
Осмоляллик	455 мОсМ - 546 мОсМоль/л	Криоскопик, ЎЗР ДФ 2.2.35.
Механик заррачалар 1. Кўринадиган заррачалар 2. Кўринмайдиган заррачалар	Кўринадиган заррачалар бўлмаслиги керак Битта флаконда ≥ 25 микронли заррачалар сони 600 дан кўп бўлмаслиги керак; ≥ 10 микронли заррачалар сони 6000 дан кўп бўлмаслиги керак	ЎЗР ДФ 2.9.20., Евр.Ф. 2.9.20, ОФС 42 УЗ-0006 -3341–2023 ЎЗР ДФ 2.9.19., Евр.Ф. 2.9.19, ОФС 42 УЗ-0005 -3340-2023

Микдорий таҳлил: -Пирацетам -Глицин -Натрий хлорид	18 мг/мл - 22 мг/мл 9,0 мг/мл - 11 мг/мл 6,75 г/мл - 8,25 мг/мл	ЮССХ, ЎЗР ДФ 2.2.29., Титрлаш СФ (кўринадиган соҳа) Титрлаш
---	---	--

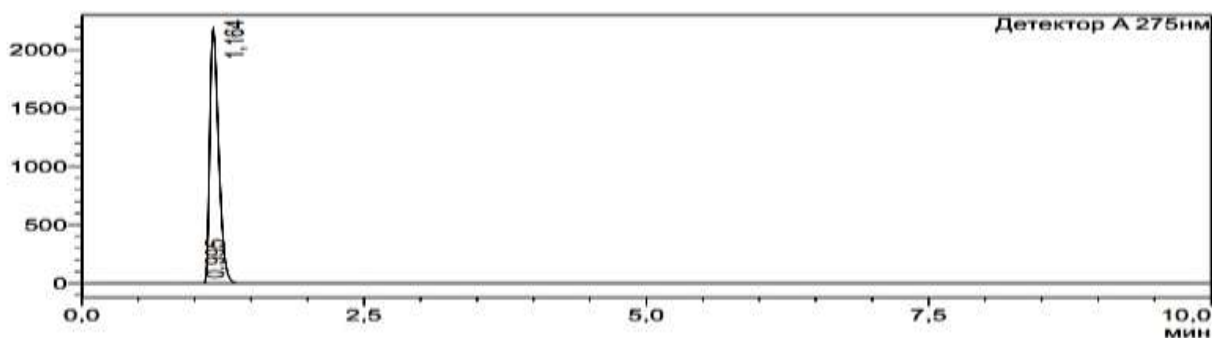
«Глицетам» препарати таркибидаги пирацетам моддасининг микдорий таҳлили учун танланган ЮССХ усулининг мувофиқлигини баҳолаш учун валидация таҳлиллари ўтказилди. Валидация таҳлиллари ўзига хослиги, чизиқлилиги, тўғрилиги, прецизионлик мезонлари асосида олиб борилди. Шунингдек, препаратнинг турғунлиги ҳам ўрганилди. Тадқиқотлар натижасида «Глицетам» инфузион эритмасининг яроқлилиқ муддати 2 йил деб белгиланди.

Диссертациянинг ««Бралекард» комбинирланган инфузион препаратини стандартлаш ва сифатини назорат қилиш» деб номланган бешинчи бобида «Бралекард» инфузион эритмасининг сифатини баҳолаш, стандартлаш, олинган натижаларни мувофиқлиги бўйича қилинган валидацион таҳлиллар натижалари, шунингдек дори воситасининг сақлаш давомида турғунлиги ва яроқлилиқ муддатини тасдиқловчи изланишлар тўғрисида маълумотлар келтирилган. Эритманинг сифатини баҳолаш қуйидаги кўрсаткичлар асосида олиб борилган: препаратнинг таърифи, чинлиги, тиниқлиги, ранги, рН қиймати, ёт моддалар, осмоляллик, эритманинг тўлдирилиш ҳажми, механик заррачалар сони, фаол моддаларнинг препаратдаги сақланиш миқдори.

«Бралекард» инфузион эритмаси таркибидаги цитиколин натрийга хос бўлган ёт моддалар ЮССХ усули ёрдамида аниқланди. Аниқлаш тартиби ва шарт шароитлари қуйидагича: колонка, ўлчами 30смх4,0мм, октадецилсилан билан тўлдирилган, керамик микрозаррача ёки ғовакли силикагел билан кимёвий боғланган диаметри 10 мкм, оқим тезлиги 1,5 мл/дақ, детектор 275 нм, юбориш ҳажми 20 мкл, мобил фаза сифатида фосфатли буфер эритма (тенг ҳажмда 0,1 мол/л калий дигидроген фосфат ва тетрабутиламмоний фосфат аралаштирилади, рН қиймати 0,01 мол/л тетрабутиламмоний гидроксид ва фосфат кислотаси билан 4,5 гача етказилади), метанол (90:10). Олинган хроматограммалар 7,8-расмларда келтирилган.



7-расм. Цитиколин натрий СН эритмасининг хроматограммаси



8-расм. «Бралекорд» препарати эритмасининг хроматограммаси

Нингидрин билан аниқланадиган моддалар таҳлиллари ЮҚХ усули орқали амалга оширилди (белгиланган меъёр 0,5 %). Левокарнитинга хос бўлган ёт моддалар аралашмаси ЮССХ усулида аниқланди.

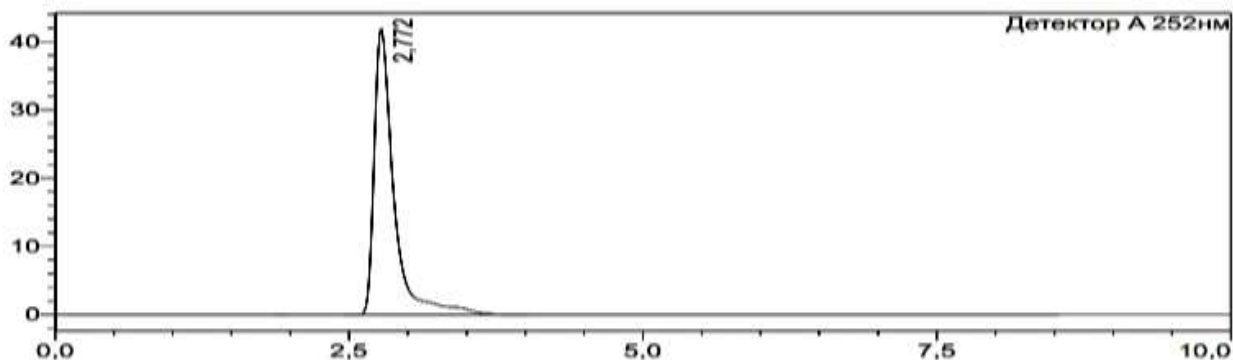
«Бралекорд» препарати таркибидаги цитиколин натрий моддасининг миқдорий таҳлили учта усулда олиб борилди: ЮССХ, СФ ва АЭС (натрий метали бўйича).

1-усул. ЮССХ усули.

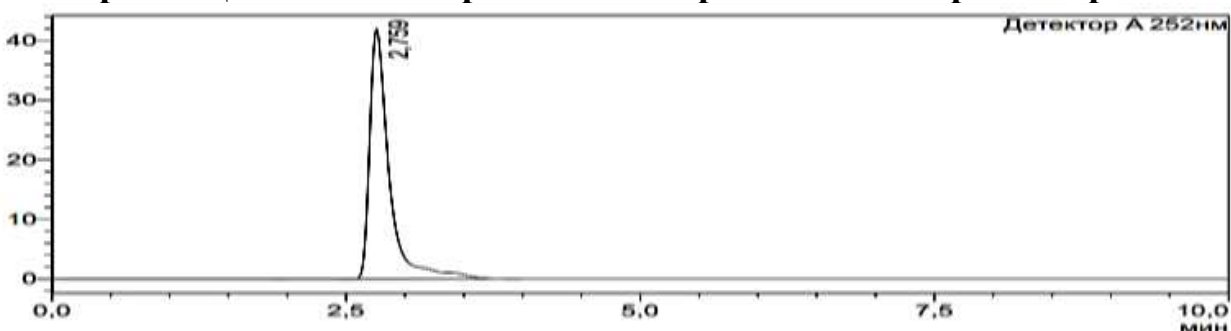
Колонка: Hypersil BDSC18 (250ммх4,6мм, заррача ўлчами 5 мкм).

Хроматография шароит: Кўзгалувчан фаза - 10мМ тетрабутил аммоний гидросульфат билан 15 мМ фосфатли буфер, оқим тезлиги -1,5 мл/дақ, Инъекция ҳажми:10 мкл, колонка ҳарорати - 40⁰С, Тўлқин узунлиги- 252 нм га тенг.

Бундай шароитда хроматографиялаш 7 дақиқа давом этади. Цитиколин натрийнинг ушланиш вақти эса 2,7 дақиқани ташкил этди. Хроматография натижалари 9,10-расмларда келтирилган.

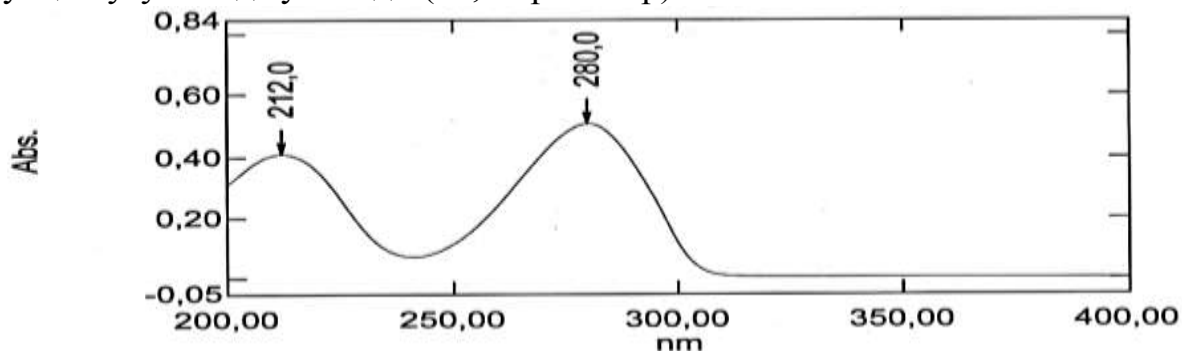


9-расм. Цитиколин натрийнинг СН эритмасининг хроматограммаси

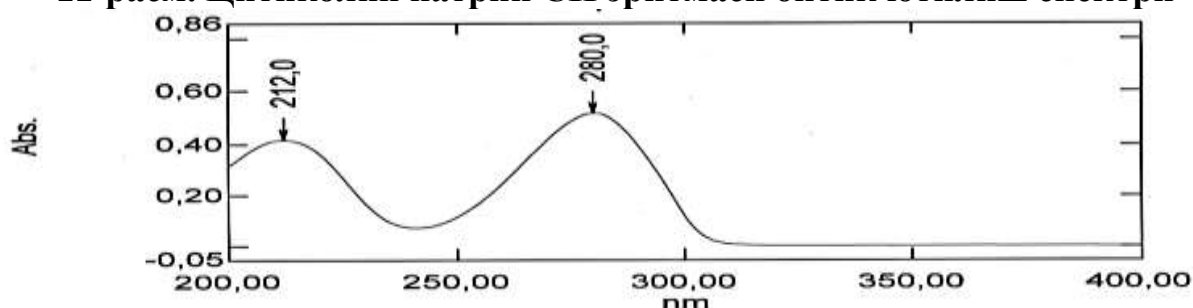


10-расм. «Бралекорд» препарати эритмасининг хроматограммаси

2-усул. СФ усули. Олинган эритманинг оптик зичлиги спектрофотометрда максимал нур ютилиш 280 нм тўлқин узунлигида қатлам қалинлиги 10 мм бўлган кюветада, қиёсий эритма сифатида хлорид кислотанинг 0,01 моль/л эритмасидан фойдаланиб олиб борилди. Бунга параллел равишда цитиколин натрийнинг ишчи стандарт намунаси эритмасининг оптик зичлиги бир хил тўлқин узунлигида ўлчанди (11,12-расмлар).



11-расм. Цитиколин натрий СН эритмаси оптик ютилиш спектри



12-расм. «Бралекард» препарати текширилувчи эритмасидаги цитиколин натрийнинг оптик ютилиш спектри

Na⁺ ионлари алангали эмиссия спектрофотометрия усули ёрдамида аниқланди. Аргинин гидрохлорид ва левокарнитинларнинг миқдорий таҳлиллари титрлаш усули ёрдамида амалга оширилган. Таҳлил натижалари 5-жадвалда келтирилган.

5-жадвал

«Бралекард» инфузион эритмасининг миқдорий таҳлили натижалари

Серия рақамлари	Цитиколин натрий (9,40мг/мл-11,50 мг/мл)			Аргинин гидрохлорид (37,8-46,2 мг/мл)	Левонарнитин (18-22 мг/мл)
	ЮССХ	СФ	АЭС	Титрлаш	Титрлаш
0010421	10,68	10,65	10,74	42,5	20
0020421	10,95	10,89	10,96	40,8	21
0030421	10,69	10,73	10,84	41,4	20
0040421	10,52	10,58	10,55	42,4	19
0050421	11,15	11,21	11,12	40,6	20
Ўртача қиймат	10,80	10,81	10,84	41,5	20

Фармакопея талабларига, шунингдек дори воситаларининг хавфсизлиги тўғрисидаги умумий техник Регламентга мувофиқ «Бралекард» комбинирланган инфузион препаратининг мажбурий сифат кўрсаткичлари меъёрлари тасдиқланди. Натижалар 6-жадвалда келтирилган.

«Бралекард» инфузион эритмасининг спецификацияси

Кўрсаткичлар	Меъёрлар	Усуллар
Таъриф	Препарат тиниқ, рангсиз ёки бироз сарғиш эритма бўлиши керак.	Визуал тарзда
Чинлиги - Цитиколин натрий - Аргинин - Левокарнитин - Хлорид-ион	Микдорий таҳлил чинлик синови сифатида таснифланган Қизил ранг ҳосил бўлади Хлорид кислота ва аммоний рейнекат эритмаси билан қизил-бинафша рангли чўкма ҳосил бўлади Оқ қуйқасимон чўкма ҳосил бўлади	УБ- спектрофотометрия Сифат реакцияси Рангли реакция ЎЗР ДФ, 2.3.1.
Тиниқлик	Препарат тиниқ бўлиши керак	ЎЗР ДФ 2.2.1
Ранги	Препаратнинг ранги Y_7 эталон эритмаси рангидан интенсив бўлмаслиги керак	Евр.Ф., Бр.Ф., ЎЗР ДФ 2.2.2.
pH	5,0 дан 7,5 гача	ЎЗР ДФ 2.2.3., Потенциометрик
Қадоқнинг тўлдирилиш ҳажми	Эритманинг ҳажми ёрликда кўрсатилган номинал ҳажмдан кам бўлмаслиги керак, максимал ҳажми 51 мл, 102 мл ва 204 мл.	ЎЗР ДФ, 2.9.17.
Механик аралашмалар 1. Кўринадиган заррачалар 2.Кўринмайдиган заррачалар	Кўринадиган заррачалар бўлмаслиги керак. 50 мл ва 100 мл флаконлар учун ≥ 25 микрон заррачалар учун 600 донадан кўп бўлмаслиги керак; ≥ 10 микрон заррачалар 6000 донадан ошмаслиги керак. 200 мл флакон ўлчами ≥ 10 бўлган заррачалар 25 дона/1мл дан ошмаслиги керак; Ўлчами ≥ 25 микрон бўлган заррачалар 3 дона/1 мл дан ошмаслиги керак.	ЎЗР ДФ 2.9.19., Евр.Ф. 2.9.20, ОФС 42 УЗ-0006-3341-2023. ЎЗР ДФ 2.9.20., Евр.Ф. 2.9.19, ОФС 42 УЗ-0005-3340-2023
Ёт моддалар: Индивидуал ёт моддалар: Умумий ёт моддалар:	0,5 % дан кўп бўлмасин 2,0 % дан кўп бўлмасин	ЮССХ, ЎЗР ДФ 2.2.29.
Нингидрин билан аниқланадиган моддалар	Асосий доғдан бошқа ҳар қандай доғ стандарт эритманинг хроматограммасидаги доғдан (0,5%) интенсив бўлмаслиги керак.	ЮҚХ
Осмоляллик	466 дан 553 мОсмоль/кг гача	Криоскопик, ЎЗР ДФ 2.2.35.
Микдорий таҳлил: - Цитиколин натрий - Аргинин гидрохлорид - Левокарнитин	9,40 мг/мл дан 11,50 мг/мл гача 37,8 мг/мл дан 46,2 мг/мл гача 18 мг/мл дан 22 мг/мл гача	1) ЮССХ, ЎЗР ДФ 2.2.29., 2) СФ, 3) Оловли фотометрия, ЎЗР ДФ 2.2.22. Титрлаш Титрлаш

Шунингдек, препаратнинг турғунлиги ҳам ўрганилди. Тадқиқотлар натижасида «Бралекард» инфузион эритмасининг яроқлилик муддати 2 йил деб белгиланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Пирацетам ва цитиколин асосидаги дори воситаларининг бугунги кунда тиббиёт амалиётида қўлланилиши, уларнинг биргаликда қабул қилингандаги фармакотерапевтик самарадорлигининг аҳамияти ҳамда ушбу

моддалар сақловчи комбинирланган дори воситаларни стандартлаш асосида тиббиёт амалиётида ҳам фармакотерапевтик, ҳам иқтисодий самарадорликка эришиш истиқболларининг долзарблиги белгиланди.

2. Кимёвий ва физик хусусиятлари турлича бўлган фаол моддалар сақлаган комбинирланган инфузион препаратлар таҳлиллари учун спектрофотометрик (ФЭК, СФ, АЭС, ААС) ва замонавий хроматографик (ЮҚХ, ЮССХ) усуллар асосида ишончли услублар ишлаб чиқилди. Хусусан, «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекард» комбинирланган инфузион препаратлар миқдорий таҳлилида юқори самарали суюқлик хроматография усули тавсия этилиб, ишлаб чиқилган услубнинг яроқлилиги спецификлик, чизиқлилиқ, тўғрилиқ ва прецизионлик каби валидацион кўрсаткичлар асосида тасдиқланди.

3. Инфузион дори воситаларига қўйилган фармакопея талаблари ҳамда эритмалар таркибидаги дори моддаларнинг фармакологик хусусиятлари асосида фаол моддаларга меъёрлар белгиланди, яъни, «Ноотротем» препарати таркибидаги пирасетам ва этилметилгидроксипиридин сукцинат учун мос равишда 10 мг/мл ва 2,5 мг/мл, «Глицетам» препарати таркибидаги глицин 10 мг/мл ва пирасетам 20 мг/мл, «Бралекард» препарати таркибидаги аргинин гидрохлорид, левокарнитин ва цитиколлин натрий фаол моддалари тегишлича 42 мг/мл, 20 мг/мл ва 10,45 мг/мл бўлиши кераклиги белгиланди.

4. «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекард» комбинирланган инфузион препаратлари таркибидаги ёт моддалар миқдори ЮҚХ ва ЮССХ усуллари асосида аниқланиб, ҳар қандай индивидуал ёт модданинг миқдори 0,2 % дан ҳамда умумий ёт моддалар йиғиндиси 0,5 % дан кўп бўлмаслиги кераклиги тақлиф этилди.

5. «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекард» комбинирланган инфузион препаратларининг яроқлилиқ муддатлари табиий сақланиш ва «тезлаштирилган эскиртириш» усулларида аниқланиб, 2 йил деб белгиланди.

6. «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекард» комбинирланган инфузион препаратлари учун корхона фармакопея мақолалари Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» давлат муассасаси томонидан тасдиқланди ва тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат этилиб, маҳаллий фармацевтика корхонасининг ишлаб чиқарилишига жорий қилинди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

АБДУНАЗАРОВ АЗАМАТ ИБРАГИМОВИЧ

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА КОМБИНИРОВАННЫХ
ПРЕПАРАТОВ НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ
ПИРАЦЕТАМА И ЦИТИКОЛИНА**

15.00.02- фармацевтическая химия и фармакогнозия

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

Ташкент – 2025

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B.20231.1.PhD/Far90.

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:

Ташпулатова Азизахон Дилшодовна
доктор фармацевтических наук, доцент

Официальные оппоненты:

Комилов Хожназор Маъсудович
доктор фармацевтических наук, профессор

Азизов Олимжон Тохирович
Кандидат химических наук, доцент

Ведущая организация:

Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз

Защита диссертации состоится «14» апреля 2025 года в 15⁰⁰ 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 40). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «28» марта 2025 года.
(Реестр протокола рассылки № 40 от «28» марта 2025 года).



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

Ё.С. Кариева
Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней,
д.фарм.н., профессор

Ф.Ф. Урманова
Председатель научного семинара при
научном совете по присуждению ученых
степеней, д.фарм.н., профессор

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире ежегодно регистрируются около 7 млн. случаев мозговых инсультов и 1,4 млн. случаев черепно-мозговых травм (ЧМТ). Среди лиц, выживших при этих патологиях, лишь 10% возвращаются к прежней жизни и только 25% лиц, переболевших инсультом или перенёсших ЧМТ довольны качеством жизни. Всё вышеизложенное диктует настоятельную необходимость расширения арсенала ноотропных лекарственных средств, в том числе оригинальных комбинированных парентеральных инфузионных препаратов, а также разработку современных высокочувствительных методов контроля их качества.

На сегодняшний день национальная лекарственная политика развития фармацевтической и медицинской промышленности направлена на снижение зависимости здравоохранения Узбекистана от импорта лекарственных средств через наиболее полное использование собственного научно-технического потенциала. В результате реформ в сфере здравоохранения РУз особое внимание уделяется совершенствованию системы оценки качества комбинированных препаратов с использованием инструментальных физико-химических методов для обеспечения качества на фармацевтических предприятиях.

В последние годы в республике Узбекистан тенденция развития фармацевтической отрасли предусматривает разработку и обеспечение качества оригинальных лекарственных препаратов, при этом достигаются определенные результаты по расширению номенклатуры эффективных и безопасных комбинированных лекарственных препаратов. 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, валидации аналитических методик и контролю качества лекарственных препаратов.

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», Указ Президента Республики Узбекистан №20 от 23 января 2024 года «О дополнительных мерах по урегулированию фармацевтической отрасли», Указ Президента Республики Узбекистан №14 от 1 октября 2024 года «О дополнительных мерах по дальнейшему развитию фармацевтической отрасли и ускорению реализации инвестиционных проектов», а также нормативно-правовыми актами, принятыми в данной сфере.

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

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

Степень изученности проблемы. В разработке последовательности шагов по обеспечению качества инфузионных растворов, валидации методов анализа, обеспечению качества на фармацевтических предприятиях большое значение имеют научные исследования таких узбекских ученых, как С.Н.Аминов, А.Н.Юнусходжаев, А.К.Саидвалиев А.Ф.Дусматов, А.Т.Шарипов и др.

В мире ведутся исследования по созданию новых комбинированных и комплексных препаратов на основе пирацетама и цитиколина, изучению их фармакологических свойств, технологии, стандартизации и обеспечению качества, а именно необходимо отметить исследования таких ученых, как: L.Valzelli, B.Winblad, R.Wurtman., W.Muller, C.Mondadori, T.Alebich-Kolbah, O.Benesova, O.Brandao, P.Brown, M.Steiger, P.Thompson, F.Gualtien, C.Hawkins, W.Huber, P.Nietsch, J.Orgogozo, T.Schubert, T.Waegemans, J.Kessler, M.Koskiniemi. а также российских ученых: А.С.Аведисова, Ю.А.Александровский, С.С.Бойко, А.В.Вальдман, О.А.Громова, Г.В.Ковалев, И.С.Комиссаров, Л.А.Чайка, Л.И. Белостоцкая, О.И. Гомон, Ж.И.Аладышева, А.Л.Младенцев.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по разработке методик, основанных на высокочувствительных, унифицированных методах физико-химического анализа оригинальных комбинированных инфузионных препаратов ноотропного действия на основе пирацетама и цитиколина, а также 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. Разработка, стандартизация и валидация методик контроля качества оригинальных комбинированных препаратов ноотропного действия на основе пирацетама и цитиколина, а также разработка нормативной документации на исследуемые препараты.

Задачи исследования:

научное обоснование перспектив создания и применения оригинальных комбинированных лекарственных препаратов ноотропного действия в медицинской практике;

разработка современных надежных методик анализа комбинированных инфузионных препаратов «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекард» на основе

оптических (ФЭК, СФ, АЭС, ААС) и хроматографических (ВЭЖХ, ТСХ) методов;

определение качественных и количественных показателей комбинированных инфузионных препаратов «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекод»;

разработка методов обнаружения посторонних примесей в комбинированных инфузионных препаратах «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекод» методами ТСХ и ВЭЖХ;

валидация методики ВЭЖХ количественной оценки комбинированных инфузионных препаратов «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекод»;

исследование стабильности и установление срока годности комбинированных инфузионных препаратов «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекод»;

разработка фармакопейных статей предприятия с целью получения разрешения на применение в медицинской практике и производство комбинированных инфузионных препаратов «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекод» и представление в государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

Объектом исследования выбраны комбинированные инфузионные препараты ноотропного действия на основе пирацетама и цитиколина «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекод».

Предметом исследования являются стандартизация, разработка методик качественного и количественного определения действующих веществ в препаратах ноотропного действия на основе пирацетама и цитиколина с учётом их химической структуры, установление сроков годности и внедрение их в медицинскую практику.

Методы исследования. В ходе выполнения исследований использованы методы, включённые в государственную фармакопею: химические (титриметрия), физико-химические: криоскопия, хроматографические (ТСХ, ВЭЖХ), оптические (ФЭК, СФ, АЭС, ААС), электрохимические (потенциометрия). Для подтверждения разработанных методик руководствовались рекомендациями ICH Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology валидация аналитических методик.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые были разработаны методы фотоэлектроколориметрии, спектрофотометрии, атомно-эмиссионной спектрофотометрии, атомно-абсорбционной спектрофотометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии и тонкослойной хроматографии для качественного и количественного анализа действующих веществ в оригинальных комбинированных препаратах ноотропного действия на основе пирацетама и цитиколина;

разработаны хроматографические (ТСХ и ВЭЖХ) методы количественного определения посторонних примесей в инфузионных

препаратах ноотропного действия;

установлены нормы качественных и количественных показателей в соответствии с требованиями государственной фармакопеи РУз для комбинированных инфузионных препаратов «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекард»;

доказана пригодность методики ВЭЖХ, применяемой для количественного анализа препаратов ноотропного действия, с помощью таких параметров валидации, как: специфичность, линейность, правильность и прецизионность;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработана ВЭЖХ методика количественного определения активной фармацевтической субстанции этилметилгидроксипиридин сукцината и пираретама, а также посторонней примеси в препарате «Ноотротем» при их совместном присутствии;

установлены условия хранения и сроки годности комбинированных инфузионных препаратов «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекард»;

разработаны и утверждены нормативные документы для получения разрешения на медицинское применение и производство комбинированных инфузионных препаратов «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекард».

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, а также в аккредитованных контрольно-аналитических лабораториях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется возможностью совершенствования системы оценки качества, в предотвращении рисков, связанных с качеством лекарственных средств при их использовании в медицинской практике, а также послужит обеспечению конкурентоспособности и надежности данного состава лекарственных средств на мировом фармацевтическом рынке.

Практическая значимость результатов исследования обосновывается тем, что совместно с ООО «Temur Med Farm» разработаны нормативные документы на комбинированные инфузионные препараты «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекард» и утверждены государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз, что послужит расширению ассортимента лекарственных средств ноотропного действия.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов стандартизации и оценки качества комбинированных препаратов ноотропного действия на основе пираретама и цитиколина:

Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз утверждена Фармакопейная статья предприятия на раствор для инфузий «Ноотротем» (ФСП 42 Уз-22796287-3901-2020) и

получено удостоверение (DV/M 03069/04/20) на право использования в медицинской практике. В результате, утверждение данного нормативного документа позволило расширить ассортимент оригинальных лекарственных препаратов ноотропного действия;

Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз утверждена Фармакопейная статья предприятия на раствор для инфузий «Глицетам» (ФСП 42 Уз-22796287-4498-2021) и получено удостоверение (DV/M 03748/03/21) на право использования в медицинской практике. В результате, утверждение данного нормативного документа дало возможность местному производителю выпуск комбинированного лекарственного препарата на основе пирацетама и глицина;

Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз утверждена Фармакопейная статья предприятия на раствор для инфузий «Бралекард» (ФСП 42 Уз-22796287-4500-2021) и получено удостоверение (DV/M 03746/03/21) на право использования в медицинской практике. В результате, утверждение данного нормативного документа позволило расширить номенклатуру комбинированных инфузионных лекарственных препаратов ноотропного и метаболического действия.

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

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 9 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 7 научных статей опубликованы в республиканских журналах и 2 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 114 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы, описаны степень изученности проблемы, цели, задачи, объекты, предмет и методы исследований, 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 **«Перспективы применения комбинированных ноотропов в современной медицине. Особенности стандартизации и методы оценки качества»** на основании анализа

литературных данных подробно освещена информация о пирацетаме («золотом стандарте»), как основе для создания комбинированных ноотропных лекарственных препаратов, роли цитиколина в комбинированных ноотропных лекарственных препаратах, а также фармакологические свойства комбинированных инфузионных препаратов «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекард». Представлены сведения об особенностях стандартизации и контроля качества комбинированных лекарственных препаратов.

Вторая глава диссертации **«Материалы и объекты исследования»** содержит сведения об исходных веществах, материалах, объектах и методах исследования, технических характеристиках использованного оборудования.

Третья глава диссертации **«Стандартизация и методы контроля качества комбинированного инфузионного препарата «Ноотротем»»** посвящена исследованиям по стандартизации, валидации и разработке унифицированного метода ВЭЖХ, который позволяет одновременно получить достоверные результаты по таким показателям как: подлинность, количественное определение, посторонние примеси.

Оценку показателей качества препарата «Ноотротем» проводили в соответствии с современными требованиями национальной и зарубежных фармакопей, по показателям качества: описание, подлинность, прозрачность, цветность, pH, объём заполнения упаковки, механические включения, посторонние примеси, остаточный диоксид серы, осмоляльность, количественное определение.

Идентификацию основных компонентов лекарственного препарата, таких как: пирацетам, анионы метабисульфита, ацетаты, натрий, хлориды проводили химическим методом с помощью качественных реакций и метода ВЭЖХ, который также применялся и для количественного определения действующих веществ-пирацетама и этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС).

По 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения попеременно хроматографировали на жидкостном хроматографе с УФ-детектором получая не менее 3 хроматограмм для каждого раствора при следующих условиях: -колонка: 0,25мм×4,6 мм заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным с размером частиц 5 мкм или аналогичная; подвижная фаза: ацетонитрил-раствор 1,0 г/л калия гидрофосфата с pH 6,0, установленная кислотой фосфорной 10% (10:90); -детектирование при длине волны: 217 нм; -скорость подвижной фазы: 0,5 мл/мин; -температура колонки: комнатная.

Содержание $C_6H_{10}N_2O_2$ (пирацетам) в 1 мл раствора испытуемого препарата должно быть от 9 мг до 11 мг и $C_8H_{11}NO \times C_4H_6O_4$ (ЭМГПС) в 1 мл препарата должно быть от 2,25 мг/мл до 2,75 мг/мл.

Из хроматограмм, представленных на рисунках 1 и 2, установлено, что значения времён удерживания пиков стандартного раствора и испытуемых растворов одинаковы при выбранных хроматографических условиях, а также

обнаружены посторонние примеси: как отдельная примесь, которой должно быть не более 0,5%, так и сумма примесей, которых должно быть не более 1,5%.

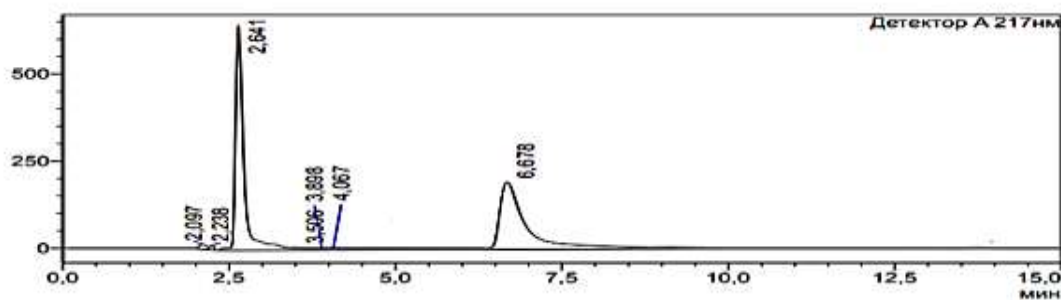


Рисунок 1. Хроматограмма раствора препарата «Ноотротем»

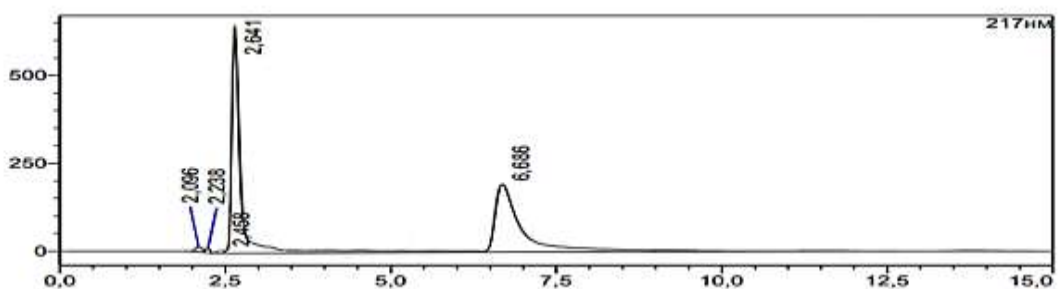


Рисунок 2. Хроматограмма раствора СО пирацетама и ЭМГПС

Разработанный метод ВЭЖХ показал, что выбраны оптимальные условия для определения подлинности, количественного определения и посторонних примесей в препарате «Ноотротем». Установлены пределы нормирования в соответствии со стандартами. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Результаты количественного определения
раствора для инфузий «Ноотротем»**

№ серии	Пирацетам (9-11 мг/мл)		ЭМГПС (2,25-2,75 мг/мл)		NaCl (8,1-9,9 мг/мл)	Na ⁺ (3,12-4,22 мг/мл)
метод	ВЭЖХ	Титрование	ВЭЖХ	Титрование	Титрование	Пламенная фотометрия
0010821	9,8	9,9	2,55	2,62	9,1	3,52
0020821	10,2	10,1	2,61	2,70	9,0	3,64
0030821	10,5	10,2	2,72	2,72	9,0	4,12
0040821	10,3	10,4	2,48	2,52	9,2	3,25
0050821	10,4	10,8	2,58	2,48	9,3	3,86
Сред.значение	10,2	10,3	2,58	2,61	9,12	3,68

Валидацию методики ВЭЖХ количественного определения препарата «Ноотротем» проводили по основным характеристикам: специфичность, линейность, правильность, прецизионность в соответствии с современными рекомендациями ICH Q2A и ведущих фармакопей. Полученные данные доказали пригодность применения ВЭЖХ методики для количественной оценки препарата «Ноотротем».

Также была изучена стабильность препарата «Ноотротем». В ходе исследования были использованы два метода определения стабильности: метод естественного хранения и метод «ускоренного старения» согласно

Временной инструкции И-42-2-82. По результатам исследования установлен срок годности препарата - 2 года.

Таким образом, в соответствии с современными требованиями, а также согласно Общему Техническому Регламенту о безопасности лекарственных средств (Приложение к Постановлению КМ РУз № 365 от 27.10.2016г.) утверждены нормы по обязательным показателям качества для комбинированного инфузионного препарата «Ноотротем». Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2

Спецификация «Ноотротем» раствора для инфузий

Показатели	Нормы	Методы
Описание	Прозрачный, бесцветный или слегка желтоватого цвета раствор	Визуальный
Подлинность Пирацетам Пирацетам ЭМГПС Ацетаты Ионы метабисульфита Ионы натрия Хлориды	Обнаруживается по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги На хроматограмме время удерживания раствора препарата должно соответствовать времени удерживания растворов СО ЭМГПС и пирацетами Характерная реакция Б на ацетаты Раствор калия перманганата должен обесцветиться (в течение 30 минут) Характерная реакция на натрий Образование белого творожистого осадка	Химический ВЭЖХ ГФ РУз 2.2.29 ГФ РУз 2.3.1 Химическая реакция ГФ РУз 2.3.1 ГФ РУз 2.3.1
Прозрачность	Препарат должен быть прозрачным	ГФ РУз 2.2.1
Цветность	Окраска препарата должна быть не интенсивнее эталонного раствора ВУ ₇	Евр.Ф., Бр.Ф., Ф.США, ГФ РУз 2.2.2
рН	4,0-5,5	Потенциометрический, ГФ РУз 2.2.3.
Объем заполнения упаковки	Объем раствора должен быть не менее чем номинального объема, указанного на этикетке, максимальный объем должен быть 51 мл, 102 мл и 204 мл	ГФ РУз 2.9.17
Механические включения 1. Видимые частицы	Видимые частицы должны отсутствовать	ГФ РУз 2.9.20, Евр.Ф., ОФС 42 Уз-0006-3341-2023
2. Невидимые частицы	Для 50 мл и 100 мл флаконов для частиц ≥ 25 микрон должно быть не более 600 штук/флакон; Частиц ≥ 10 микрон должно быть не более 6000 штук/флакон.	ГФ РУз 2.9.19, Евр.Ф., ОФС 42 Уз-0005-3340-2023
Посторонние примеси - Отдельная примесь - Сумма примесей	Не более 0,5 % Не более 1,5%	ВЭЖХ ГФ РУз 2.2.29
Остаточный диоксид серы	Не более 0,4 мг/мл	Титриметрический
Осмоляльность	361-447 мОсмоль/кг	Криоскопический ГФ РУз 2.2.35.
Количественное определение: - Пирацетам - ЭМГПС - Натрия хлорид - Натрия ион	9,0-11,0 мг/мл 2,25-2,75 мг/мл 8,1-9,9 мг/мл 3,12-4,22 мг/мл	ВЭЖХ, ГФ РУз 2.2.29, титрование ВЭЖХ, ГФ РУз 2.2.2, титрование Титрование Титрование Пламенная фотометрия, ГФ РУз 2.2.22.

В четвертой главе диссертации «Стандартизация и методы контроля качества комбинированного инфузионного препарата «Глицетам»» представлены результаты идентификации и количественной оценки показателей качества. Оценку показателей качества устанавливали по показателям: описание, подлинность, прозрачность, цветность, рН, посторонние примеси, осмоляльность, объем заполнения упаковки, механические включения, количественное определение.

Идентификацию проводили химическим методом с помощью качественных реакций на основные компоненты препарата: пирарцетам, глицин, ацетаты, ионы натрия и хлориды в соответствии с ГФ РУз. При идентификации активных компонентов препарата «Глицетам» использовали химические и хроматографические методы анализа.

Показатель качества «вещества, выявляемые нингидрином» служит для определения посторонней примеси характерной при наличии в составе исходного компонента-глицина в исследуемом препарате и для этого применяли метод ТСХ. При этом использовали ТСХ пластинку со слоем целлюлозы для хроматографии. Подвижная фаза: кислота уксусная ледяная–вода–бутанол (25:25:50). Наносимый объем пробы: 5 мкл. Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки. Высушивание: при температуре 90°C в течение 30 минут. Проявление: пластинку опрыскивали раствором нингидрина и высушивали при температуре от 100°C до в течение 15 минут. Пригодность хроматографической системы: Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два полностью разделённых пятна. При этом установлено, что любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора стандарта (не более 0,5%).

При определении посторонних примесей, характерных для пирарцетама и количественного определения пирарцетама в препарате «Глицетам», использовали метод ВЭЖХ. При этом установлено, что на хроматограмме раствора препарата площадь пика примеси, кроме основного, не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,2%); сумма площадей всех пиков примесей не должна превышать 5 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,5%), что наглядно демонстрируется на хроматограммах рисунков 3,4.

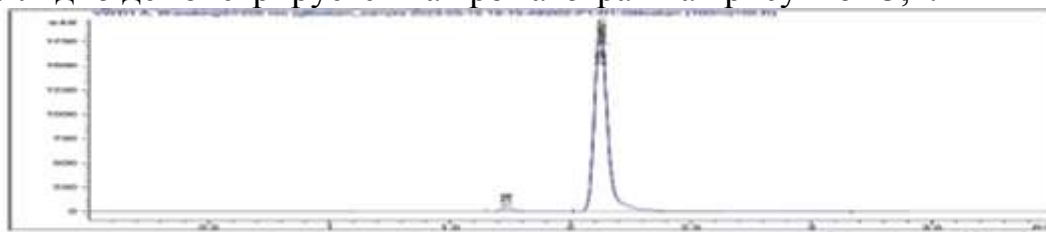


Рисунок 3. Хроматограмма раствора препарата «Глицетам»

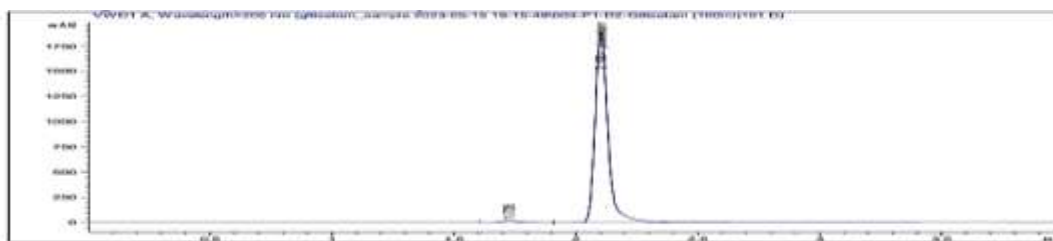


Рисунок 4. Хроматограмма раствора СО пирацетама

Количественное определение глицина определяли спектрофотометрическим методом в видимой области спектра. Данный метод основан на цветной реакции комплексообразования аминокислоты глицина с раствором нингидрина. При этом наблюдается максимум поглощения в видимой области спектра при 568 ± 2 нм (рис. 5,6). Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 568 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения раствор плацебо. Параллельно в тех же условиях измеряли оптическую плотность раствора СО Глицина.

Содержание глицина ($C_2H_5NO_2$) в 1 мл раствора испытуемого препарата должно быть от 9,0 мг до 11 мг.

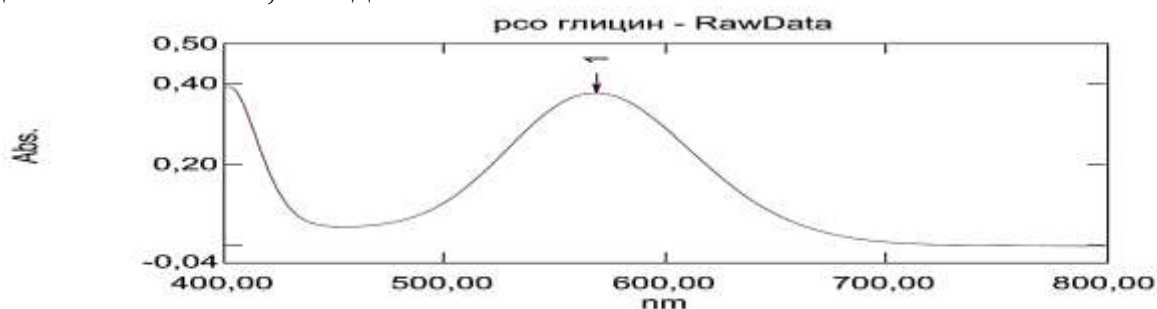


Рисунок 5. Спектр поглощения расвора СО глицина

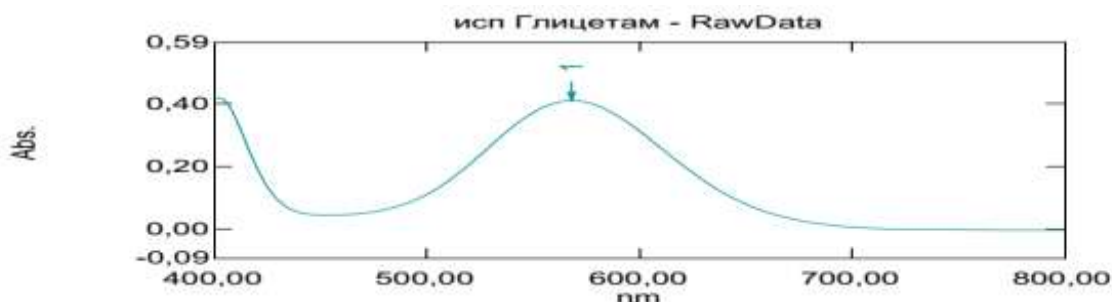


Рисунок 6. Спектр поглощения раствора препарата «Глицетам»

Результаты количественного определения представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Результаты количественного определения раствора для инфузий
«Глицетам»**

№ серий	Пирацетам (18-22 мг/мл)		Глицин (9,0-11,0 мг/мл)	NaCl (6,75-8,25 мг/мл)
метод	ВЭЖХ	Титрование	СФ	Титрование
0010321	20,8	19,9	10,4	7,55
0020321	20,2	20,1	10,5	7,45
0030321	21,1	20,4	10,1	7,60

0040321	20,5	21,2	10,2	7,85
0050321	20,7	20,2	10,5	7,80
Сред.значение	20,6	20,4	10,3	7,65

На основании проведенных исследований оформлена спецификация на препарат «Глицетам» раствора для инфузий, представленная в таблице 4.

Таблица 4

Спецификация «Глицетам» раствора для инфузий

Показатели	Нормы	Методы
Описание	Прозрачный, бесцветный или слегка желтоватого цвета раствор	Визуальный, ГФ XI
Подлинность - Пирацетам - Глицин - Ацетаты - Иона натрия - Ионы хлора	Выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при определении посторонних примесей, время удерживания основного пика препарата должно совпадать со временем удерживания пика раствора РСО пирацетама - Качественны реакции глицина - 2 мл препарата нейтрализованные 1 моль/л раствором натрия гидроксидом дают характерную реакцию Б на ацетаты - 5,0 мл препарата, упаренных до 1 мл, дают характерную реакцию на натрий - Образование белого творожистого осадка при добавлении к препарату серебра нитрата	Химическая реакция ВЭЖХ, ГФ РУз 2.9.29 Бр.Ф., ГФ РУз 2.3.1 ГФ РУз 2.3.1 ГФ РУз 2.3.1
Прозрачность	Препарат должен быть прозрачным	Визуальный, ГФ РУз 2.2.1
Цветность	Окраска препарата должна быть не интенсивнее эталонного раствора ВУ ₇	Визуальный, ГФ РУз 2.2.2, Бр.Ф., Евр.Ф
рН	4,5-6,5	Потенциометрический, ГФ РУз 2.2.3
Посторонние примеси: - Отдельная примесь - Сумма примесей	- не более 0,2 % - не более 0,5%	ВЭЖХ, ГФ РУз 2.9.29
Вещества, выявляемые нингидрином	Любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора стандартные (0,5%)	ТСХ
Осмоляльность	455 мОсмоль/л - 546 мОсмоль/л	Криоскопический, ГФ РУз 2.2.35
Объем заполнения упаковки	Объем раствора должен быть не менее чем номинального объема, указанного на этикетке, максимальный объем должен быть 51 мл, 102 мл и 204 мл	ГФ РУз 2.9.17
Механические включения: 1. Видимые частицы 2. Невидимые частицы	Видимые частицы должны отсутствовать На одном флакона для частиц ≥ 25 микрон должно быть не более 600 штук; Частиц ≥ 10 микрон должно быть не более 6000 штук	ГФ РУз 2.9.20., Евр.Ф., ОФС 42 Уз-0006 -3341-2023 ГФ РУз 2.9.29., Евр.Ф., ОФС 42 Уз-0005 -3340-2023
Количественное определение: -Пирацетам - Глицин - Натрия хлорид	18 мг/мл - 22 мг/мл 9,0 мг/мл - 11 мг/мл 6,75 г/мл - 8,25 мг/мл	ВЭЖХ, ГФ РУз 2.9.20, Титрование СФ (видимая область) Титрование

Для подтверждения обоснованности выбранной ВЭЖХ методики количественного содержания пирацетама в препарате «Глицетам» была

проведена валидация по основным характеристикам: специфичность, линейность, правильность, прецизионность.

Также была изучена стабильность препарата «Глицетам». По результатам исследования установлен срок годности препарата - 2 года.

Пятая глава диссертации **«Стандартизация и методы контроля качества комбинированного инфузионного препарата «Бралекард»»** посвящена результатам идентификации, определению посторонних примесей и количественной оценки показателей качества. Оценку показателей качества устанавливали по показателям: описание, подлинность, прозрачность, цветность, pH, объем заполнения упаковки, механические включения, посторонние примеси, осмоляльность, количественное определение.

Посторонние примеси цитиколина натрия определяли методом ВЭЖХ. Хроматографическая система и условия определения:
Прибор: жидкостной хроматограф «Shimadzu LC-6A»; колонка: стальная, размер 30смх4,0мм; наполнитель: октадецилсилан, химически связанный с пористым силикагелем или керамическими микрочастицами размером 10 мкм в диаметре; скорость потока: 1,5 мл/мин; детектирование: 275 нм; вводимый объем: 20 мкл; использовали фосфатный буферный раствор (смешивали равные объемы 0,1 моль/л дигидрофосфата калия и раствора фосфата тетрабутиламмония, откорректировали значение pH 0,01 моль/л тетрабутиламмония гидроксида до 4,5 с фосфорной кислотой): метанол в соотношении (90:10) в качестве подвижной фазы. Полученные хроматограммы представлены на рисунках 7,8.

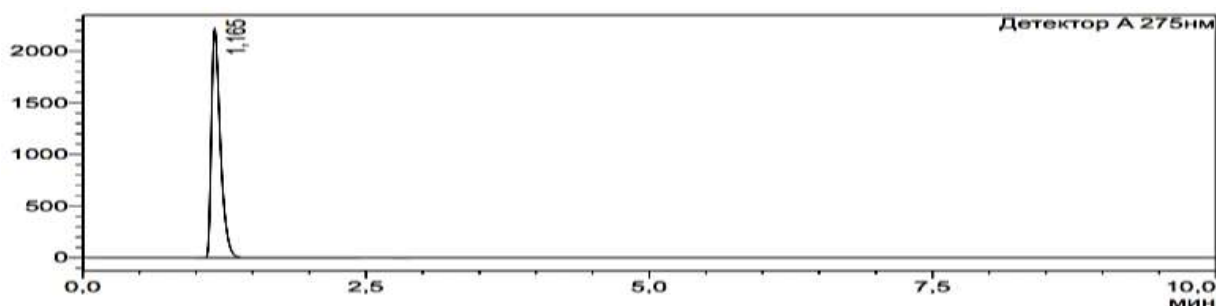


Рисунок 7. Хроматограмма раствора СО цитиколина натрия

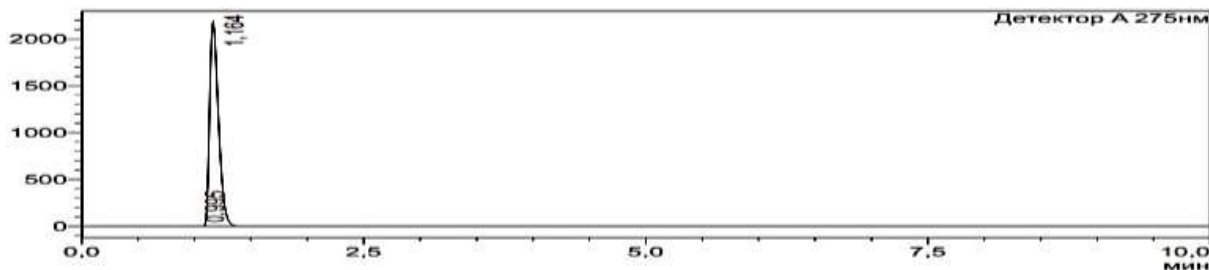


Рисунок 8. Хроматограмма раствора препарата «Бралекард»

Вещества, выявляемые нингидрином. Определения проводят методом ТСХ (установленная норма - не более 0,5%). Сопутствующую примесь характерную для левокарнитина определяли методом ВЭЖХ.

Количественное определение цитиколина натрия в препарате «Бралекард» проводили тремя методами: ВЭЖХ, СФ, пламенная фотометрия (на натрий).

1 метод ВЭЖХ. Колонка: Nupersil BDSC18 (250 мм x 4.6 мм, размер частиц 5 мкм); Детектор: UV/видимый детектор, VW (изменяемая длина волны); DAD (диодный детектор). Условия хроматографирования: подвижная фаза: 15 мМ фосфатный буфер с 10 мМ Тетрабутил аммоний гидросульфатом (ТВАНС), скорость потока: 1,5 мл/мин, объем инъекции: 10 мкл, температура колонки: 40°C, длина волны: VW при 252 нм, DAD при 252 нм.

В этих условиях хроматографирование длится около 7 минут. Приблизительное время удерживания цитиколина натрия около 2,7 минут. Результаты хроматографирования представлены на рисунках 9,10.

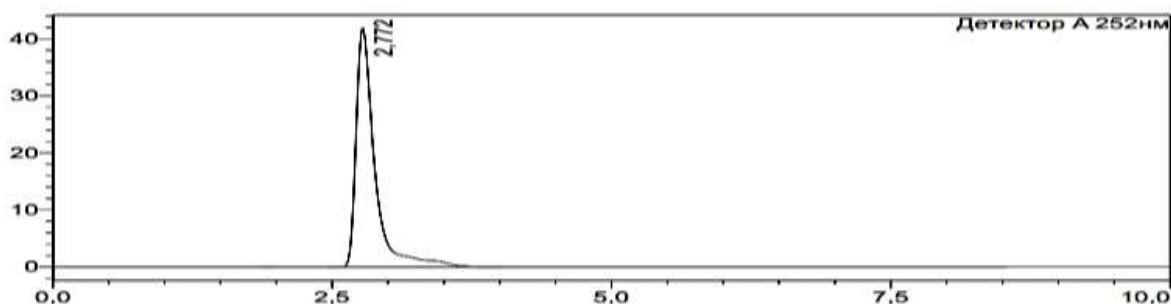


Рисунок 9. Хроматограмма раствора СО цитиколина натрия

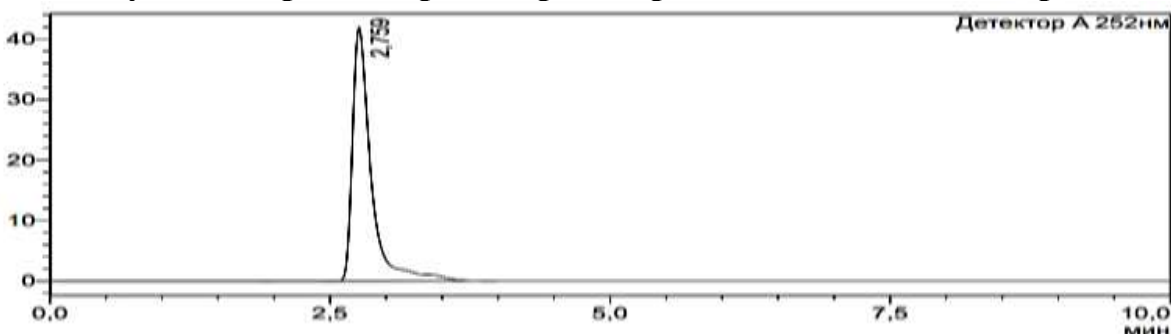


Рисунок 10. Хроматограмма раствора препарата «Бралекард»

2 метод СФ. Измеряли оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 280 нм. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора СО цитиколина натрия при той же длине волны (рис. 11, 12).

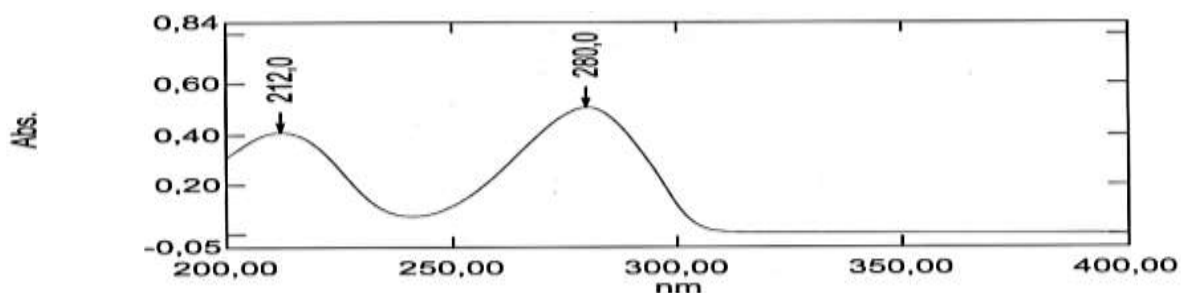


Рисунок 11. Спектр поглощения раствора СО цитиколина натрия

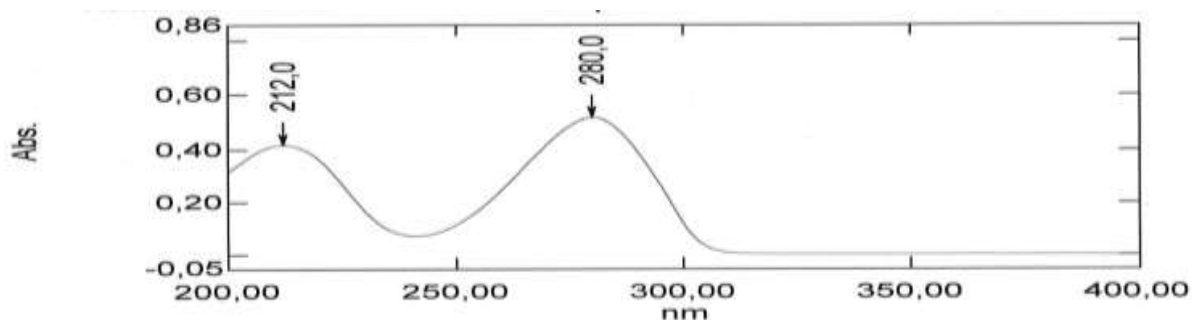


Рисунок 12. Спектр поглощения цитиколина натрия в препарате «Бралекард»

3 метод. Определение ионов Na^+ проводили с использованием метода эмиссионной пламенной спектрофотометрии. Определение проводят на пламенном фотометре SYSTRONICS Flame Photometer “Mediflame” 128 или аналогичном.

Количественное определение аргинина гидрохлорида и левокарнитина определяли методами титриметрии. Результаты количественного определения действующих веществ представлены в таблице 5.

Таблица 5

Результаты количественного определения раствора для инфузий «Бралекард»

№ серий	Цитиколина натрия (9,40мг/мл- 11,50 мг/мл)			Аргинин гидрохлорид (37,8мг/мл- 46,2 мг/мл)	Левокарнитин (18мг/мл- 22 мг/мл)
Метод	ВЭЖХ	СФ	Пламенная фотометрия	Титриметри- ческий	Титриметри- ческий
0010421	10,68	10,65	10,74	42,5	20
0020421	10,95	10,89	10,96	40,8	21
0030421	10,69	10,73	10,84	41,4	20
0040421	10,52	10,58	10,55	42,4	19
0050421	11,15	11,21	11,12	40,6	20
Сред.значение	10,80	10,81	10,84	41,5	20

Таким образом, в соответствии с современными требованиями, а также согласно Общему Техническому Регламенту о безопасности лекарственных средств (Приложение к Постановлению КМ РУз № 365 от 27.10.2016г.) утверждены нормы по обязательным показателям качества для комбинированного инфузионного препарата «Бралекард». Результаты приведены в спецификации препарата «Бралекард» раствора для инфузий в таблице 6.

Таблица 6

Спецификация «Бралекард» раствора для инфузий

Показатели	Нормы	Методы
Описание	Препарат должен быть прозрачный, бесцветный или слегка желтоватого цвета раствор.	Визуально
Подлинность - Цитиколин натрия - Аргинин - Левокарнитин	Количественный анализ классифицирован как испытание на подлинность Образуется красное окрашивание С раствором хлористоводородной кислоты и	СФ , ГФ РУз 2.2.25, Качественная реакция Цветная реакция

- Хлорид-ион	аммония рейнеката образуется красно-фиолетовый осадок Образуется белый творожистый осадок	ГФ РУз 2.3.1.
Прозрачность	Раствор препарата должен быть прозрачным по сравнению с водой для инъекций.	ГФ РУз 2.2.1.
Цветность	Окраска препарата должна быть не интенсивнее чем эталона У ₇ .	ГФ РУз 2.2.2.
рН	От 5,0 до 7,5	Потенциометрически, ГФ РУз 2.2.3.
Объем заполнения упаковки	Объем раствора должен быть не менее чем номинального объема, указанного на этикетке, максимальный объем должен быть 51 мл, 102 мл и 204 мл.	ГФ РУз 2.9.17.
Механические включения 1. Видимые частицы 2.Невидимые частицы	Видимые частицы должны отсутствовать. Для 50 мл и 100 мл флаконов для частиц ≥ 25 микрон должно быть не более 600 штук; Частиц ≥ 10 микрон должно быть не более 6000 штук. Для 200 мл флакона не должно превышать 25 ч/1мл ≥ 10 микрон; С размером ≥ 25 микрон не более 3ч/1мл.	ГФ РУз 2.9.19, .Евр.Ф., ОФС 42 Уз-0006-3341-2023. ГФ РУз 2.9.20, .Евр.Ф., ОФС 42 Уз-0006-3341-2023
Посторонние примеси: Индивидуальные примеси: Общие примеси:	не более 0,5 % не более 2,0 %	ВЭЖХ, ГФ РУз 2.2.29.
Вещества, выявляемые нингидрином	Любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора стандарта (0,5%)	ТСХ
Осмоляльность	От 466 до 553 мОсмоль/кг	Криоскопический, ГФ РУз 2.2.35.
Количественное определение - Цитиколин натрия - Аргинина гидрохлорид - Левокарнитин	От 9,40 мг/мл до 11,50 мг/мл От 37,8 мг/мл до 46,2 мг/мл От 18 мг/мл до 22 мг/мл	1) ВЭЖХ, ГФ РУз 2.2.29. 2 СФ, ГФ РУз 2.2.25, 3) Пламенная фотометрия, СФ, ГФ РУз 2.2.22, Титрование Титрование

Также была изучена стабильность препарата «Бралекард». На основании результатов исследования установлен срок годности препарата - 2 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Научно обосновано применение препаратов на основе пираретама и цитиколина в современной медицинской практике, значение их совокупной фармакотерапевтической эффективности, а также перспективность достижения как фармакотерапевтической, так и экономической эффективности в медицинской практике на основе стандартизации комбинированных препаратов, содержащих данные вещества.

2. Основываясь на физических и химических свойствах действующих веществ комбинированных инфузионных препаратов «Ноотропем»,

«Глицетам», «Бралекорд» разработаны современные надежные методы анализа на основе оптических (ФЭК, СФ, АЭС, ААС) и хроматографических (ВЭЖХ, ТСХ) методов. Доказана пригодность методики ВЭЖХ, предложенная для количественного анализа препаратов ноотропного действия, с помощью таких параметров валидации, как: специфичность, линейность, правильность и прецизионность.

3. На основании фармакологических свойств и требований фармакопеи к инфузионным препаратам установлены пределы нормирования действующих веществ. А именно, установлены пределы содержания: ЭМГПС и пирацетама в препарате «Ноотротем» (10мг/мл и 2,5мг/мл соответственно), глицина и пирацетама в препарате «Глицетам» (10мг/мл и 20мг/мл соответственно), аргинин гидрохлорида, левокарнитина и цитиколина в препарате «Бралекорд» (42мг/мл, 20мг/мл и 10,45мг/мл соответственно).

4. В составе комбинированных инфузионных препаратов «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекорд» количественно обнаружены посторонние примеси методом ТСХ и ВЭЖХ. При этом установлено, что каждая (индивидуальная) примесь должна быть не более 0,2%, а общая сумма посторонних примесей – не более 0,5%.

5. Методами естественного хранения и «ускоренного старения» установлен срок годности препарата «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекорд», равный 2 годам.

6. Фармакопейные статьи предприятия на комбинированные инфузионные препараты «Ноотротем», «Глицетам», «Бралекорд» утверждены Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз и разрешены к применению в медицинской практике, а также к производству.

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

ABDUNAZAROV AZAMAT IBRAGIMOVICH

**STANDARDIZATION AND QUALITY EVALUATIONS OF COMBINED
Nootropic drugs based on piracetam and citicoline**

15.00.02- pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

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

Tashkent – 2025

The theme of the doctoral dissertation (PhD) has been registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B.2021.1.PhD/Far79.

The dissertation was completed at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.pharmi.uz) and the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor:	Tashpulatova Azizakhon Dilshodovna Doctor of Pharmaceutical Sciences, docent
Official opponents:	Komilov Khojiasror Masudovich Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor Azizov Olimjon Tokhirovich Candidate of Chemical Sciences, docent
Leading organization:	State Institution «Center for Pharmaceutical Product Safety» under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Defense will take place on «14» april 2025 at 15⁰⁰ 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 (№ 40). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on «28» march 2025.
(Protocol at the register № 40 or «28» march 2025).



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

Y.S. Kariyeva
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

(abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD))

The aim of the study is to develop, standardize, validate and establish regulatory documents for the quality control of original combined nootropic drugs based on piracetam and citicoline.

The object of the study is the infusion drugs «Nootrotem», «Glicetam» and «Bralecord» with a combined nootropic effect based on piracetam and citicoline.

The scientific novelty of the study is as follows:

For the first time, photoelectrocolorimetry, spectrophotometry, atomic emission spectrophotometry, atomic absorption spectrophotometry, high-performance liquid chromatography and thin-layer chromatography methods have been developed to assess the purity and conduct quantitative analysis of active substances in the original combined drugs with nootropic effects based on piracetam and citicoline;

Chromatographic (HPLC and TLC) methods have been developed to determine the amount of foreign substances in the composition of infusion drugs with nootropic effects;

For the combined infusion drugs «Nootrotem», «Glicetam», «Bralecord» the standards for assessing quality and quantity indicators have been defined in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Uzbekistan;

The suitability of the HPLC methods used for the quantitative analysis of nootropic drugs has been proven by validation indicators such as specificity, linearity, accuracy and precision.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained regarding the standardization and quality assessment of combined nootropic drugs based on piracetam and citicoline:

The enterprise pharmacopoeia monograph for the infusion solution «Nootrotem» (FSP 42 Uz-22796287-3901-2020) was approved by the State Institution «The Center for Pharmaceutical Products Safety» under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and authorized for medical use (Certificate No. DV/M 03069/04/20). As a result, it enabled the expansion of the range of original nootropic drugs;

The enterprise pharmacopoeia monograph for the infusion solution «Glycetam» (FSP 42 Uz-22796287-4498-2021) was approved by the State Institution «The Center for Pharmaceutical Products Safety» under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and authorized for medical use (Certificate No. DV/M 03748/03/21). As a result, it enabled the production of a combined drug based on piracetam and glycine at a local pharmaceutical enterprise;

The enterprise pharmacopoeia monograph for the infusion solution «Bralecord» (FSP 42 Uz-22796287-4500-2021) was approved by the State Institution «The Center for Pharmaceutical Products Safety» under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and authorized for medical use (Certificate

No. DV/M 03746/03/21). As a result, the approval of this regulatory document enabled the diversification of the nomenclature of combined infusion drugs with nootropic and metabolic effects.

The structure and the volume of dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusion, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 114 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Абдуназаров А.И., Касимов Э.Р., Ташпулатова А.Д. Изучение острой токсичности препарата «Бралекард» //Инфекция, иммунитет и фармакология. -2021. -№6. –С.12-16. (15.00.00. №6).
2. Абдуназаров А.И., Касимов Э.Р., Ташпулатова А.Д. Исследование острой токсичности препарата «Глицетам» //Инфекция, иммунитет и фармакология. -2021. -№6. –С.17-22. (15.00.00. №6).
3. Абдуназаров А.И., Ташпулатова А.Д. Аспект стабильности и срок годности препарата «Ноотротем» раствора для инфузий //Фармацевтический журнал. -2022. -№5. –С.55-60. (15.00.00. №2).
4. Абдуназаров А.И., Ташпулатова А.Д. Исследование стабильности и установление срока годности препарата «Глицетам» раствора для инфузий //Фармацевтический журнал. -2021. -№3. –С.55-60. (15.00.00. №2).
5. Абдуназаров А.И., Касимов Э.Р., Ташпулатова А.Д. Изучение специфической активности новых комбинированных препаратов ноотропного действия //Инфекция, иммунитет и фармакология. -2022. -№1. –С.7-12. (15.00.00. №6).
6. Абдуназаров А.И., Ташпулатова А.Д. «Бралекард» инфузион эритмасини турғунлигини ўрганиш ва яроқлик мудатини аниқлаш //Фармацевтика журнали. -2022. -№6. –52-57 б. (15.00.00. №2).
7. Абдуназаров А.И., Ташпулатова А.Д. Оценка показателей качества препарата «Глицетам» раствора для инфузий //Фармацевтический журнал. - 2023. -№1. –С.39-44. (15.00.00. №2).
8. Abdunazarov A.I., Tashpulatova A.D. Evaluation of the quality indicator of the drug «Bralecord» solution for infusions // Global journal of medical research (B): Pharma, Drug discovery, Toxicology and Medicine. -2023.-Vol.23. –Is.1. - P.1-6. (ISSN: 0975-5888; SJIF=8,273).
9. Абдуназаров А.И., Ташпулатова А.Д. Определение показателей качества комбинированного ноотропного препарата //Фармация. -2024. -Т.73. -№2. -С.40-45. (15.00.00. №8).

II бўлим (II часть, II part)

10. Абдуназаров А.И., Ташпулатова А.Д. Криоскопический метод определения осмоляльности раствора для инфузий «Ноотротем» //Материалы международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы».–Ташкент.-2021.-С.542-543.
11. Абдуназаров А.И., Ташпулатова А.Д. Идентификация комбинированного ноотропного и метаболического средства «Ноотротем»

раствор для инфузий //«АБУ АЛИ ИБН СИНО (АВИЦЕННА) и COVID-2019» XI международная научно-практическая конференция.-Бухара.-2021.-С.110-111.

12. Абдуназаров А.И., Ташпулатова А.Д., Определение осмолярности раствора для инфузий «Глицетам» //VIII международная научная конференция молодых учёных и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации»-2021.-Республика Казахстан.-С.6-7.

13. Abdunazarov A.I., Nishanbaev S.Z., Tashpulatova A.D., Application of tlc in quality control of Glycetam //«Actual problems of the chemistry of natural compounds» scientific conference of young scientists.-2022.-p.119.

14. Абдуназаров А.И., Ташпулатова А.Д., Аглоходжаева Ш.М. //«Идентификация пираретама в препарате Глицетам спектрофотометрическим методом» «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» (Материалы III-международной научно-практической конференции, посвящённой 85-летию Ташкентского фармацевтического института).-Ташкент.-2022.-С.144-145.

15. Абдуназаров А.И., Ташпулатова А.Д., Количественное определение цитиколина натрия в препарате «Бралекард» раствор для инфузий //«Абу Али Ибн Сино и современные фармацевтические инновации» Сборник V международной научно-практической конференции.-Ташкент.-2022.-89-90б.

16. Абдуназаров А.И., Ташпулатова А.Д., Применение пламенной фотометрии в контроле качества нового комбинированного инфузионного препарата «Бралекард» //«Новый Узбекистан: инновация, наука и образование» Сборник республиканской многоотраслевой научной конференции.-2023.-№53(19 қисм).-9-11б.

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

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 21/25.

Гувоҳнома № 851684.
«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.