

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ГАНИЕВА ХИЛОЛА ГАЙРАТОВНА

**АНТИБАКТЕРИАЛ ВА ПЛАЗМА ЎРНИНИ БОСУВЧИ ИНФУЗИОН
ПРЕПАРАТЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ СИФАТИНИ
ТАЪМИНЛАШДА МЕТОДОЛОГИК ЁНДАШУВЛАРНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент - 2020

Фан доктори диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the abstract of doctoral dissertation (DSc)

Ганиева Хилола Гайратовна

Антибактериал ва плазма ўрнини босувчи инфузион препаратларни
ишлаб чиқариш сифатини таъминлашда методологик
ёндашувларни такомиллаштириш 3

Ганиева Хилола Гайратовна

Совершенствование методологических подходов к обеспечению
качества производства антибактериальных и плазмозамещающих
инфузионных препаратов 29

Ganieva Khilola Gayratovna

Improvement of methodological approaches to the quality assurance of
the manufacturing of antibacterial and plasma-substituting infusion
medicine 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 59

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ГАНИЕВА ХИЛОЛА ГАЙРАТОВНА

**АНТИБАКТЕРИАЛ ВА ПЛАЗМА ЎРНИНИ БОСУВЧИ ИНФУЗИОН
ПРЕПАРАТЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ СИФАТИНИ
ТАЪМИНЛАШДА МЕТОДОЛОГИК ЁНДАШУВЛАРНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент - 2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.1.DSc/Far19 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи: **Юнусходжаев Ахматходжа Нигманович**
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Урманова Флюра Фаридовна**
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Тўхтаев Хаким Раҳманович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Абдуллабекова Вилоят Нуриллабековна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси акад.**
О.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc 04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «15» 10 соат 12⁰⁰ 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: pharmi@pharmi.uz.

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (7 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2020 йил «16» 09 кuni тарқатилди.
(2020 йил «16» 09 даги 7 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
кошидаги илмий семинар раиси,
фарм.ф.д., профессор

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда турли касалликларни олдини олиш ва даволашда парентерал дори турларидан, айниқса инфузион эритмалардан кенг фойдаланилади. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти эксперт комиссиясининг 2019 йил 5 апрелдаги асосий дори воситаларни танлаш ва қўллаш бўйича ҳисоботида келтирилишича умумий тавсия этиладиган дори воситалари ичида парентерал йўл билан юбориладиганларнинг улуши 29,9% ташкил қилади.

Бугунги кунда кўпгина фавқулоддаги патологик ҳолатларни даволаш учун мўлжалланган парентерал дори турлари сифатини таъминлаш, технологик жараёнлари ва аналитик усулларини валидация қилиш, инфузион эритмаларнинг сақлаш муддатларини белгилаш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада замонавий физик-кимёвий таҳлил усуллари асосида инфузион эритмаларнинг сифатини баҳолаш тизимларини такомиллаштириш, ушбу препаратлар таркибидаги фаол моддаларни таҳлил қилишнинг мақбул усулларини ва фармацевтик корхоналарда сифатни таъминлаш бўйича ҳаракатлар алгоритминини ишлаб чиқишни тақозо этмоқда.

Республикамизда инфузион эритмаларни ишлаб чиқариш ва сифатини таъминлаш 2020-2024 йилларга мўлжалланган фармацевтика тармоғини ривожлантириш концепциясида белгилаб берилган бўлиб, бунда сифатли ва безарар препаратлар ассортиментини кенгайтиришга алоҳида эътибор қаратилиб, муайян илмий натижаларга эришилмоқда. 2017-2021 йилларга мўлжалланган Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассасаларини арзон, самарали ҳамда сифатли, дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш...»¹ бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, импорт ўрнини босувчи дори воситаларни ишлаб чиқиш, уларни сифатини таъминлаш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги ва 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019 - 2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора - тадбирлар 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

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

тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи. Инфузион препаратларни ишлаб чиқариш сифатини таъминлашда услубий ёндашувни такомиллаштиришга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан Purdue University (АҚШ), University of Miskolc (Венгрия), University of London (Буюк Британия), National Institute of Pharmaceutical Education and Research, S.A.S. Nagar (Ҳиндистон), University of Glasgow (Шотландия), The Temple School of Pharmacy (АҚШ), Institute of Pharma Sciences Chandigarh University (Ҳиндистон), Universal Group of Institutions, Mohali (Ҳиндистон), И.М. Сеченов номидаги Биринчи Москва Давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси), Миллий фармацевтика университетида (Харьков, Украина) олиб борилмоқда.

Парентерал юбориладиган дори воситаларни ишлаб чиқаришда сифатни таъминлаш, усулларни валидация қилишга оид олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: биофармацевтик препаратлар сифатини таъминлаш тизими ишлаб чиқилган ва меъёрий ҳужжатларга мослиги аниқланган (Purdue University, АҚШ); парентерал ва стерил дори турларининг оралиқ назоратида қўлланиладиган таҳлил усуллари ишлаб чиқилган (Mylan Laboratories, Ҳиндистон); препаратларнинг сифатини таъминлашнинг самарали тизимини яратишнинг методологик ва иқтисодий асослари ишлаб чиқилган (И.М. Сеченов номидаги Биринчи Москва тиббиёт университети, Россия Федерацияси); тиббий иммунобиологик препаратлар ишлаб чиқаришни бошқаришнинг яхлит тизимини яратиш бўйича тадқиқотлар олиб борилган («Микроген» илмий-ишлаб чиқариш бирлашмаси, Россия Федерацияси); қон плазмаси, таблеткалар, шунингдек, фармацевтик субстанцияларнинг сифат менежменти тизими ишлаб чиқилган ва жорий этилган (Киров гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти ва Тиббиётда қўлланиладиган воситаларни экспертиза қилиш Илмий маркази, Россия Федерацияси); иқтисодий ахамиятга эга бўлган бозорни ривожлантириш ва инфузион эритмалар ишлаб чиқариш истиқболлари баҳоланган (Санкт-Петербург Давлат кимё-фармацевтика университети, Россия Федерацияси).

Дунёда инфузион препаратларни ишлаб чиқариш сифатини таъминлаш бўйича, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда: сифатни таъминлаш усулларини ишлаб чиқиш, технологик жараёнлари ва аналитик усулларини валидация қилиш, фармацевтик корхоналарда сифатни таъминлаш бўйича ҳаракатлар алгоритминини ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дори воситаларини ишлаб чиқаришда сифатни таъминлаш тизимларини ишлаб чиқиш ва жорий этиш, технологик жараёнлари ва аналитик усулларини валидация қилиш соҳасида хорижий ва маҳаллий олимлар томонидан тадқиқот ишлари олиб борилган.

Дунё микёсида инфузион эритмаларни сифатини таъминлаш, таҳлил усулларини валидация қилиш, фармацевтика корхоналарида сифатни таъминлаш бўйича ҳаракатлар алгоритмини ишлаб чиқиш бўйича, Béla Illés I, Péter Tamás, M.J.Groves, J.Szejtli, A.Hidetoshi, E.Bilensoy, Y.Jiang., V.Monnaert, K.Uekama, T.Henics, Song Yu-Min., Dong Yin-Long, Z.Y.Yang, D.Silverberg, M.Blum, T.Sanai, N.Oochi, H.Gruen, M.Burkhart, V.G.Gimpelson, V.G.Berezkin, M.Fountoulakis, H.W.Lahm каби хорижлик олимлар, шунингдек, рус олимлари Р.У.Хабриев, Э.А.Орлова, И.В.Параманова, Е.Л.Ковалева, А.Е.Булатов, В.В.Береговых, Н.В.Пятигорская, Т.П.Маркова, Е.Ю.Барманова, Ю.В.Афончиков, Е.С.Рогов, А.А.Азембаев, Н.И.Гуменюк, С.И.Киркилевский, Е.Т.Жилякова, А.А.Зинченко, О.О.Новиков, В.В.Беляев, Ж.И.Аладышева, А.П.Мешковский, Н.В.Люлина, Н.В.Юргель, А.Л.Младенцевлар илмий тадқиқотларини таъкидлаш лозим.

Диссертация мавзуси юзасидан фойдаланилган субстанциялар синтези, уларнинг технологияси, стандартизацияси ва сифатини таъминлаш, клиник синовларини ўтказиш бўйича М.А.Азизов, О.А.Шабилалов, А.Н.Юнусходжаев, А.Ш.Ваисов, З.Салиходжаев, Х.Х.Хакимов, Х.М. Юнусова, А.Ф.Дусматовлар илмий тадқиқот ишларини олиб борганлар.

Мазкур диссертация иши «Феркамид», «Комбисол Нео», «Фелозин Нео», «Кандифлю®Нео», «Метромед®Нео», «Плазмикс» каби антибактериал ва плазма ўрнини босувчи инфузион эритмалар ишлаб чиқаришда сифатни таъминлаш бўйича биринчи илмий тадқиқот ҳисобланади.

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

Тадқиқотнинг мақсади антибактериал ва плазма ўрнини босувчи таъсирга эга бўлган инфузион эритмалар ишлаб чиқариш самарадорлигини ошириш, сифатини таъминлаш ишларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

дори воситаларининг сифатини таъминлаш соҳасидаги меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларни таҳлил қилиш;

Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорини фармакотерапевтик гуруҳлар бўйича таҳлил қилиш;

ферамид ва коамид сақлаган гидроксипропил-β-циклодекстрин асосидаги оригинал инфузион эритманинг сифатни таъминлаш усулларини ишлаб чиқиш;

антибактериал ва плазма ўрнини босувчи таъсирли инфузион эритмаларининг сифатини назорат қилиш усулларини такомиллаштириш;

инфузион эритмалар таркибидаги аминокислоталар ва гидроксипропил крахмални таҳлил қилишнинг мақбул усулларини ишлаб чиқиш;

инфузион эритмалар сифатини назорат қилишнинг технологик жараёнлари ва аналитик усуллари валидация қилиш;

ишлаб чиқилган инфузион эритмаларнинг сақлаш муддатларини белгилаш;

антибактериал ва плазма ўрнини босувчи таъсирли инфузион эритмаларини ишлаб чиқаришда сифатни таъминлаш бўйича ҳаракатлар алгоритминини ишлаб чиқиш;

ишлаб чиқилган инфузион эритмаларнинг клиникагача бўлган тиббий-биологик хусусиятларини ўрганиш;

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Фармацевтика тармоғини ривожлантириш агентлигининг «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» да рўйхатдан ўтиш учун меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ферамид ва коамид субстанциялари, «Комбисол Нео», «Фелозин Нео», «Кандифлю®Нео», «Метромед®Нео» ва «Плазмикс» инфузия учун эритмалари олинган.

Тадқиқотнинг предмети инфузион эритмалар учун субстанциялар синтези, сифат назорати, уларни стереокимёвий тузилишини аниқлаш, стандартлаштириш ва сифатни таъминлаш усуллари такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларни олиб бориш жараёнида хроматографик (ЮССХ), спектрофотометрик (УБ- ва ИК-) ва бошқа давлат фармакопеларига киритилган таҳлил усуллари қўлланилган. Инфузион эритмаларни ишлаб чиқаришда юзага келиши мумкин бўлган хавфларни аниқлаш ва идентификация қилиш, шунингдек технологик жараёнларни валидация қилиш мақсадида НАССР – Hazard analysis critical control point - хавф таҳлили усулидан фойдаланилган. ICH Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology тавсияларига мувофиқ аналитик жараёнлар учун валидация кўрсаткичлари, хусусан усулнинг тўғрилиги, аниқлиги, ўзига хослиги, чизиқлилиги ва такрорланиши каби мезонлар ишлатилган. Синтез қилинган Ферамид ва Коамид молекуласининг структураси «Xcalibur Oxford Diffraction» CCD-дифрактометрида аниқланган ва тажриба маълумотларни йиғиш стратегиясида CrysAlisPro дастуридан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор рентгеноструктура ва спектроскопик усуллар ёрдамида коамид субстанциясининг тузилиши аниқланган;

биринчи марта ферамид ва коамидни гидроксипропил-β-циклодекстрин комплексини сақлаган антианемик таъсирга эга янги оригинал препаратнинг стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган;

бир қатор антибактериал ва плазма ўрнини босувчи инфузион эритмаларнинг сифат меъёрлари ишлаб чиқилган;

препаратларнинг кимёвий ўзига хос тузилишини инобатга олган ҳолда инфузион эритмалардаги аминокислоталарни идентификация қилиш ва

миқдорини аниқлаш учун УБ-детекторли ЮССХ усули оптималлаштирилган;

«Плазмикс» инфузия учун эритма таркибидаги гидроксипропилкрахмал моддасининг сифати ва молекуляр оғирлигини аниқлашда вискозиметрия усулидан фойдаланиш имконияти мавжудлиги аниқланган;

«Ишикава диаграммаси» ва НАССР – Hazard analysis critical control point ёрдамида - ҳавфни таҳлил қилиш усули ёрдамида инфузион эритмалар учун ишлаб чиқариш сифатига таъсир қилувчи омиллар аниқланган;

Объектларнинг технологик жараёнлари ва аналитик таҳлил усуллари валидация қилинган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

инфузион эритмалар ишлаб чиқариш жараёнига сифатни таъминлаш тизимини, шунингдек инфузион эритмалар ишлаб чиқаришда танқидий нуқталарни аниқлашда сифат воситаларидан фойдаланиш тизими такомиллаштирилган;

кўп компонентли инфузион эритмалар таркибидаги фаол моддаларни сифат ва миқдорий таҳлил усуллари ишлаб чиқилган;

антибактериал ва плазма ўрнини босувчи инфузион эритмаларни сифатини назорат қилишнинг ишлаб чиқилган ва тасдиқланган усуллардан дори воситаларининг сифатини кириш, оралиқ ва якуний назорат қилишда фойдаланилиш имкони аниқланган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти инфузион эритмаларни ишлаб чиқариш жараёнининг сифатини таъминлаш методологиясини такомиллаштиришга комплекс ёндашиш ҳамда ички ва ташқи бозорда рақобатбардош антибактериал ва плазма ўрнини босувчи препаратларни яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотлар натижаларининг амалий аҳамияти оригинал «Феркамид» комплекс антианемик инфузион препаратининг сифат меъёрлари ишлаб чиқилганлиги ҳамда инфузион эритмаларни ишлаб чиқаришда таклиф қилинган сифатни таъминлаш комплекс чора-тадбирлар асосида «Remedy Group» МЧЖ ҚК амалиётига «Яхши ишлаб чиқариш амалиёти» (GMP) тизими жорий этилганлиги билан изоҳланади. Ўрганилаётган инфузион препаратларни серияли ишлаб чиқариш ушбу гуруҳ дори воситаларини ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Антибактериал ва плазма ўрнини босувчи инфузион препаратларни ишлаб чиқариш сифатини таъминлашда методологик ёндашувларни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Комбисол Нео» инфузион эритмаси ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК томонидан тиббиётда қўллашга рухсат этилган (МХ 42 Уз-7445-2019). Натижада маҳаллий дезинтоксикацион ва шокка қарши дори воситаларнинг ассортименти кенгайтириш имконини берган;

«Фелозин Нео» ва «Плазмикс» 6% инфузия учун эритмалар ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК томонидан тиббиётда қўллашга рухсат этилган (МХ 42 Уз-4546-2018, МХ 42 Уз-5551-2016). Натижада плазма ўрнини босувчи парентерал озуқа учун ва плазма ўрнини босишга мўлжалланган дори воситаларни ишлаб чиқариш йўлга қўйилган;

«Кандифлю®Нео» 200 мг/100 мл ва «Метромед®Нео» 500мг/100мл инфузия учун эритмалар ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК томонидан тиббиётда қўллашга рухсат этилган (МХ 42 Уз-4551-2017, МХ 42 Уз-4352-2016). Натижада олинган дори воситалари бактериял ва замбуруғли касалликларни самарали даволаш имконини берган;

«Кандифлю®Нео» (DV/M00693/03/16), «Плазмикс» (DV/M 00969/08/16), «Комбисол Нео» (DV/M 02501/04/19), «Фелозин Нео» (DV/M 00658/03/16), «Метромед®Нео» (DV/M 00586/01/16) антибактериял ва плазма ўрнини босувчи инфузион эритмаларга рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномалари олинган ва тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат берилган. Натижада ушбу дори воситалари «Remedy Group» ҚК томонидан ишлаб чиқарилиши йўлга қўйилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола (8 та республика ва 3 та хорижий журналларда) чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, 7 та боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 200 бетни ташкил этган.

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 «**Инфузион эритмаларни сифатини таъминлаш муаммолари ва ҳолати**» бўлиб, дори воситаларининг сифатини таъминлаш соҳасидаги Ўзбекистон Республикасининг меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатлар базасини таҳлил қилиш, инфузион эритмалар ишлаб чиқариш жараёнини ташкил этиш, уларнинг сифатини таъминлаш учун илмий ва услубий ёндашувларни ишлаб чиқиш муҳимлигини акс эттирувчи маҳаллий ва хорижий адабиётлар таҳлили, шунингдек циклодекстринларни дори воситаларнинг самарадорлигини оширишдаги ролини ўрганишга бағишланган. Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорини ўрганиш натижалари инфузион эритмалар ишлаб чиқариш жараёнини ташкил этиш, шунингдек, қон ҳосил қилиш тизимига таъсир этувчи дори воситаларини ишлаб чиқариш самарадорлиги ва сифатини ошириш зарурлиги кўрсатилган.

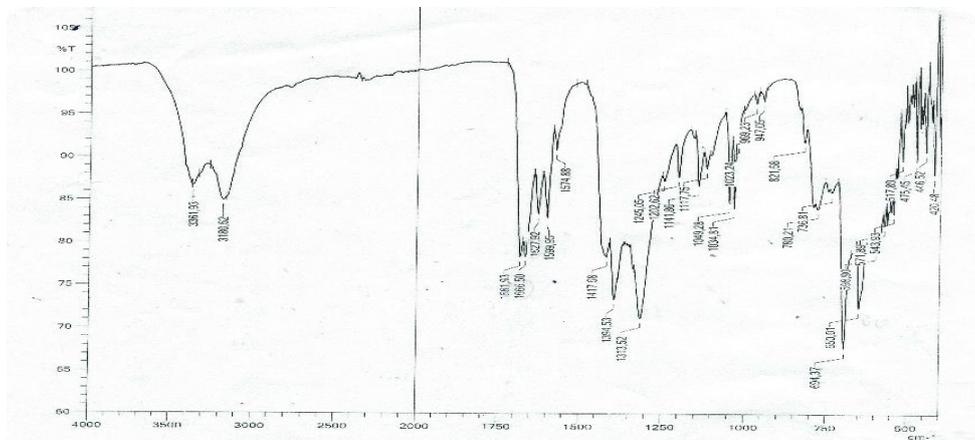
Диссертациянинг иккинчи бобида «**Тадқиқот объекти, материаллари ва таҳлил усуллари**» стандарт намуналар, дори субстанциялари, тадқиқотларда ишлатиладиган кимёвий ва фармацевтика таҳлиллари учун асбоб-ускуналар рўйхати акс эттирилган, шунингдек материаллар, усуллар ва тадқиқот объектлари келтирилган.

Учинчи боб «**Ферамид ва коамид сақлаган янги оригинал таркибни ишлаб чиқиш**» га бағишланган бўлиб, унда янги инструментал усуллардан фойдаланган ҳолда ферамид ва коамид субстанцияларининг синтези ва тузилишини ўрганиш бўйича тадқиқотлар натижалари, шунингдек, шартли равишда «Феркамид» деб номланган янги антианемик инфузион препарат учун мақбул таркиб ва стандартлаштириш усуллари ишлаб чиқиш натижалари келтирилган.

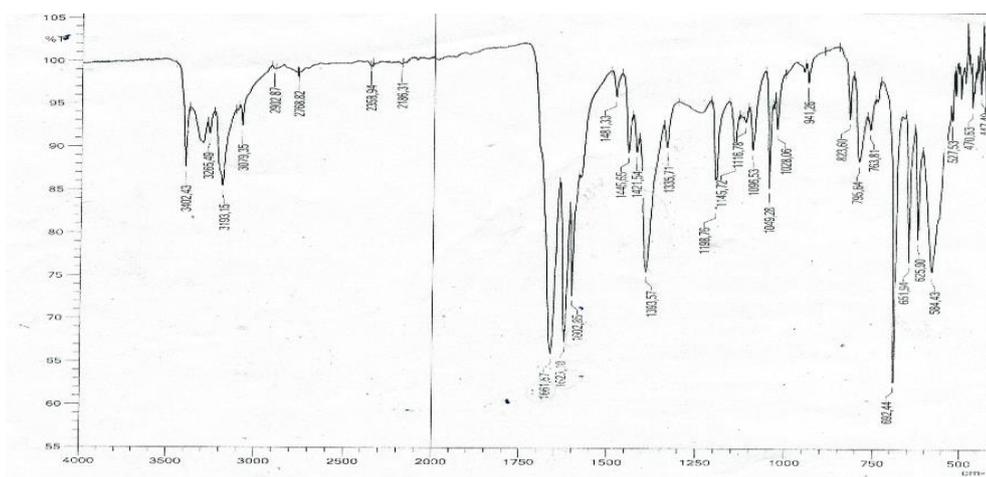
Ферамид ва коамиднинг синтези профессор М.А.Азизов монографиясида келтирилган усул билан амалга оширилди. Коамид молекулаларининг кимёвий тузилишига аниқлик киритиш учун аналогик таркибли никотинамидли кобальт нитрат комплексининг монокристалли олинган. Ушбу кристалларнинг кристаллографик параметрлари «Xcalibur Oxford Diffraction» CCD-дифрактометрда аниқланди ($\text{CuK}\alpha$ - нурланиш, графитли монокроматор, хона ҳароратида): триклин кристаллар, пр.гр. P-1, $\text{C}_{44}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{N}_2$, $a=7.030(3) \text{ \AA}$, $b=8.380(4) \text{ \AA}$, $c=10.248(4) (14) \text{ \AA}$, $\alpha=100.06(4)^\circ$, $\beta=108.23(4)^\circ$, $\gamma=95.70(4)^\circ$, $V=556.9(5) \text{ \AA}^3$, $Z=2$, $D_{\text{хис.}}=1.596 \text{ г/см}^3$. Тажриба маълумотларни йиғиш стратегияси CrysAlisPro дастури ёрдамида амалга оширилди. Интеграциялашган интенсивлик графит кристаллида акс эттириш орқали монокроматизация қилинган ω - сканерлаш усули билан ўлчанди. R-омилнинг якуний қиймати $R = 0.163$, ($wR2 = 0.3855$).

Кобальтнинг нитратли ва хлоридли ацидокомплексларининг никотинамид (НА) билан ИҚ спектрлари қиёсий таҳлил қилинди, бу ерда кобальт комплексларининг валент тебранишлар соҳаси $\nu(\text{CO})$ мос равишда 1666 ва 1661 см^{-1} даражаларида кузатилиб, уларнинг деформацион тебранишлари $\delta(\text{CO})$ ҳам деярли 650 ва 651 см^{-1} га яқин жойда намоён бўлди (1,2 -расмлар). Никотинамиднинг пиридин ҳалқасидаги C-C-N боғларининг веер тебранишлари частотаси нитрокомплексда 1142 см^{-1} ва хлорид

комплексида 1145 см^{-1} даражасида кузатилди. ν ҳалқанинг соҳалари мос равишда 1599 ва 1597 см^{-1} ни ташкил қилди. Спектрда ўзига хос хусусиятлар ИҚ-нинг ўрта қисмида намоён бўлди, яъни нитрат комплексида ν_{as} ва ν_s нитро гуруҳларига хос бўлган 1599 ва 1417 см^{-1} даражадага нисбатан интенсив чизиқлар кузатилди.

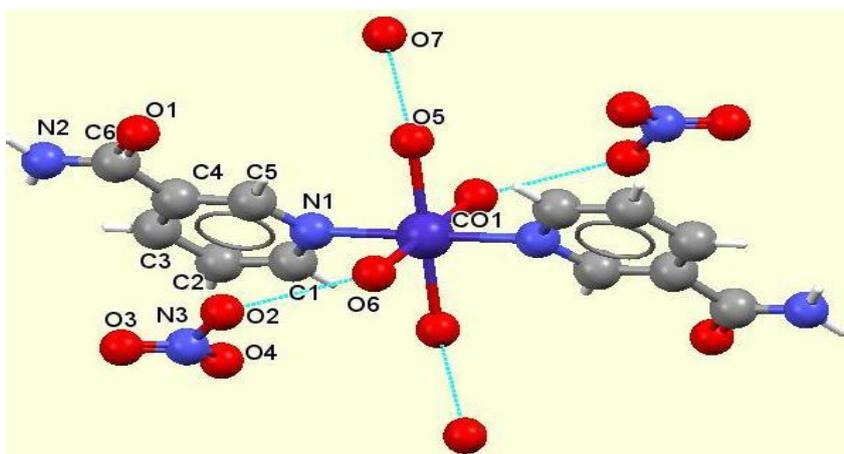


1-расм . $[\text{Co}(\text{NA})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{NO}_3)_2$ комплексининг ИҚ-спектри



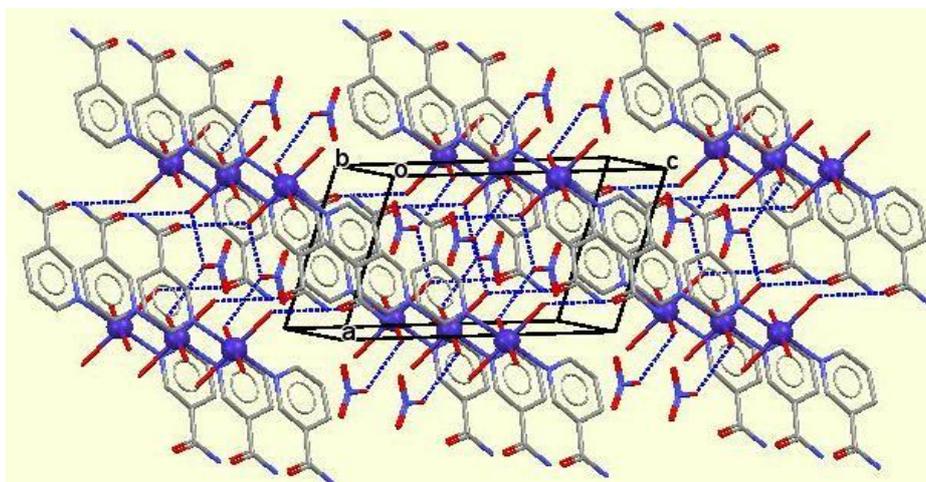
2-расм . Коамид субстанциясининг ИҚ-спектри

Ютилишнинг ИҚ - спектрларини қиёсий таҳлил қилиш натижалари никотинамид молекулаларининг координацион хусусиятининг комплекслардаги кобальт атомига ўхшашлигини кўрсатди. Рентгеноструктур таҳлил олинган комплексларнинг кристаллари дискрет ионлардан ташкил топганлигини: $[\text{Co}(\text{NA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ катионлар, нитрат NO_3^- - анионлари, шунингдек сув молекулалари. Co^{2+} ионининг координацион полиэдри деярли мукамал октаэдр N_2O_4 бўлиб, у сувнинг экваториал ҳолатидаги 4 та кислород атомидан ва никотинамид молекуласининг аксиал ҳолатидаги 2 та циклик азотидан ҳосил бўлган (3-расм). Co^{2+} ионлари симметриянинг кристаллографик марказларида локализация қилинган, элементар ячейканинг мустақил қисми 0,5 кобальт иони, битта никотинамид молекуласи, иккита координацион боғланган сув ва битта боғланмаган сув молекуласидан иборат.



3-расм. Комплексинг молекуляр тузилиши

Кристалл тузилиш (4-расм) $[\text{Co}(\text{NA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+} (\text{NO}_3)_2$ ионлари орасидаги уч ўлчамли водород боғлари, шунингдек, сувнинг боғланмаган молекулалари билан ажралиб туради: ҳар бир нитрат аниони иккита кристаллизацион сув молекуласи ва битта координацион боғланган сув молекуласи билан, кристаллизацион сув молекулалари эса никотинамид молекулалари билан боғланган.



4-расм. Комплексинг кристаллик структураси

Ферамид ва коамиднинг синтез қилинган молекулаларининг сифат назорати амалдаги меъёрий ҳужжатларига мувофиқ олиб бориб тасдиқланди.

Кейинчалик, оригинал «Феркамид» инфузион эритмасининг таркиби ва сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар олиб борилди. Олиб борилган изланишлар натижасида қуйидаги оптимал таркиб танланди:

Ферамид – 2,0 г

Коамид – 1,0 г

Аскорбин кислотаси – 0,5 г

Гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HP-β-CD) – 7,3 г

Натрий хлорид – 0,9 г

Инъекция учун сув –100 мл гача.

Ферамид ва коамиднинг НР-β-CD билан янги комбинациясини олиш жараёнида уларнинг «мехмон-мезбон» турдаги комплекс ҳосил қилиши аниқланди. Комплекс ҳосил бўлиши элемент таҳлил ва молекулаларнинг ИҚ спектрлар таҳлили буйича ўрганилди.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида янги таркибдаги «Феркамид» композициясининг сифатини назорат қилиш усуллари ишлаб чиқилди. Олиб борилган тадқиқотлар натижалари қуйидаги жадвалда келтирилди.

1-жадвал

«Феркамид», инфузия учун эритманинг спецификацияси

Кўрсаткичлар	Таҳлил усуллари	Меъёрлари
Тасвирланиши	Визуал	Тиниқ сариқ-қизил рангдаги эритма
Чинлиги	МХ га мувофиқ	Fe, Co сифат реакциялари
Тиниқлиги	Визуал, АҚШ Ф	Препарат эритмаси тиниқ бўлиши керак
рН	Потенциометрик, АҚШ Ф	3.5 дан 4,5 гача
Ферамид ва коамиднинг миқдорий таҳлили	Титриметрик	Ферамид - 1 мл эритмада 0,018 г дан 0,022 г гача Коамид - 1 мл эритмада 0,009 г дан 0,012 г гача
2-гидроксипропил-β-циклодекстриннинг миқдорий таҳлили	Рефрактометрик	1 мл эритмада 0,070 г дан 0,082 г гача

Механик қўшимчалар, бактериал эндотоксинлар, стериллик, токсиклик ва тўлдирилиш ҳажми каби кўрсаткичлар фармакопояларда келтирилган маълум усуллар ёрдамида аниқланди. Шундай қилиб, олиб борилган изланишлар асосида янги «Феркамид» композицияси, унинг сифат кўрсаткичлари ва меъёрлари белгиланди.

«Феркамид» препаратининг самарадорлиги унинг бир компонентли таркиблари, шунингдек Lek d.d. (Словения) томонидан ишлаб чиқарилган «Феррум –Лек», инъекция учун эритмаси дори препарати билан қиёсий фармакотоксикологик тадқиқотлари натижасида аниқланди. Бунда, НР-β-CD билан биргаликда олинган ферамид ва коамид комплекснинг инфузион эритмасининг ўткир захарлиги уларнинг битта компонентли коамид таркибига нисбатан анча пастлигини кўрсатди. Феркамиднинг хусусий фаоллигини ўрганиш унинг гемоглобинга таъсири нуқтаи назаридан олиб борилди, бунда маълум бўлган «Феррум –Лек» (Словения) препаратидан кам эмаслигини аниқланди.

Диссертациянинг тўртинчи боби «Плазма ўрнини босувчи ва антибактериал таъсирга эга бўлган кўп компонентли инфузион эритмаларининг сифатини бошқариш усуллари такомиллаштириш» га бағишланган.

Инфузия учун «Комбисол Нео» эритмаси ва таркибидаги натрий лактатнинг миқдорини аниқлаш усулини ишлаб чиқиш.

«Комбисол Нео» препарати, инфузия учун эритма кўп компонентли дори воситалари гуруҳига киради.

«Комбисол Нео» таркиби, инфузия учун эритма 100 мл:

Натрий хлорид - 175,0 мг

Калий хлорид – 150,0 мг

Натрий лактат– 200,0 мг

Глюкоза - 2700,0 мг

Инъекция учун сув –100 мл гача.

Препарат таркибидаги натрий лактатининг таҳлилини ўтказиш учун фаол моддани чинлиги ва миқдорий таҳлил босқичларини бирлаштиришга имкон берадиган УБ-детектор билан таъминланган ЮССХ усулидан фойдаланилди. Таҳлил натижаларини метрологик тавсифи 2-жадвалда келтирилди.

2-жадвал

«Комбисол Нео» препаратидаги натрий лактат миқдорини аниқлаш натижалари

«Комбисол Нео» препарати таркибидаги натрий лактат миқдори	Стандарт бўйича меъёри	Аниқланган миқдор, мг	Метрологик тавсифи
2,0 мг /мл	1,8 дан 2,4 мг/мл гача	2,301	$X_{\text{ўрт}}$, мг/мл = 2,31 $F=4$ $S^2 = 2,28$ $\Delta\bar{x} = 1,91$ $\bar{\epsilon}, \% = 0,83$
		2,321	
		2,319	
		2,295	
		2,331	

Жадвалда келтирилган натижалар олинган маълумотларнинг ишончлилигини кўрсатди.

«Фелозин Нео» инфузион эритмаси таркибидаги аминокислоталарни аниқлаш

«Фелозин Нео», инфузион эритмасининг таркиби:

L -серин	0,1 г
L- аланин	0,2 г
L – изолейцин	0,352 г
L -лейцин	0,49 г
L –аспарагин кислотаси	0,25 г
L -тирозин	0,025 г
L – глутамин кислотаси	0,075 г
L - фенилаланин	0,533 г
L – аргинина гидрохлорид	0,50 г
L – лизин гидрохлорид	0,43 г
L - валин	0,36 г

L - треонин	0,25 г
L – гистидин гидрохлорид	0,25 г
L - триптофан	0,09 г
L - метионин	0,225 г
L-пролин	0,1 г
L – цистеин гидрохлорид	0,0172 г
L -глицин	0,76 г
Инъекция учун сув	100 мл гача

Аминокислоталар кимёвий таҳлил қилиш учун мураккаб объект бўлиб, бу молекулаларда гидрофоб (поляри бўлмаган углеводород-водород бўлаклари) ва гидрофил (карбон-, амин-, гидроксид- ва меркапто-) гуруҳларнинг мавжудлиги билан боғлиқ. Дори воситалари таркибидаги аминокислоталарнинг сифатини назорат қилишнинг асосий усуллари - капилляр электрофорез ва рефрактометрик детекторли ЮССХ усуллари. Кўпгина аминокислоталарда хромофор гуруҳларининг йўқлиги уларни аралашма ҳолида маҳаллий ишлаб чиқарувчилар учун нисбатан қулай бўлган ультрабинафша детекторли ЮССХ усули ёрдамида аниқлашни қийинлаштиради. УБ детекторли ЮССХ усули олиб бориш учун синов эритмасидаги аминокислоталарни дериватизация жараёнини олиб бориш талаб этилади.

Текширилувчи эритмадаги аминокислоталарни аниқлаш қуйидаги шароитларда амалга оширилди:

- Agilent 1100 серияли ААА аминокислоталарининг таҳлили учун махсус колонкали хроматограф
- детектрлаш - УБ-338 нм
- колонка ҳарорати – 40⁰ С
- кўзгалувчан фаза А - 0,05 М натрий ацетат эритмаси, натрий цитрат билан рН = 7,8 га етказилган
- кўзгалувчан фаза Б - Метанол: ацетонитрил (1: 1)
- хроматография шароити - градиентли.
- Дериватив реагентлар - ортофтал алдегиди (ОФА) эритмаси, натрий тетраборат ва β-меркаптоэтанол аралашмаси 5: 250 нисбатида.

Дастлабки деривация қилинган синов эритмасининг тайёрланиши: 100 мкл текширилаётган эритма зич ёпиладиган қоқоқ билан жиҳозланган хроматографик идишга жойлаштирилади, 290 мкл ОФА ва 100 мкл натрий тетраборатнинг β -меркаптоэтанол билан аралашмаси қўшилади. 3 дақиқа давомида яхшилаб чайқатилади. Вақт ўтгач, реакцион аралашмага 100 мкл кўзгалувчан фаза (А ва Б, 1:1 нисбатда) қўшилади.

Стандарт намуна эритмаларининг тайёрланиши: хроматографиялаш давомида аминокислоталарнинг ушланиш вақтига қараб, аминокислоталар стандарт намуналар аралашмаларининг 4 хил эритмаси тайёрланади.

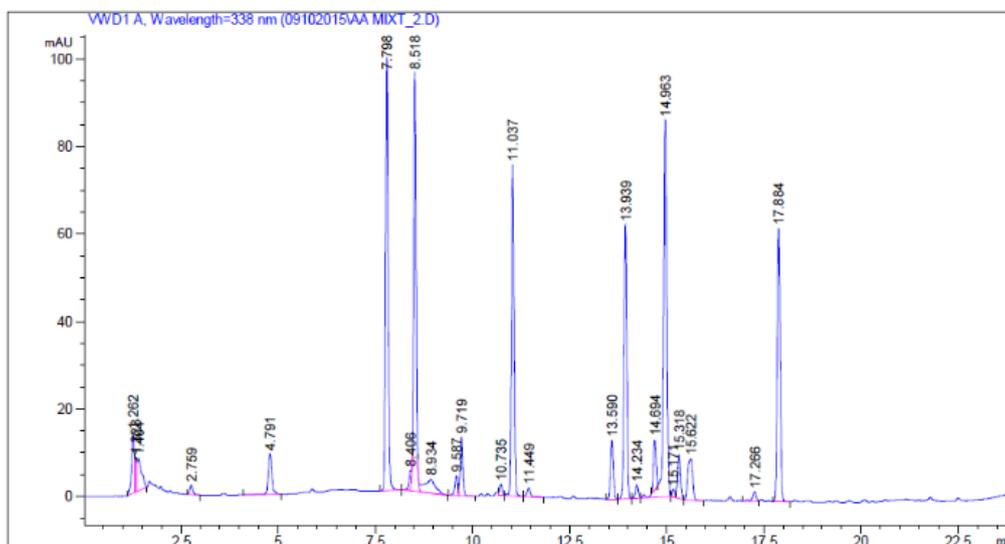
1-аралашма: аспарагин кислотаси, глутамин кислотаси, глицин, тиронин, валин, метионин, треонин, лизин г/х

2-аралашма: глутамин кислотаси, гистидин г/х, тирозин, лизин г/х.

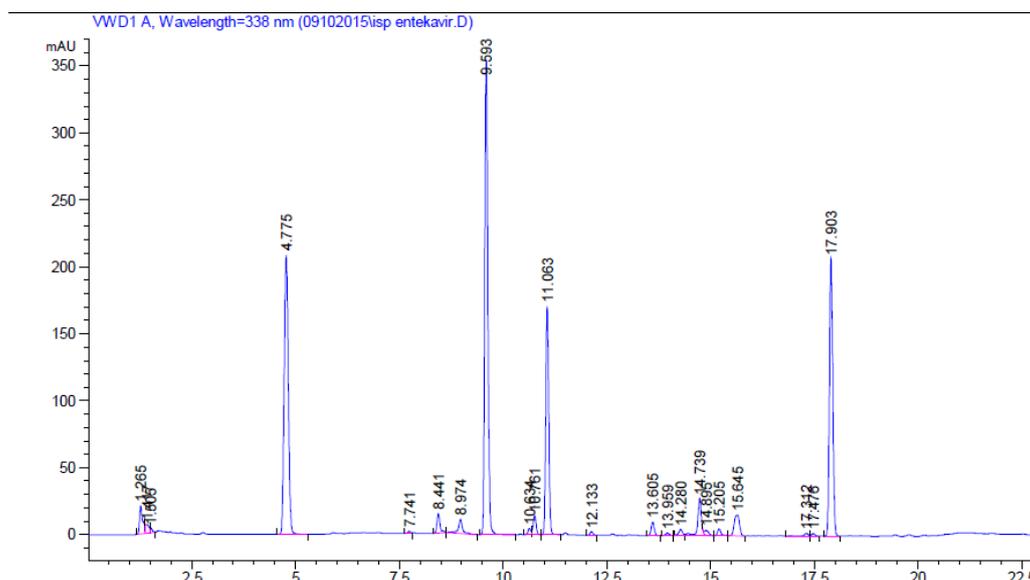
3-аралашма: треонин, аргинин г/х, изолейцин.

4-аралашма: глутамин кислотаси, серин, треонин, гистидин г/х, валин, триптофан, фенилаланин, лизин г/х

1- ва 2- аралашма хроматограммалари 5-6 расмларда келтирилган.



5-расм. Аминокислоталар (1-аралашма) стандарт намуна эритмасининг хроматограммаси



6-расм. Аминокислоталар (2-аралашма) стандарт намуна эритмасининг хроматограммаси

5-6 расмларда ва 3- жадвалда келтирилган натижалар аминокислоталар таҳлилида УБ детекторли ЮССХ усулини қўллаш мумкинлигини кўрсатди. Хроматограммалар хар бир аминокислотанинг аниқ ажралиши ва идентификацияси кўрсатмоқда. Олинган чўққилар юзаларини интеграция қилиш натижалари асосида текширилувчи эритмадаги аминокислоталар

миқдори ҳисоблаб топилди ва 1 мл препарат таркибида аминокислоталар миқдори 80-120% оралиғида бўлиши кераклиги маълум бўлди.

3-жадвал

«Фелозин Нео», инфузион эритмадаги аминокислоталарнинг миқдорий таҳлил натижалари

Компонентлар	Олинган миқдор, мг/мл	Инфузион эритма таркибидаги аминокислоталар миқдорининг рухсат этилган меъёри, мг/мл	Аниқланган миқдорнинг ўртача қиймати, мг/мл	Миқдори, %
L-серин	1,0	0,8-1,2	0,9	90,0
L-аланин	2,0	1,06-2,4	1,8	90,0
L-изолейцин	3,52	2,81-4,22	3,2	90,0
L-лейцин	4,9	3,92-5,88	4,1	83,6
L-аспарагин кислотаси	2,5	2,0-3,0	2,48	99,2
L-тирозин	0,25	0,2-0,3	0,22	88,0
L-глутамин кислотаси	0,75	0,6 -0,9	0,78	102,0
L-фенилаланин	5,33	4,26-6,39	5,12	96,0
L-аргинин гидрохлорид	5,0	4,0-6,0	4,95	99,0
L-лизин гидрохлорид	4,3	3,44-5,16	4,2	97,6
L-валин	3,6	2,88-4,32	3,9	108,0
L-треонин	2,5	2,0-3,0	2,35	94,0
L-гистидин гидрохлорид	2,5	2,0-3,0	2,4	96,0
L-триптофан	0,9	0,72-1,08	0,85	94,4
L-метионин	2,25	1,8-2,7	2,14	95,1
L – цистеин гидрохлорид	0,172	0,137-0.206	0,162	94,1
Глицин	7,6	6,08-9,12	7,4	97,3
Регенерациянинг ўртача фоизи				95,2 %
Вариация коэффиенти				2 %
Ўртача қийматдан стандарт четланиш				1,88
Услубнинг нисбий хатолиги				1,01%

Олинган маълумотлар 83,6% дан 108% гача бўлиб у 80-120% оралиғига тўғри келиб, регенерациянинг ўртача фоизи 95% ни ташкил этди, бу эса услубнинг қониқарли эканлигини далолат беради. Вариация коэффиенти ва услубнинг хатолиги олинган натижаларнинг бир хиллиги ва аниқлигини кўрсатади. Миқдорий таҳлил натижаларининг сон кўрсаткичлари ва уларнинг метрологик тавсифи услубнинг ишончлилигини, шунингдек уни

инфузион эритмалар ишлаб чиқариш жараёнида бошланғич ва якуний маҳсулот сифатини баҳолаш учун қўллаш мумкинлигини кўрсатди.

«Плазмикс», инфузион эритмаси таркибидаги гидроксиптилкрахмалнинг молекуляр оғирлигини аниқлаш учун вискозиметрик таҳлил усули ишлаб чиқиши

Гидроксиптилкрахмал (ГЭК) - ўсимлик крахмалининг унуми бўлиб, у декстроза (глюкоза) нинг С2 ва С6 тадан гидроксиптилланган қолдиқларидан иборат. Тиббийётда плазма ўрнини босувчи дори воситаси сифатида кенг қўлланилади.

Синов учун Оствальда ва Уббелодде капилляр вискозиметрларидан фойдаланилди. Текширилувчи модда - гидроксиптилкрахмал 200 / 0,5 субстанцияси бўлиб, ишлаб чиқарувчи томонидан эълон қилинган молекуляр оғирлиги 170 000 дан 230 000 кДа гача бўлиши керак. ГЭК моддасининг эритувчиси сифатида 0,05 М NaNO₃ эритмасидан фойдаланилди. Эритманинг оқиш вақти камида беш марта аниқланди ва ўртача қиймати қабул қилинди. Олинган натижалар асосида нисбий ($\eta_{\text{нис}}$), солиштирма ($\eta_{\text{сол}}$), келтирилган ($\eta_{\text{кел}}$) ва характеристик ($[\eta]$) қовушқоқликлар ҳисоблаб топилди. Олиб борилган тадқиқотлар натижалари 4 ва 5-жадвалларда келтирилган.

4- жадвал

ГЭК эритмаларининг оқиш вақти

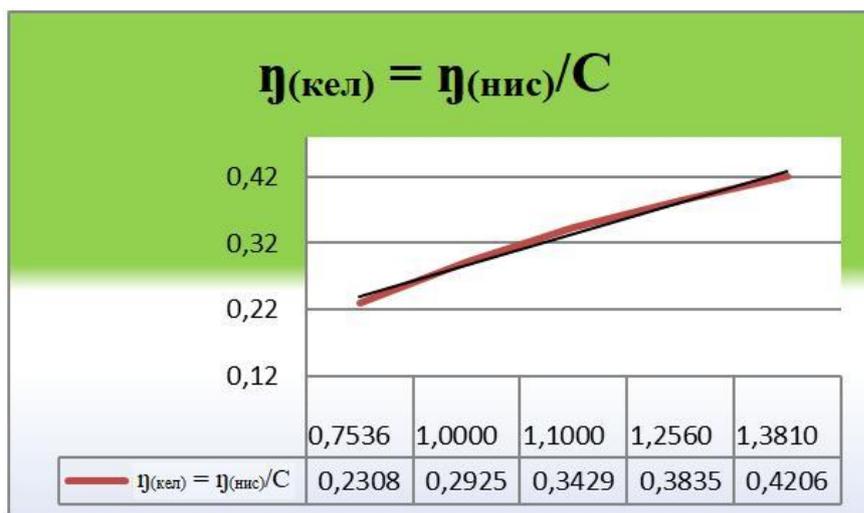
Турли концентрациядаги (С, %) ГЭК эритмаларининг оқиш вақтларининг ўртача қийматлари						
С ₀ (тоза эритувчи – 0,05 М NaNO ₃)	С ₁ = 0.75	С ₂ = 1.0	С ₃ = 1.1	С ₄ =1.25	С ₅ = 1,38	С ₀ (тоза эритувчи – 0,05 М NaNO ₃)
t ₀ бош	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₀ охи
1.4159	1,71	1,83	1,95	2.06	2,19	1,4355

5-жадвал

ГЭК эритмаларининг қовушқоқлик қийматлари

С, в %	t, сек	$\eta_{\text{нис}} = t/t_0$	$\eta_{\text{сол}} = \eta_{\text{нис}} - 1$	$\eta (\text{кел}) = \eta_{\text{сол}}/С$	ln η (нис)	ln η (нис)/С
0,9	1,71	1,208	0,208	0,2308	0,1887	0,2097
1	1,83	1,292	0,292	0,2925	0,2566	0,2566
1,1	1,95	1,377	0,377	0,3429	0,3201	0,2910
1,2	2,06	1,460	0,460	0,3835	0,3786	0,3155
1,3	2,19	1,547	0,547	0,4206	0,4361	0,3355

Характеристик қовушқоқлик бир неча концентрациялар учун ноль концентрацияга нисбатан келтирилган қовушқоқликни ($\eta_{\text{кел}}$) график асосида экстраполяция қилиш йўли билан аниқланди. Бунда характеристик қовушқоқликни ҳисоблаш схемаси 7 расмда келтирилди.



7- расм Характеристик қовушқоқликни ҳисоблаш графиги

Эритмаларнинг концентрациясига нисбатан келтирилган қовушқоқликнинг график экстраполяцияси қиймати 0,22 га тўғри келди. Олинган қиймат асосида Марк-Хувинк формуласи бўйича ГЭКнинг молекуляр оғирлиги ҳисобланди:

$$[\eta] = KM^a$$

K ва a қийматлари Америка корпорациясининг полимерлар стандартларнинг маълумотномасида (American Polymer Standard Corporation/ Mark-Houwink parameters) жойлашган, бунди ГЭК учун K ва a қийматлари 0.000637 ва 0.289га тенг. Сон қийматларни қўллаган ҳолда юқорида келтирилган ҳисоблаш формула орқали ГЭК аниқланган молекуляр массаси 210 271 кДа ташкил қилди.

«Кандифлю®Нео», инфузия учун эритмасини сифат меъёрларини ишлаб чиқиши

Инфузион эритмадаги асосий таъсир қилувчи модда флуконазолнинг сифатини баҳолаш мақсадида УБ-спектрофотометрия усули таклиф қилинди.

Флуконазол триазолнинг ҳосиласи бўлиб, у оқ ёки деярли оқ рангли гигроскопик кристалл кукундир. Метанолда осон эрийди, ацетонда эрийди, сувда кам эрийди.

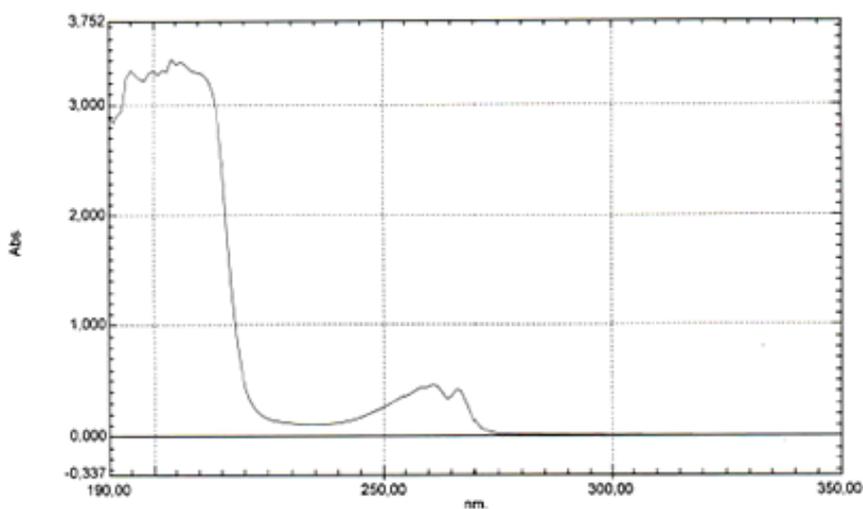
«Кандифлю®Нео», инфузия учун эритма (200 мг / 100 мл) таркиби:

Флуконазол – 200 мг

Натрий хлорид – 900 мг

Инъекция учун сув – 100 мл гача

Флуконазол стандарт намунасининг USPRS дастлабки скрининг тахлили шуни кўрсатдики, флуконазол 220 нм дан 280 нм тўлқин узунлиги оралиғида, қатлам қалинлиги 1 см бўлган кюветаларда ҳамда 0,02% концентрацияда 261 ± 2 нм тўлқин узунлигида максимум нур ютиш хусусиятига эга (8- расм).



8-расм. Флуконазол стандарт намунаси эритмаси УБ спектри

Тахлил натижалари ва уларнинг метрологик тавсифи 6 жадвалда келтирилган.

6- жадвал

«Кандифлю® Нео» препаратидagi флуконазол миқдорини баҳолаш натижаларининг метрологик тавсифи

Фаол бирикманнинг миқдори, мг/100 мл	Фаол бирикмаларнинг миқдори, мг/мл	Аниқланган миқдорнинг ўртача қиймати, Х _{ўр}	Аниқлашнинг стандарт четланиши, S	Нисбий стандарт четланиш, RSD	Нисбий хатолик, ε _{ср}
Флуконазол					
200,0	1,8 – 2,2	1,89	0,0212	1,0%	1,49%

Жадвалда келтирилган метрологик тавсиф натижалари, флуконазол учун ишлаб чиқилган миқдорий тахлил усулининг уртача нисбий хатолиги меъер чегарасида эканлигидан далолат беради, бу эса дори воситасининг сифатини баҳолашда қўллашга имкон яратади.

«Метромед®Нео», инфузия учун эритма таркибидаги метронидазол миқдорини баҳолаш усуллари.

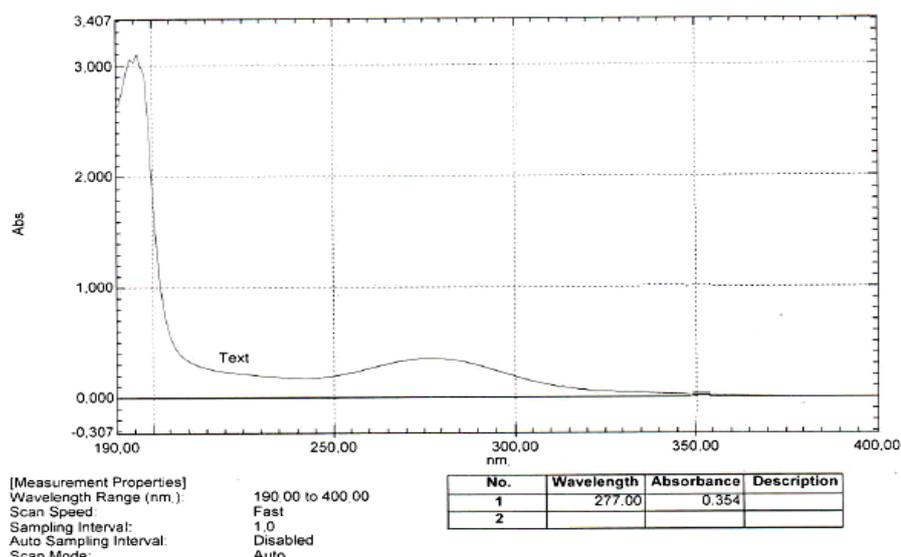
«Метромед® Нео» инфузион эритма қуйидаги таркибга эга:

Метронидазол - 500 мг

Натрий хлорид - 800 мг

Инъекция учун сув - 100 мл гача

Метронидазол ёки 2- (2-метил-5-нитроимидазол-1-ил) оқ рангдан оқ сарғиш-яшил тусдаги кукун, сувда, ацетон ва 96 % этанолда кам эрийди. Метронидазолнинг 0,01 мг / мл концентрацияли 0,1 м хлорид кислотасидаги ИСН эритмаси тайёрланди. Олинган эритманинг УБ спектри тўлқин узунлиги 230 нм дан 350 нм гача бўлган қатлам қалинлиги 1 см бўлган кюветаларда аниқланди (9-расм).



9-рasm. Метронидазол ИСН эритмасининг УБ спектри

Юқорида келтирилган спектр таҳлили метронидазолнинг тўлқин узунлиги 277 нм бўлган максимал ютилишга эга эканлигини кўрсатди.

Инфузион эритмадаги метронидазол миқдорини аниқлаш учун унинг 0,01 мг / мл концентрациядаги синов эритмаси тайёрланди ва ҳосил бўлган эритманинг оптик зичлиги 277 нм тўлқин узунлигида ўлчанди. Солиштириш эритмаси сифатида 0,1 М хлорид кислотасидан эритмасидан фойдаланилди. Таҳлил натижаларининг метрологик тавсифи 7-жадвалда келтирилган.

7-жадвал

«Метромед® Нео», таркибидаги метронидазол миқдорини баҳолаш натижаларининг метрологик тавсифи

Фаол бирикманинг миқдори	Фаол бирикма миқдорининг меъёри, мг/мл	Аниқланган миқдорнинг ўртача қиймати, мг X _{ўр}	Аниқлашнинг стандарт четланиши, S	Нисбий стандарт четланиш, RSD	Нисбий хатолик, ε _{ср}
Метронидазол					
5,0 мг/мл	4,5 -5,5	4,720	0,1257	1,0%	1,96
		4,759			
		4,773			

Жадвалда келтирилган натижалар услубнинг нисбий хатоси 1,96% эканлиги ва маълумотларнинг ишончилигини кўрсатди. Ишлаб чиқилган оддий ва куп вақт талаб қилмайдиган усул метронидазолнинг миқдорий таҳлилинини нафақат тайёр маҳсулот таркибида, балки технологик жараённинг бошланғич босқичларида, яъни реактордан, қуйиш вақтида ҳамда стерилизациядан сўнг олинadиган намуналарнинг сифатини назорат қилишда қўллаш имконини яратади.

Барқарорлик ва яроқлилик муддати аниқлаш бўйича тадқиқотлар техник талабларни уйғунлаштириш бўйича халқаро конференция - ИСН талабларига

мувофиқ олиб борилди. Ушбу қўлланмага биноан ўрганилаётган объектларнинг барқарорлиги икки хил иқлим шароитларида ўрганилди: узок муддатли сақлаш ($25 \pm 2^\circ\text{C}$ ва $60 \pm 5\% \text{OB}$) 30 ой ва тезлаштирилган ($40 \pm 2^\circ\text{C}$ ва $75 \pm 5\% \text{OB}$) - 6 ой ичида. Барқарорликни ўрганиш ва яроқлилик муддатини аниқлаш тадқиқотлари ўрганилаётган объектларнинг МХ да кўрсатилган фармакопеевий кўрсаткичлари бўйича олиб борилди. Иқлим шароитларини моделлаштиришни талаб қиладиган барқарорликни ўрганиш учун BINDER (Германия) маркали ҳарорат ва намлиги назорат этиладиган ва бошқариладиган иқлим камерасидан фойдаланилди.

Барқарорликни аниқлаш жараёнида олиб борилган изланишлар натижасида қуйидаги сақлаш шароитларига риоя қилиш тавсия этилди: курук, қоронғи жойда 25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда. Амалга оширилган ишлар натижасида, препаратлар ушбу сақлаш шароитларига бардошли эканлиги тасдиқланди.

Диссертациянинг бешинчи боби «**Инфузион эритмаларни сифатини таъминлашда хужжатлаштириш тизимини яратиш ва шакллантириш**» га ва олтинчи боби «**Кўп компонентли инфузион эритмаларни технологик жараёни ҳамда таҳлил усуллариининг валидацияси**» га бағишланган. Инфузион эритмалар сифатини таъминлаш тизимини яратиш учун технологик жараёнлар ва аналитик усуллари текширишда тегишли хужжатлар ишлаб чиқиш таъминланди. Технологик жараённи валидациясининг аниқ методологияси йўқлиги сабабли, илк бор уни валидациялаш учун методология тақдим этилди. Хусусан, инфузион эритмалар ишлаб чиқарилиш технологиясини валидациялаш учун қуйидаги методология тавсия этилди:

Ишикава (Ishikawa diagram) диаграммасидан фойдаланиб инфузион эритмалар ишлаб чиқаришда ҳавфларни аниқлаш;

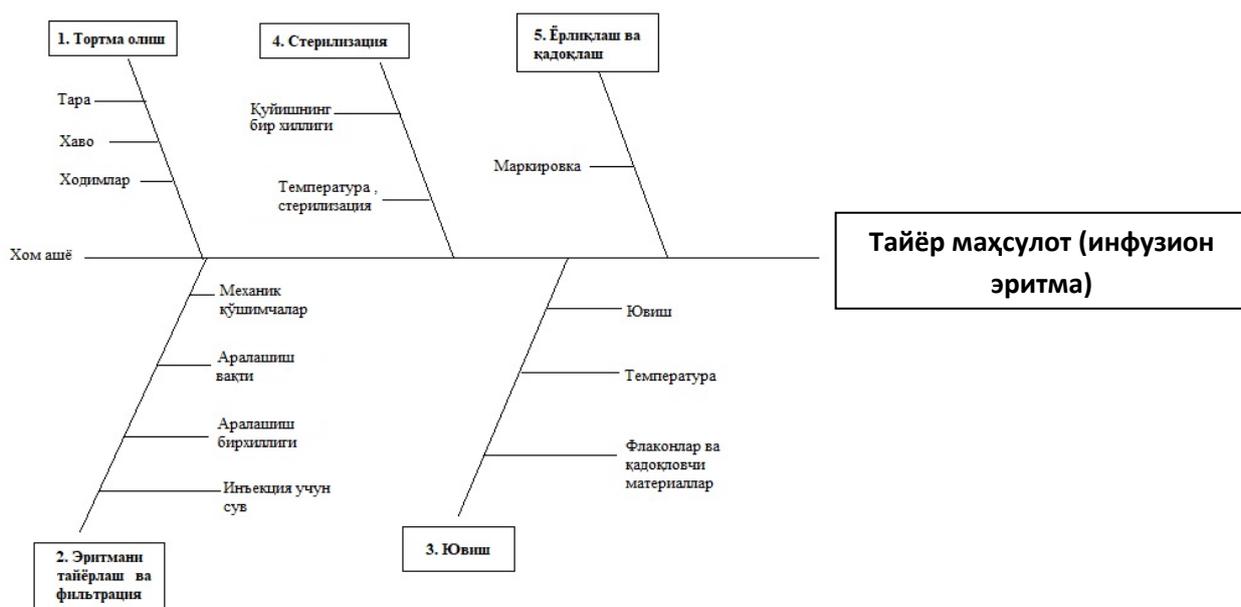
НАССР (Hazard analysis of control critical points- ҳавфни бошқариш ва танқидий бошқариш нуқталари) усули ёрдамида инфузион эритмалар ишлаб чиқаришда ҳавфларни таҳлил қилиш ва баҳолаш;

кириш, оралик ва тайёр маҳсулотнинг сифат меъёрларини белгилаш ва спецификациясини ишлаб чиқиш;

ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology – “Аналитик процедураларни текшириш: матн ва методология” талабларига мувофиқ таҳлил усуллариини валидациялаш;

Шухарт назорат харитасидан фойдаланган ҳолда маҳсулот сифатини шархлаш.

Ишикава диаграммаси муаммонинг сабабларини мунтазам равишда аниқлаш учун балиқ суяги шаклида сабаб-оқибат муносабатларини яратишни таъминлайди. Инфузион эритмалар ишлаб чиқаришда сабаб-оқибат муносабатларининг шаклланиши қуйидаги 10- расмда келтирилган.



10- расм. Инфузион эритма ишлаб чиқариш жараёнида хавфларни аниқлаш Ишикава диаграммаси.

НАССР усули ёрдамида хавф таҳлили қилинди ва танқидий назорат нуқталари аниқланди. Маълумотлар 8- жадвалда келтирилган.

**8- жадвал
Инфузион эритмаларни ишлаб чиқариш жараёнида хавфларни НАССР усулида таҳлил қилиш ва баҳолаш натижалари**

№	Жараёнлар номи	Хавфлар таҳлили	Хавфларни тугрилаш ва олдини олиш тадбирлари	Хавфни баҳолаш
1	Тарозда тортиш	Контаминация хавфи	Атроф муҳитни микробиологик назорати	8 (К)
2	Инъекция учун сувни олиш	Микроорганизмларни қўшилиб қолиш хавфи, Ускуналарнинг тўлиқ ювилмаслиги	Йиғиш учун ускуналар ва идишларни ювиш Инъекция учун сув таҳлили	10 (К)
3	Аралаштириш ва эритма тайёрлаш	Микдоран мос келмаслик	Спецификацияга мувофиқ оралик назоратни утказиш Эритманинг бир хиллиги ва аралаштириш вақтини ўрганиш	7 (К)
4	Филтрлаш	Механик ва бошқа аралашмаларнинг мавжудлиги	Спецификацияга мувофиқ оралик назоратни ўтказиш	7 (К)

8-жадвал давоми				
5	Флаконларни ювиш	Микробиологик контаминация	Флаконларни стериллаш. Стерилизация йўлакда ҳарорат ва сув ҳароратининг мониторинги	9 (К)
6	Қуйиш	Эритманинг номинал хажми ва сифат кўрсаткичлари ўртасидаги номувофиқлик	Спецификацияга мувофиқ игналарни тўлдирилишнинг ички ишлаб чиқариш назорати ва идишларга қуйишнинг бир хилликни ўрганиш	8 (К)
7	Стериллаш	Маҳсулот спецификациясига бевосита таъсир қилиш	Стерилизатор ҳароратининг мониторинги	9 (К)
8	Ёруғлик назорати	Маҳсулот спецификациясига бевосита таъсир қилиш	Механик аралашмалар мавжудлигининг таҳлилини ўтказиш	8 (К)
9	Тайёр маҳсулотни қадоқлаш, ёрликлаш кўриш ва	Ёрлик матнидаги хато, ёрликларни чалкашиб кетиши	Қадоқлаш материалларидаги матнини ёрликларни қадоқлаш ва ёрликлаш жараёнигача текшириш	4 (Нк)

Жадвалда келтирилган маълумотларда, кўрсатилган 9 та технологик жараёнларнинг орасида 8 таси энг муҳимлари бўлиб, улар маҳсулотнинг тегишли спецификациясини ишлаб чиқиш лозимлигини кўрсатади.

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), аниқлаш чегараси (detection limit), миқдорий чегара (quantitation limit), чизиқлилиқ (linearity), тўғрилиқлик (trueness), аниқлик (precision). Аналитик усул валидацияси олиб борилган изланишлар ва уларнинг натижалари ишончилиги ҳақида далолат берди ҳамда ишлаб чиқилган усуллар маҳсулотнинг кириш, оралик ҳамда якуний назорат қилишда қўллаш мумкинлигидан далолат берди.

GMP, ICH Q7 ва ICH Q10 талабларига мувофиқ ишлаб чиқарилаётган маҳсулотнинг муҳим кўрсаткичларидан бири бу маҳсулот сифатини шархлаш ҳисобланади. Маҳсулот сифатини шархлаш ишлаб чиқариш жараёнининг барқарорлигини ва дори воситаларининг сифатини назорат

қилиш имкониятини беради. Маҳсулот сифатини ва ўрганилаётган объектларнинг аналитик методологиясини баҳолашнинг бундай турини ўтказиш учун Шухарт назорат хариталарини тузиш усулидан фойдаланилди, бу ерда фаол бирикмаларнинг индивидуал X қийматлари ва ўзгарувчанлик оралиғи қийматига R нисбатан миқдорий баҳолашни таҳлил қилиш ва мониторингини олиб бориш асосида қуйидаги чегаралар ҳисоблаб чиқилган маълумотлар 9-жадвалда келтирилган:

9-жадвал

Таҳлил қилинган фаол моддалар учун X ва R хариталари

№	Таҳлил қилинаётган моддалар	CL(Марказий чизиқ)	UCL (Юқори назорат чегараси)	LCL (Қуйи назорат)
X харита				
1	Натрий лактат («Комбисол Нео»)	2,52	2,6	2,46
2	Аминокислотлар («Фелозин Нео»)	2,9	3,15	2,68
3	ГЭК («Плазмикс»)	5,95	6,15	0,49
4	Метронидазол («Метромед®НЕО»)	0,59	0,65	0,49
5	Флуконазол («Кандифлю®Нео»)	0,54	0,6	0,48
R харита				
1	Натрий лактат («Комбисол Нео»)	0,04	0,09	0
2	Аминокислотлар («Фелозин Нео»)	0,02	0,06	0
3	ГЭК («Плазмикс»)	0,05	0,07	0,035
4	Метронидазол («Метромед®НЕО»)	0,09	0,12	0,08
5	Флуконазол («Кандифлю®Нео»)	0,05	0,08	0

Жадвалда келтирилган маълумотлар ўрганилаётган объектлар фаол моддаларининг қийматлари назорат чегаралари тегишли оралиғда жойлашганлигини, бу эса кузатилган қийматларнинг статистик бир ҳиллигини кўрсатади ҳамда фаол моддаларни миқдорий баҳолашда ишлатиладиган усулларнинг барқарорлигини ҳам исботлайди.

«Ишлаб чиқилган инфузион препаратларнинг тиббий - биологик хусусиятлари» ни ўрганиш натижалари диссертациянинг еттинчи бобида келтирилган. Ўрганилаётган объектларнинг ўткир токсиклигининг клиник олди кўрсаткичлари ва ўзига хос фаоллиги маълум аналоглар билан

таққослаб ўрганилди. Бунда дори воситаларининг қуйидаги препаратлар билан биологик эквивалентлиги аниқланди:

«Феркамид» - Lek d.d. (Словения) томонидан ишлаб чиқарилган «Феррум-Лек», инъекция учун эритма препаратига;

«Комбисол Нео» - ОАЖ «Юрия Фарм» (Украина) томонидан ишлаб чиқарилган «Реосорбилат», инфузия учун эритма препаратига;

«Кандифлю®Нео» - ОАЖ «Юрия Фарм» (Украина) томонидан ишлаб чиқарилган «Флуконазол», инфузия учун эритма препаратига;

«Метромед®Нео» - КРКА, (Словения) томонидан ишлаб чиқарилган «Эфлоран», инфузия учун эритма препаратига;

«Фелозин Нео» - «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГМБХ», Германия) томонидан ишлаб чиқарилган «Инфезол», инфузия учун эритма препаратига.

«Плазмикс» - Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГМБХ (Германия) томонидан ишлаб чиқарилган «Рефортан® ГЭК 6%», инфузия учун эритма препаратига.

ХУЛОСАЛАР

1. Дори воситаларининг сифатини таъминлаш соҳасидаги меъёрий-ҳуқуқий базаси, дори воситаларни стандартлаштириш ҳолатлари, шунингдек, Ўзбекистон Республикасида инфузион эритмалар ишлаб чиқаришни ривожлантиришнинг асосий йўналишлари ўрганилди. Плазма ўрнини босувчи, антибактериал инфузион дори воситаларига талаб юқорилиги кўрсатилди ва ушбу гуруҳ дори воситаларни ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш илмий асосланди.

2. Коамид субстанцияси аналогининг кристалл тузилиши ўрганилиб, Коамид ва Ферамид асосида илк бор янги оригинал «Феркамид» антианемик инфузион препаратининг таркиби ва сифатини назорат қилиш усуллари тавсия этилди.

3. Инфузион эритмалар таркибидаги аминокислоталарни органик реактив билан дастлабки деривация қилиш орқали тесқари фазали ЮССХ усули ёрдамида сифат ва миқдорий баҳолаш усули ишлаб чиқилиб, ушбу мақсадда УБ детекторли ЮССХ усулидан фойдаланиш имконияти кўрсатилди.

4. Кўп компонентли инфузион эритмаларнинг сифатини баҳолаш меъёрларини белгилаш мақсадида «Комбисол Нео», «Фелозин Нео», «Кандифлю®Нео», «Метромед®Нео» ва «Плазмикс» препаратларида фаол моддаларнинг сифат ва миқдорий таҳлил олиб боришда ҳам анъанавий кимёвий реакциялардан ҳамда замонавий фармакопейвий инструментал таҳлил усуллари таклиф қилинди.

5. Ишлаб чиқилган таҳлил усуллари ёрдамида «Комбисол Нео», «Фелозин Нео», «Кандифлю®Нео», «Метромед®Нео» ва «Плазмикс» инфузион эритмаларининг барқарорлигини ўрганиш ва сақлаш муддатини аниқлаш бўйича тадқиқотлар олиб борилиб, тажрибалар асосида татбиқ этилаётган инфузион эритмаларининг яроқлилик муддатлари белгиланди.

6. Ўрганилаётган тадқиқот объектлари учун технологик жараён ва ишлаб чиқилган аналитик усулларнинг валидацияси амалга оширилди. Технологик жараённинг яроқлилигини аниқлаш вақтида Ишикава диаграммаси ёрдамида хавфларни баҳолаш блок схемаси ишлаб чиқилиб, ишлаб чиқаришнинг муҳим нуқталари аниқланган ва уларнинг сифатини назорат қилиш усуллари таклиф қилинган.

7. Инфузион эритмаларни ишлаб чиқаришда Ишикава диаграммасидан фойдаланиб инфузион эритмалар ишлаб чиқаришнинг муҳим хавфли нуқталарини аниқлаш, НАССР –Hazard analysis of critical control points (муҳим назорат нуқталарини хавфли таҳлил қилиш) ёрдамида хавфларни таҳлил қилиш ва баҳолаш, фаол молекулаларнинг ўзига хослиги ва хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда таҳлил қилинадиган инфузион эритмаларнинг спецификацияси ва сифатини назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш, ўрганилаётган объектларнинг технологик жараёни ва аналитик усулларини валидациялаш ва инфузион эритмалар сифатини текшириш мақсадида Шухарт хариталаридан фойдаланишга асосланган ҳолда сифатни таъминлаш методологияси таклиф қилинди.

8. Таклиф қилинган инфузион препаратларнинг технологик регламенти ва сифатини назорат қилиш бўйича қуйидаги меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган: «Комбисол Нео», инфузия учун эритма (МХ 42 Уз-7445-2019), «Фелозин Нео» инфузион эритмаси (МХ 42 Уз-4546-2018), «Кандифлю®Нео», инфузия учун эритма 200 мг/100 мл (МХ 42 Уз-4551-2017), «Метромед®Нео», инфузия учун эритма 500мг/100мл (МХ 42 Уз-4352-2016), «Плазмикс», 6% инфузион эритмаси (МХ 42 Уз-5551-2016).

9. Инфузион эритмалар ишлаб чиқаришнинг сифатини таъминлаш ва самарадорлигини ошириш бўйича таклиф қилинган чора-тадбирлар ва такомиллаштириш натижаларига кўра «Remedy Group» МЧЖ ҚК амалиётига “Яхши ишлаб чиқариш амалиёти (GMP)” тизими жорий этилди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ГАНИЕВА ХИЛОЛА ГАЙРАТОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К
ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ПРОИЗВОДСТВА
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИХ
ИНФУЗИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**

Ташкент – 2020

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.1.DSc/Far19

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 консультант: Юнусходжаев Ахматходжа Нигманович
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты: Урманова Флюра Фаридовна
доктор фармацевтических наук, профессор

Тухтаев Хаким Рахмонович
доктор фармацевтических наук, профессор

Абдуллабекова Вилоят Нуриллабековна
доктор фармацевтических наук, профессор

Ведущая организация: Институт биоорганической химии имени акад. О.С. Садыхова Академии Наук Республики Узбекистан

Защита диссертации состоится «15» 10 2020 г. в 12⁰⁰ 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: pharmi@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 4) по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «26» 09 2020 года
(реестр протокола рассылки № 7 от «26» 09 2020 г.)



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

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

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Парентеральные лекарственные препараты, в частности инфузионные растворы, широко используются в мире для профилактики и лечения различных заболеваний. Согласно отчету экспертной комиссии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по выбору и использованию основных лекарственных средств от 5 апреля 2019 года, долевое значение парентеральных лекарственных препаратов составляет 29,9 % от общего количества рекомендуемых лекарственных препаратов.

В настоящее время проводятся ряд научно-исследовательских работ по обеспечению качества, валидации технологических процессов и аналитических методов, а также изучению и установлению сроков годности инфузионных лекарственных препаратов, широко используемых при тяжелых патологических состояниях человека. В этой связи, с использованием современных физико-химических методов необходимо совершенствовать системы оценки качества инфузионных препаратов, разработать оптимальные методы анализа активных ингредиентов препаратов и алгоритмы их действий по обеспечению качества на фармацевтических предприятиях.

В Концепции по развитию фармацевтической отрасли Республики Узбекистан на 2020-2024 годы предусмотрено производство и обеспечение качества инфузионных растворов, где особое внимание нацелено на расширение ассортимента эффективных и безопасных лекарственных средств. В четвертой главе Стратегии действий на 2017-2021 годы определены важные задачи по «ускоренному развитию фармацевтической отрасли, улучшению обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений доступными, эффективными и качественными лекарственными препаратами и медицинской техникой...»¹. Все это показывает важность развития фармацевтической отрасли, разработки и производства импортозамещающих препаратов, а также обеспечение их качества.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных Указами и Постановлениями Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», УП-5707 от 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019 — 2021 годах», ПП-3489 от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», а также нормативно-правовыми актами предусматривающие данную деятельность.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в

¹ Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологии Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации

Научные исследования, направленные на совершенствование методологического подхода к обеспечению качества инфузионных препаратов, проводятся ведущими мировыми исследовательскими центрами и высшими учебными заведениями, в том числе Purdue University (США), University of Miskolc (Венгрия), University of London (Великобритания), National Institute of Pharmaceutical Education and Research, S.A.S. Nagar (Индия), University of Glasgow (Шотландия), The Temple School of Pharmacy (США), Institute of Pharma Sciences Chandigarh University (Индия), Universal Group of Institutions, Mohali (Индия), Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Российская Федерация), Национальный фармацевтический университет (Харьков, Украина).

В результате исследований по обеспечению качества, валидации методов контроля качества парентеральных препаратов были получены ряд научных результатов, в том числе следующие: разработана система обеспечения качества биофармацевтических препаратов и установлено соответствие нормативным документам (Purdue University, США); разработаны аналитические методы, используемые в промежуточном контроле парентеральных и стерильных препаратов (Mylan Laboratories, Индия); разработаны методологические основы создания эффективной системы обеспечения качества лекарственных средств (Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Российская Федерация), проведены исследования по созданию интегрированной системы управления производством медицинских иммунобиологических препаратов (НПО «Микроген», Российская Федерация); разработаны и внедрены системы менеджмента качества для плазмы крови, таблеток, а также фармацевтических субстанций (Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови и Научный центр экспертизы применения лекарственных средств в медицине, Российская Федерация); оценены перспективы развития рынка и производства инфузионных растворов (Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Российская Федерация).

Для обеспечения качества инфузионных препаратов в мире проводятся ряд исследований, в том числе по следующим приоритетным направлениям: разработка методов обеспечения качества, валидация технологических процессов и аналитических методов, разработка алгоритмов действия для обеспечения качества в фармацевтических компаниях.

Степень изученности проблемы. Зарубежными и отечественными учеными проведены исследования в области разработки и внедрения систем обеспечения качества в производстве лекарственных средств, валидации технологических процессов и аналитических методов.

В мире ведутся исследования в области обеспечения качества

инфузионных препаратов, валидации аналитических методов и технологических процессов, в частности, зарубежными учеными, такими как, Béla Illés¹, Péter Tamás, M.J.Groves, J.Szejtli, A.Hidetoshi, E.Bilensoy, Y.Jiang., V.Monnaert, K.Uekama, T.Henics, Song Yu-Min., Dong Yin-Long, Z.Y.Yang, D.Silverberg, M.Blum, T.Sanai, N.Oochi, H.Gruen, M.Burkhart, V.G.Gimpelson, V.G.Berezkin, M.Fountoulakis, H.W.Lahm, а также российскими учеными Р.У.Хабриев, Э.А.Орлова, И.В.Параманова, Е.Л.Ковалева, А.Е.Булатов, В.В.Береговых, Н.В.Пятигорская, Т.П.Маркова, Е.Ю.Барманова, Ю.В.Афончиков, Е.С.Рогов, А.А.Азембаев, Н.И.Гуменюк, С.И.Киркилевский, Е.Т.Жилиякова, А.А.Зинченко, О.О.Новиков, В.В.Беляев, Ж.И.Аладышева, А.П.Мешковский, Н.В.Люлина, Н.В.Юргель, А.Л.Младенцев.

Отечественными учеными М.А.Азизовым, О.А.Шабилаловым, А.Н.Юнусходжаевым, А.Ш.Ваисовым, З.Салиходжаевым, Х.Х.Хакимовым, Х.М. Юнусовой, А.Ф.Дусматовым проведены исследования по синтезу субстанций, используемых в диссертации, их технологии, стандартизации и контроле качества, клинических испытаниях.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по обеспечению качества в производстве антибактериальных и плазмозамещающих инфузионных растворов, таких как «Феркамид», «Комбисол Нео», «Фелозин Нео», «Кандифлю®Нео», «Метромед®Нео», «Плазмикс».

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательским планом Ташкентского фармацевтического института «Разработка оригинальных лекарственных препаратов на основе местных лекарственных растений и координационных соединений и внедрение в медицинскую практику».

Цель исследования является совершенствование обеспечения качества и повышение эффективности производства инфузионных растворов антибактериального и плазмозамещающего действия.

Задачи исследования:

анализ нормативно-правовых актов в сфере обеспечения качества лекарственных препаратов;

анализ фармацевтического рынка Республики Узбекистан по фармакотерапевтическим группам;

разработать методы обеспечения качества оригинального инфузионного раствора с содержанием ферамида и коамида в комбинации с гидроксипропил – β-циклодекстрин;

совершенствовать методы контроля качества инфузионных растворов антибактериального и плазмозамещающего действия;

разработать оптимальные методы анализа аминокислот и гидроксипропилкрахмала в инфузионных растворах;

валидировать технологические процессы и аналитические методы контроля качества инфузионных растворов.

установить сроки годности разработанных инфузионных растворов;
разработать алгоритм действий для обеспечения качества производства инфузионных растворов антибактериального и плазмозамещающего действия;

изучить доклинические медико-биологические свойства разработанных инфузионных растворов;

разработать нормативные документы для проведения регистрации лекарственных препаратов в «Государственном Центре экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Агентства по развитию фармацевтической отрасли при МЗ РУз.

Объектами исследования явились субстанции ферамид и коамид, а также растворы для инфузий «Комбисол Нео», «Фелозин Нео», «Кандифлю®Нео», «Метромед®Нео» ва «Плазмикс»

Предметом исследования явились синтез веществ для инфузионных растворов, контроль качества, определение их стереохимической структуры, стандартизация и совершенствование методов обеспечения качества.

Методы исследования. В ходе проведения научно-исследовательской работы использованы хроматографические (ВЭЖХ), спектрофотометрические (УФ-, ИК-) и аналитические методы, включенные в другие государственные фармакопеи. Для валидации технологического процесса использованы методы НАССР – Hazard analysis critical control point для оценки и идентификации возможных рисков в процессе производства инфузионных растворов. В соответствии с рекомендациями ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology использованы валидационные параметры для аналитической процедуры такие как, точность, правильность, специфичность, линейность и воспроизводимость. Структура синтезированных молекул ферамида и коамида определялась на дифрактометре Xcalibur Oxford Diffraction CCD, а в стратегии сбора экспериментальных данных использовалась программа CrysAlisPro.

Научная новизна заключается в следующем:

впервые с помощью рентгеноструктурных и спектроскопических методов установлена структура субстанции коамид;

впервые разработаны методы стандартизации нового оригинального лекарственного средства с антианемическим действием с содержанием ферамида, коамида и гидроксипропил- β -циклодекстрина;

разработаны нормы качества для антибактериальных и плазмозамещающих инфузионных растворов;

оптимизирован метод ВЭЖХ для идентификации и количественной оценки аминокислот в инфузионном растворе с учетом специфики его химического строения;

доказана возможность использования метода вискозиметрии в оценке качества и определении молекулярной массы субстанции гидроксиэтил-

крахмала, который входит в состав лекарственного препарата «Плазмикс», раствор для инфузий;

с помощью диаграммы Ишикавы и метода HACCP – Hazard analysis critical control point установлены факторы влияющие на обеспечение качества производства инфузионных растворов;

валидированы технологический процесс и аналитические процедуры объектов исследования.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

усовершенствована система обеспечения качества производства инфузионных растворов, а также использование инструментов качества при выявлении критических точек в производстве инфузионных растворов;

разработаны методы качественного и количественного анализа действующих веществ в многокомпонентных инфузионных растворах;

определена возможность использования разработанных и апробированных методов контроля качества инфузионных растворов антибактериального и плазмозамещающего действия при входном, промежуточном и конечном контроле качества лекарственных средств.

Достоверность полученных результатов исследований. Уровень достоверности полученных результатов подтвержден на основании современных методов математико-статистического анализа, физико-химических, доклинических фармакологических и клинических исследований. Проведенные исследования апробированы в опытно-промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется комплексным подходом к совершенствованию методологии обеспечения качества процесса производства инфузионных растворов и созданию конкурентоспособных антибактериальных и плазмозамещающих препаратов на внутреннем и внешнем рынках.

Практическая значимость результатов исследования объясняется разработкой стандартов качества для оригинального комплексного антианемического инфузионного препарата «Феркамид» и внедрением в практику СП ООО «Remedy Group» системы «Надлежащая производственная практика» (GMP) на основе предложенных мероприятий по обеспечению качества при производстве инфузионных растворов. Серийное производство исследуемых инфузионных препаратов способствует расширению ассортимента препаратов этой группы.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по совершенствованию методологических подходов к обеспечению качества производства антибактериальных и плазмозамещающих инфузионных препаратов:

со стороны ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз получено разрешение на использование в

медицине лекарственного препарата «Комбисол Нео», раствор для инфузий (НД 42 Уз-7445-2019). Это дало возможность расширить ассортимент дезинток-сикационных и противошоковых препаратов;

со стороны ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз получено разрешение на использование в медицине «Фелозин Нео» и «Плазмикс» 6% растворы для инфузий (НД 42 Уз-4546-2018, НД 42 Уз-5551-2016). В результате налажен процесс производства лекарственных препаратов применяющих для парентерального питания и плазмозамещения;

со стороны ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз получено разрешение на использование в медицине «Кандифлю®Нео» 200 мг/100 мл и «Метромед®Нео» 500мг/100мл растворы для инфузий (НД 42 Уз-4551-2017, НД 42 Уз-4352-2016). В результате полученные лекарственные препараты дают возможность эффективного лечения при бактериальных и грибковых заболеваниях.

Получены регистрационные удостоверения и разрешения к медицинскому применению инфузионных растворов антибактериального и плазмозамещающего действия «Кандифлю®Нео» (DV/M00693/03/16), «Плазмикс» (DV/M 00969/08/16), «Комбисол Нео» (DV/M 02501/04/19), «Фелозин Нео» (DV/M 00658/03/16), «Метромед®Нео» (DV/M 00586/01/16). В результате, данные лекарственные препараты внедрены в производство СП ООО Remedy Group.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 5 международных и 1 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 17 научных работ, из них 11 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов на соискание ученой степени доктора наук (DSc), в том числе 8 статей опубликовано в республиканских и 3 статьи зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, обзора литературы, семи глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность и значимость диссертационной работы, степень изученности проблемы, цели и задачи исследования, объекты и предметы исследования, указано соответствие исследования приоритетным развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, внедрение результатов исследований, а также сведения о публикациях и структуре диссертации.

Первая глава диссертации «**Состояние и проблемы обеспечения качества инфузионных растворов**» посвящена, анализу нормативно-правовой базы Республики Узбекистан в сфере обеспечения качества лекарственных препаратов, анализ отечественной и зарубежной литературы, отражающий значимость налаживания процесса производства инфузионных растворов, разработки научно-методологических подходов к обеспечению их качества, а также роли циклодекстринов в повышении эффективности лекарственных препаратов. Изучение фармацевтического рынка Республики Узбекистан показало необходимость налаживания процесса производства инфузионных растворов, а также необходимость разработки и производства лекарственных препаратов, влияющих на кровяную систему.

Во второй главе диссертационной работы «**Материалы, методы и объекты исследования**» представлены перечень стандартных образцов, лекарственных субстанций, оборудований для химического и фармацевтического анализа, используемых в исследовании, а также материалы, методы и объекты исследования.

В третьей главе «**Разработка нового оригинального состава с содержанием феррамида и коамида**», представлены результаты исследований синтеза и изучения строения субстанций феррамида и коамида с использованием новых инструментальных методов, а также результаты по разработке оптимального состава и методов стандартизации нового комбинированного лекарственного средства антианемического действия, условно названного «Феркамид».

Синтез феррамида и коамида проведен методикой, представленный в монографии профессора М.А. Азизова. Для изучения химического строения молекул коамида, предварительно был получен монокристалл комплекса нитрата кобальта с никотинамидом. Кристаллографические параметры монокристаллов определены и уточнены на CCD-дифрактометре «Xcalibur Oxford Diffraction» ($\text{CuK}\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор, при комнатной температуре): кристаллы триклинные, пр.гр. P-1, $\text{C}_{44}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{N}_2$, $a=7.030(3) \text{ \AA}$, $b=8.380(4) \text{ \AA}$, $c=10.248(4) (14) \text{ \AA}$, $\alpha=100.06(4)^\circ$, $\beta=108.23(4)^\circ$, $\gamma=95.70(4)^\circ$, $V=556.9(5) \text{ \AA}^3$, $Z=2$, $D_{\text{выч.}}=1.596 \text{ г/см}^3$. Стратегия сбора экспериментальных данных осуществлялась с помощью программы CrysAlisPro. Интегральная интенсивность была измерена методом ω -сканирования, монохроматизированного отражением от графитового кристалла. Окончательное значение R-фактора составило $R=0.163$, ($wR2=0.3855$).

Был проведен сравнительный анализ ИК-спектров нитратных и хлоридных ацидокомплексов кобальта с никотинамидом (NA), где полосы валентных колебаний γ (Co) комплексов $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ и CoCl_2 наблюдаются соответственно при 1666 и 1661 см^{-1} , их деформационные δ (Co) колебания проявляются также практически рядом при 650 и 651 см^{-1} (рис. 1,2). Частоты веерных колебаний C-C-N связей в пиридиновом кольце никотинамида наблюдается в нитрокомплексе при 1142 см^{-1} , а хлоридном комплексе при

1145 cm^{-1} . Полосы γ кольца имеют место 1599 и 1597 cm^{-1} , соответственно. В спектрах отличительные особенности проявляются в средней ИК области, то есть в нитратном комплексе наблюдаются относительно интенсивные полосы при 1599 и 1417 cm^{-1} , которые характерны для γ_{as} и γ_{s} нитро групп.

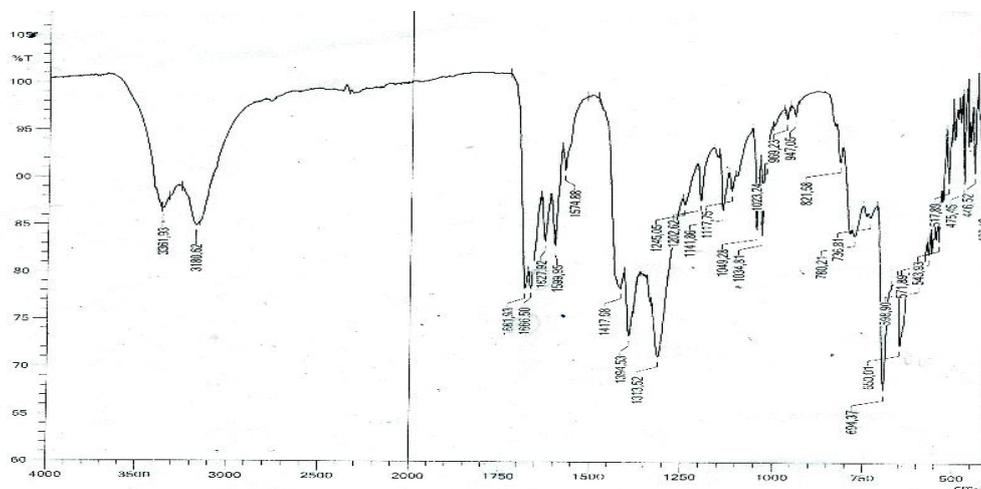


Рис. 1. ИК-спектр комплекса $[\text{Co}(\text{NA})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{NO}_3)_2$

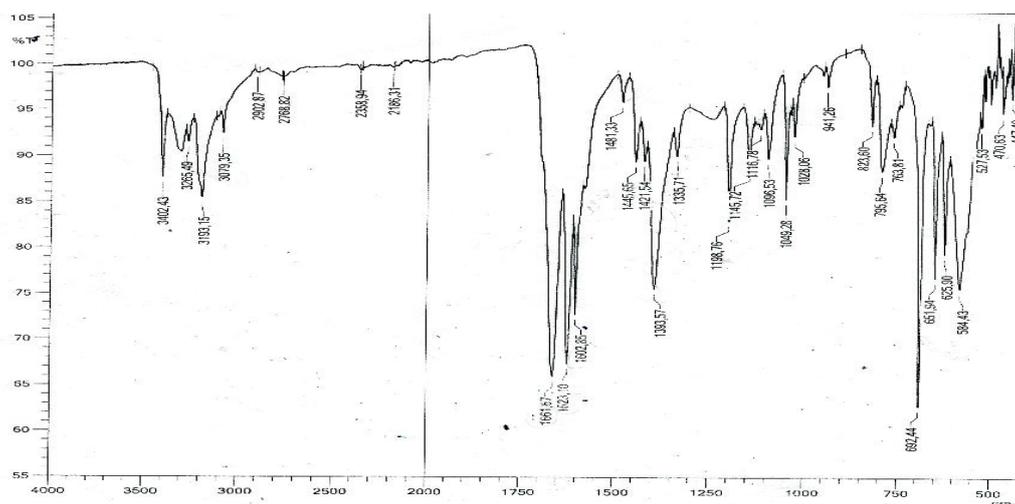


Рис. 2. ИК-спектр вещества коамид.

Результаты сравнительного анализа ИК-спектров поглощения свидетельствуют об идентичной способности координации молекул никотинамида к атому кобальта в комплексах. Рентгеноструктурный анализ показал, что кристаллы комплекса построены из дискретных ионов: катионов $[\text{Co}(\text{NA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, анионов нитрата NO_3^- , также молекул воды. Координационный полиэдр иона Co^{2+} – почти идеальный октаэдр N_2O_4 образован из 4 атомов кислорода воды в экваториальных и 2 атомов циклического азота молекулы никотинамида в аксиальных положениях (рис.3). Ионы Co^{2+} локализованы в кристаллографических центрах симметрии, независимая часть элементарной ячейки состоит из 0,5 иона кобальта, одной молекулы никотинамида, двух координационно связанных молекул воды и одной несвязанной молекулой воды.

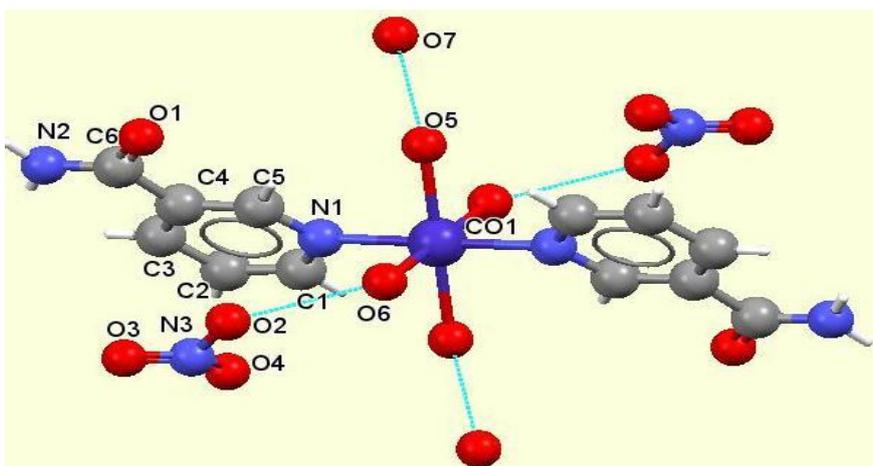


Рис. 3. Молекулярная структура комплекса

Кристаллическая структура (рис.4) характеризуется трехмерным набором водородных связей между ионами $[\text{Co}(\text{NA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+} \text{NO}_3^-$, также несвязанными молекулами воды: каждый анион нитрата связан с двумя молекулами кристаллизационной воды и одной молекулой координационно связанной воды, молекулы кристаллизационной воды связаны с молекулами никотинамида.

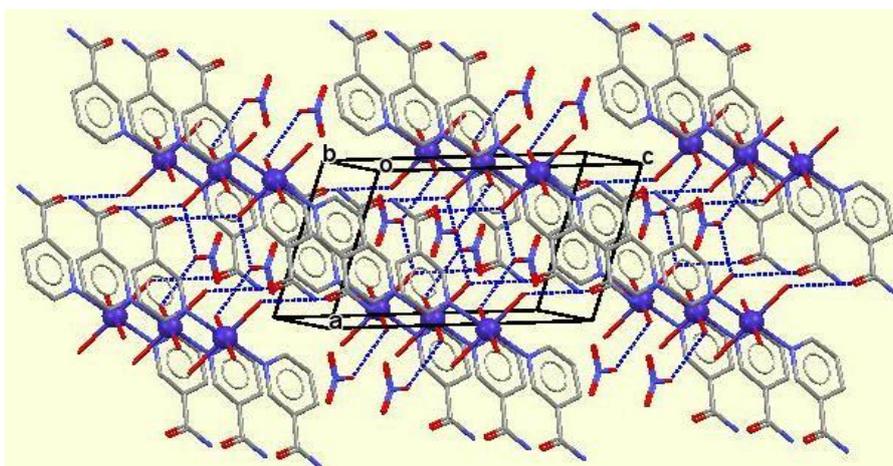


Рис. 4. Кристаллическая структура комплекса

Контроль качества синтезированных молекул ферамида и коамида проведен в соответствии с действующими нормативными документами.

Далее были проведены исследования по разработке состава и методов контроля качества нового оригинального инфузионного раствора «Феркамид». В ходе проведенных исследований оптимальным составом явилось:

- Ферамид – 2,0 г
- Коамид – 1,0 г
- Аскорбиновая кислота – 0,5 г
- Гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HP-β-CD) – 7,3 г
- Натрия хлорид – 0,9 г
- Вода для инъекций – до 100 мл.

В процессе получения новой комбинации ферамида и коамида с HP-β-

CD было обнаружено, что они образуют комплекс типа «гость-хозяин». Комплексообразование изучено методами элементного анализа и анализа ИК-спектров молекул.

Следующим этапом исследований явилось разработка методов контроля качества нового состава «Феркамид». Результаты исследования представлены в таблице ниже.

Таблица 1.

Спецификация «Феркамид», раствор для инфузий

Показатели	Метод анализа	Нормы
Описание	Визуально	Прозрачный раствор желто-красного цвета
Подлинность	Согласно НД	Качественные реакции на Fe, Co
Прозрачность	Визуально, ФСША	Раствор препарата должен быть прозрачным
pH	Потенциометрически, ФСША	От 3.5 до 4,5
Количественное определение ферамида, коамида	Титриметрия	Ферамид от 0,018 г до 0,022 г в 1 мл раствора Коамид от 0,009 г до 0,012 г в 1 мл раствора
Количественное определение 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина	Рефрактометрия	От 0,070 г до 0,082 г в 1 мл раствора

Такие показатели, как механические включения, бактериальные эндотоксины, стерильность, токсичность и объем заполнения, определялись с использованием общеизвестных методов, перечисленных в фармакопеях. Таким образом, в результате проведенных исследований была разработана новая композиция «Феркамид», а также определены его показатели качества и нормы.

Эффективность препарата «Феркамид» определен в результате сравнительных фармакотоксикологических исследований с его однокомпонентным препаратом «Феррум-Лек», раствор для инъекций производства Lek d.d. (Словения). Значение острой токсичности инфузионного раствора ферамида и коамида, полученного в сочетании с HP- β -CD были значительно ниже относительно чем у однокомпонентного раствора коамида. Специфическая активность «Феркамид» по изучению влияния на гемоглобин, показало, что эффективность препарата не уступает известному препарату «Феррум-Лек» (Словения).

Четвертая глава диссертации посвящена **«Совершенствованию методов контроля качества многокомпонентных инфузионных растворов плазмозамещающего и антибактериального действия».**

Разработка метода количественного определения натрия лактат в препарате «Комбисол Нео» раствор для инфузий.

Лекарственный препарат «Комбисол Нео», раствор для инфузий относится к многокомпонентным лекарственным препаратам.

Состав «Комбисол Нео», раствор для инфузий 100 мл:

Натрия хлорид - 175,0 мг

Калия хлорид – 150,0 мг

Натрия лактат– 200,0 мг

Глюкоза безводная - 2700,0 мг

Вода для инъекций – до 100 мл.

Для анализа натрия лактата был использован метод ВЭЖХ, позволяющий совместить стадии идентификации и количественного определения действующего вещества.

Метрологическая характеристика результатов анализа представлено в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты количественной оценки натрия лактата в лекарственном препарате «Комбисол Нео»

Содержание натрия лактата в «Комбисол Нео»	Норма по НД	Найденное количество, мг	Метрологическая характеристика
2,0 мг/мл	От 1,8 до 2,4 мг/мл	2,301	Хср, мг/мл = 2,31 F=4 S ² = 2,28 Δx̄ = 1,91 ē, % = 0,83
		2,321	
		2,319	
		2,295	
		2,331	

Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют о достоверности полученных данных.

Определение аминокислот в инфузионном растворе «Фелозин Нео»

Состав инфузионного раствора «Фелозин Нео»:

L -серин	0,1 г
L- аланин	0,2 г
L – изолейцин	0,352 г
L -лейцин	0,49 г
L –аспарагиновая кислота	0,25 г
L -тирозин	0,025 г
L – глутаминовая кислота	0,075 г
L - фенилаланин	0,533 г
L – аргинина гидрохлорид	0,50 г

L – лизина гидрохлорид	0,43 г
L - валин	0,36 г
L - треонин	0,25 г
L – гистидина гидрохлорид	0,25 г
L - триптофан	0,09 г
L - метионин	0,225 г
L-пролин	0,1 г
L – цистеина гидрохлорид	0,0172 г
L -глицин	0,76 г
Вода для инъекций	до 100 мл

Аминокислоты являются весьма сложным объектом для химического анализа, что обусловлено, наличием в молекулах гидрофобных (неполярные углеводородные фрагменты) и гидрофильных (карбоксо-, амино-, гидроксо- и меркапто-) группировок. Основными методами для контроля качества аминокислот в лекарственных препаратах являются капиллярный электрофорез и ВЭЖХ с рефрактометрическим детектором. Отсутствие хромофорных групп у большинства аминокислот затрудняет их определение при совместном присутствии с использованием метода ВЭЖХ с УФ-детектированием, что является более доступным для отечественных производителей. Для проведения метода ВЭЖХ с УФ-детектированием требуется проведение стадии дериватизации аминокислот в испытуемом растворе.

Определение аминокислот в испытуемом растворе проводят в следующих условиях:

- хроматограф Agilent 1100 серии со специальной колонкой для анализа аминокислот ААА
- детектирование – УФ-338 нм
- температура колонки – 40 °С
- подвижная фаза А – натрия ацетат 0,05 М доведенный до рН=7,8 с раствором натрия цитрат
- подвижная фаза В – метанол:ацетонитрил (1:1)
- режим хроматографирования – градиентный.
- деривационные реагенты – раствор ортофталевого альдегида (ОРА), смесь растворов натрия тетраборат: β-меркаптоэтанол в соотношении (5:250)

Приготовление испытуемого раствора с предварительной деривацией: 100 мкл испытуемого раствора помещают в хроматографический флакон снабжённый с плотно завинчивающейся крышкой, добавляют 290 мкл ОРА и 100 мкл смесь растворов натрия тетраборат с β-меркаптоэтанолом. Тщательно встряхивают в течение 3 минут. После истечения времени к содержимому реакционной смеси добавляют 100 мкл подвижной фазы (А и В в соотношении 1:1).

Приготовление растворов стандартного образца: в зависимости от времени удерживания аминокислот при хроматографировании готовят 4 раствора смеси стандартных образцов аминокислот.

Смесь 1: аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, глицин, тиронин, валин, метионин, треонин, лизина г/х.

Смесь 2: глутаминовая кислота, гистидина г/ тирозин, лизина г/х

Смесь 3: треонин, аргинин г/х, изолейцин

Смесь 4: глутаминовая кислота, серин, треонин, гистидина г/х, валин, триптофан, фенилаланин, лизина г/х.

Хроматограммы растворов смесей 1 и 2 представлены на рисунках 5-6.

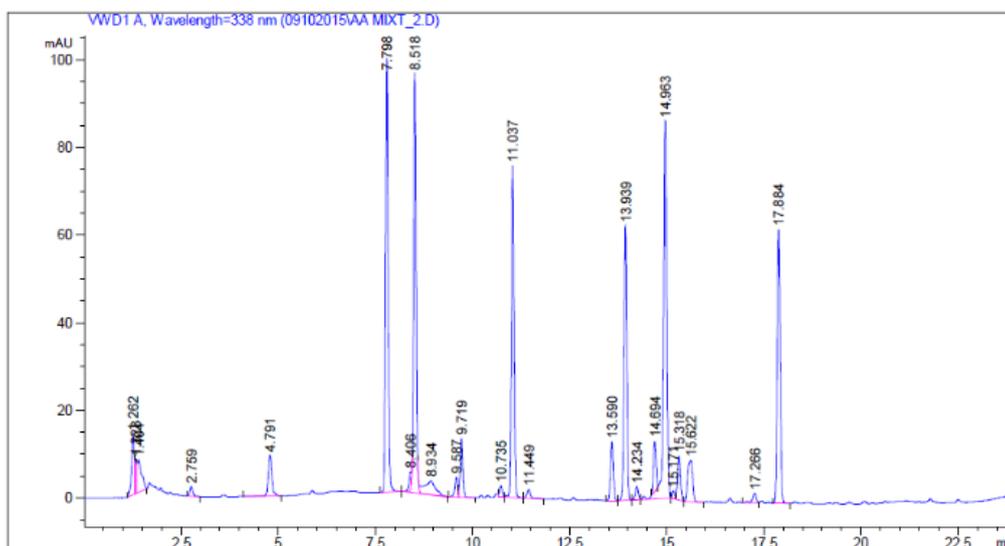


Рис.5. Хроматограмма стандартного раствора аминокислот (смесь 1).

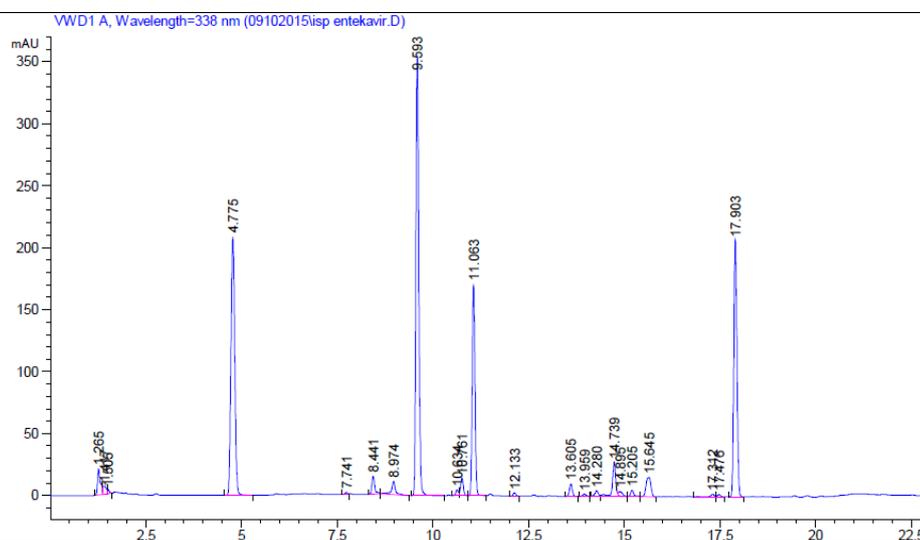


Рис.6. Хроматограмма стандартного раствора аминокислот (смесь 2)

Результаты, приведенные на рисунках 5-6 и таблице 3 свидетельствуют о возможности использования ВЭЖХ метода с УФ детектированием в анализе аминокислот. На хроматограммах указано четкое разделение и идентифицирование каждой аминокислоты.

По данным интегрирования площадей пиков полученных пиков рассчитывали количественное содержание аминокислот в испытуемом

растворе, где содержание аминокислот в 1 мл препарата должно быть в пределах от 80 до 120 %.

Таблица 3

Результаты количественного анализа аминокислот в инфузионном растворе «Фелозин Нео»

Компоненты	Взятое количество, мг/мл	Допустимая норма содержания аминокислот в инфузионном растворе, мг/мл	Среднее значение найденного количества, мг/мл	Регенерация, %
L-пролин	1,0	0,8-1,2	0,95	95,0
L-серин	1,0	0,8-1,2	0,9	90,0
L-аланин	2,0	1,06-2,4	1,8	90,0
L-изолейцин	3,52	2,81-4,22	3,2	90,0
L-лейцин	4,9	3,92-5,88	4,1	83,6
L-аспарагиновая кислота	2,5	2,0-3,0	2,48	99,2
L-тирозин	0,25	0,2-0,3	0,22	88,0
L-глутаминовая кислота	0,75	0,6 -0,9	0,78	102,0
L-фенилаланин	5,33	4,26-6,39	5,12	96,0
L-аргинина гидрохлорид	5,0	4,0-6,0	4,95	99,0
L-лизина гидрохлорид	4,3	3,44-5,16	4,2	97,6
L-валин	3,6	2,88-4,32	3,9	108,0
L-треонин	2,5	2,0-3,0	2,35	94,0
L-гистидина гидрохлорид моногидрат	2,5	2,0-3,0	2,4	96,0
L-триптофан	0,9	0,72-1,08	0,85	94,4
L-метионин	2,25	1,8-2,7	2,14	95,1
L-цистеин гидрохлорида	0,172	0,137 - 0,206	0,17	98,8
Глицин	7,6	6,08-9,12	7,4	97,3
Средний процент регенерации				95,2 %
Коэффициент вариации				2 %
Стандартное отклонение от среднего значения				1,88
Относительная погрешность методики				1,01%

Полученные данные находятся в интервале от 83,6% до 108% при норме 80-120%, где средний процент регенерации составило 95%, что свидетельствует об удовлетворительной правильности методики. Полученные значения коэффициента вариации и погрешности методики свидетельствуют об однородности и точности полученных данных. В целом, числовые значения результатов количественной оценки и их метрологическая оценка показывают достоверность методики и возможность его использования в процессе производства инфузионных растворов для подтверждения качества исходного и конечного продукта.

Разработка вискозиметрического метода для определения молекулярной массы гидроксипропилкрахмала в инфузионном растворе «Плазмикс»

Гидроксиэтилкрахмал (ГЭК) – производное растительного крахмала, состоящее из гидроксиэтилированных остатков по С2 и С6 декстрозы (глюкозы). В медицине широко используется в качестве плазмозамещающего лекарственного препарата.

Для проведения испытания использовали капиллярный вискозиметр Оствальда и Уббелодде. Исследуемое вещество – субстанция гидроксиэтилкрахмала 200/0,5, где заявленная производителем молекулярная масса должна быть от 170 000 до 230 000 кДа. В качестве растворителя субстанции гидроксиэтилкрахмал использовали 0,05 М раствора NaNO_3 . Время истечения определяли не менее пяти раз и брали среднее значение. На основании полученных результатов рассчитывали относительную ($\eta_{\text{отн}}$), удельную ($\eta_{\text{уд}}$), приведенную ($\eta_{\text{пр}}$) и характеристическую ($[\eta]$) вязкости. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 4,5.

Таблица 4

Время истечения растворов ГЭК

Среднее значение времени истечения растворов ГЭК в различных концентрациях, С в %						
C_0 (чистый растворитель – 0,05 М NaNO_3)	$C_1 = 0.75$	$C_2 = 1.0$	$C_3 = 1.1$	$C_4 = 1.25$	$C_5 = 1,38$	C_0 (чистый растворитель – 0,05 М NaNO_3)
t_0 нач	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_0 кон
1.4159	1,71	1,83	1,95	2.06	2,19	1,4355

Таблица 5

Значения вязкости растворов ГЭК

С, в %	t, сек	$\eta_{\text{отн}} = t/t_0$	$\eta_{\text{уд}} = \frac{\eta_{\text{отн}}}{C}$	η (пр) = $\eta_{\text{уд}}/C$	$\ln \eta$ (отн)	$\ln \eta$ (отн)/C
0,9	1,71	1,208	0,208	0,2308	0,1887	0,2097
1	1,83	1,292	0,292	0,2925	0,2566	0,2566
1,1	1,95	1,377	0,377	0,3429	0,3201	0,2910
1,2	2,06	1,460	0,460	0,3835	0,3786	0,3155
1,3	2,19	1,547	0,547	0,4206	0,4361	0,3355

Характеристическую вязкость определяли путем графической экстраполяции значений приведенной вязкости (η (пр)), полученных для нескольких концентраций, к нулевой концентрации.

График вычисления характеристической вязкости представлено на рис.7.

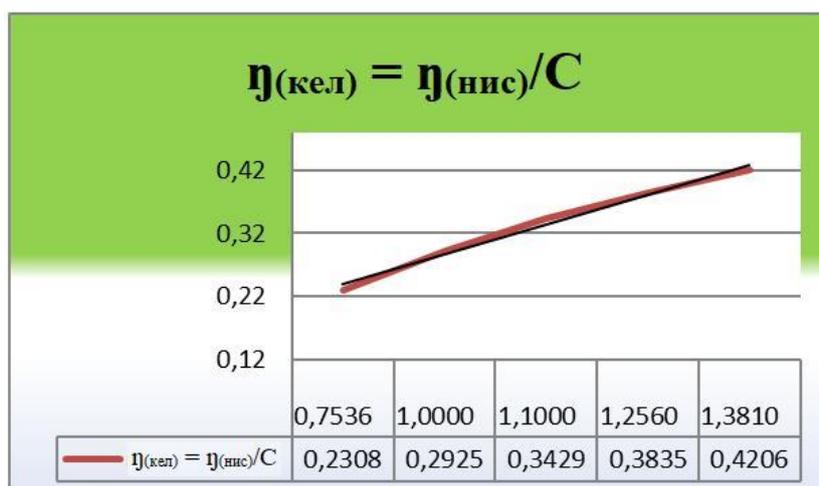


Рис.7 График вычисления характеристической вязкости

Значение графической экстраполяции приведенной вязкости относительно концентрации растворов соответствует 0,22. На основании полученного значения рассчитываем молекулярную массу ГЭК по формуле Марка-Хувинка:

$$[\eta] = KM^\alpha$$

Значения K и α находим в справочнике Американской корпорации полимеров стандартов (American Polymer Standard Corporation/ Mark-Houwink parameters), где значения K и α для ГЭК равны 0,000637 и 0,289. Используя числовые значения рассчитана молекулярная масса ГЭК по вышеуказанной формуле, которая составила 210 271 кДа

Разработка норм качества инфузионного раствора «Кандифлю® Нео»

Для оценки качества флуконазола в инфузионном растворе предложен метод УФ-спектрофотометрии.

Флуконазол –производное триазолов и является белым или почти белым гигроскопичным кристаллическим порошком. Легко растворим в метаноле, растворим в ацетоне, мало растворим в воде.

Состав «Кандифлю® Нео», раствор для инфузий 200 мг/100 мл:

Флуконазол – 200 мг

Натрия хлорид – 900 мг

Вода для инъекций – до 100 мл

Предварительные скрининговые исследования стандартного образца Флуконазола USPRS показали, что флуконазол в диапазоне волн от 220 нм до 280 нм имеет максимум поглощения при длине волны 261 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 1 см и при концентрации 0,02% (рис.8).

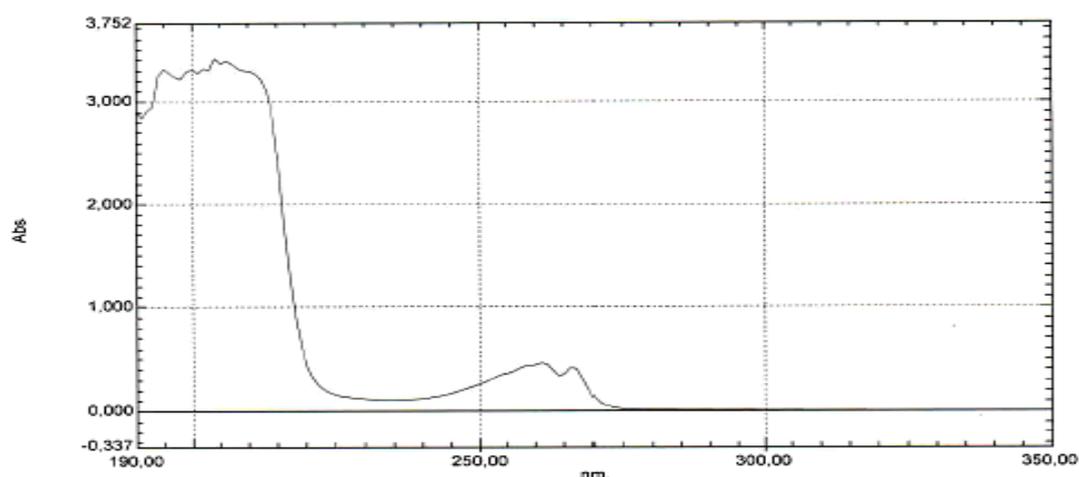


Рисунок 8. УФ-спектр поглощения раствора стандартного образца флуконазола

Результаты количественной оценки и их метрологическая характеристика представлены в таблице 6.

Таблица 6

Метрологическая характеристика результатов количественной оценки флуконазола в лекарственном препарате «Кандифлю® Нео»

Содержание активного вещества, мг/100 мл	Предел содержания активных веществ в мг/мл	Среднее значение найденного количества, X_{cp}	Стандартное отклонение выборки, S	Относительное стандартное отклонение, RSD	Относительная погрешность, ϵ_{cp}
Флуконазол					
200,0	1,8 – 2,2	1,89	0,0212	1,0%	1,49%

Результаты метрологической характеристики представленные в таблице, свидетельствуют, что относительная погрешность разработанного метода количественного анализа флуконазола находится в пределах нормы, что позволяет использовать его при оценке качества препарата.

Методы количественной оценки метронидазола в лекарственном препарате «Метромед® Нео», раствор для инфузий

Инфузионный раствор «Метромед® Нео» имеет следующий состав:

Метронидазол - 500 мг

Натрия хлорид - 800 мг

Воды для инъекций - до 100 мл

Метронидазол или 2-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил) этанол белого до белого с зелено-желтоватым оттенком порошок, малорастворим в воде, ацетоне и спирте 96 %. Готовили раствор РСО метронидазола в концентрации 0,01 мг/ мл с использованием растворителя 0,1 М раствор хлористовородной кислоты. УФ-спектр полученного раствора определяли в диапазоне волн от 230 нм до 350 нм в кювете с толщиной слоя 1 см (рис.10).

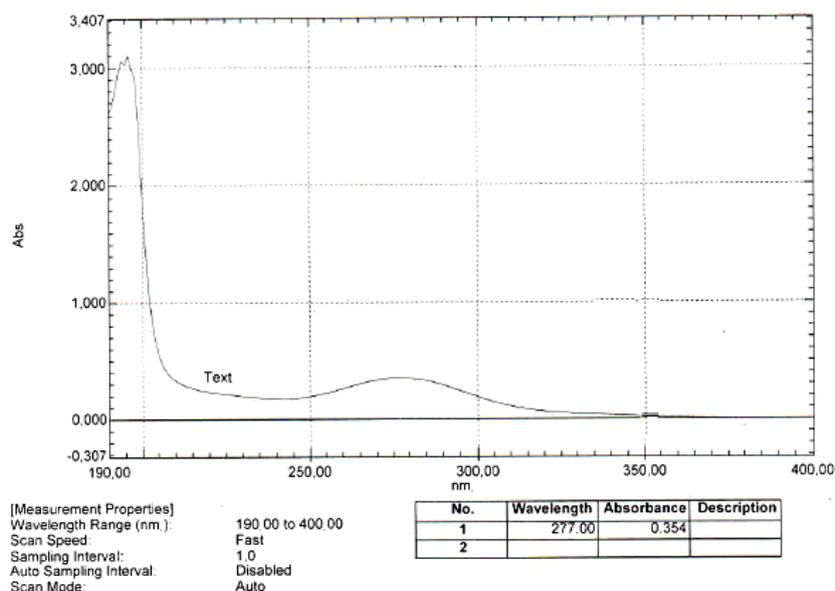


Рис.9. УФ-спектр РСО метронидазола

Вышеуказанный спектр свидетельствует, что метронидазол имеет максимум поглощения при длине волны 277 нм.

Для количественной оценки метронидазола в инфузионном растворе предварительно был приготовлен испытуемый раствор метронидазола концентрации 0,01 мг/мл и измеряли оптическую плотность полученного раствора при длине волны 277 нм, используя в качестве раствора сравнения 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Метрологическая характеристика результатов анализа представлено в таблице 7.

Таблица 7

Метрологическая характеристика результатов количественной оценки метронидазола в «Метромед® Нео»

Содержание активного вещества, мг/100 мл	Предел содержания активных веществ в мг/мл	Среднее значение найденного количества, в мг X_{cp}	Стандартное отклонение выборки, S	Относительное стандартное отклонение, RSD	Относительная погрешность, ϵ_{cp}
Метронидазол					
500 мг	4,5 - 5,5	4,720	0,1257	1,0%	1,96
		4,759			
		4,773			

Результаты, представленные в таблице 7 показывают, что относительная погрешность методики составляет 1,96 % и свидетельствует о достоверности полученных данных. Разработанный простой и нетрудоемкий метод позволяет использовать его в количественном анализе метронидазола не только в готовом продукте, но и на начальных этапах технологического процесса, в частности, при отборе образцов с реактора, во время розлива, а также после стерилизации лекарственного препарата.

Исследования стабильности и установления срока годности проводили в соответствии с требованиями ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для использования у человека)). Согласно данному руководству исследованию стабильности изучаемых объектов проводили в двух климатических условиях: долгосрочного хранения (25 ± 2 °C и $60\pm 5\%$ ОВ) в течение 30 мес., и ускоренного (40 ± 2 °C и $75\pm 5\%$ ОВ) – в течение 6 мес. Исследования по изучению стабильности и установления срока годности проводилось по фармакопейным показателям указанных в нормативных документах изучаемых объектов. Для исследования стабильности требующий моделирования нужных климатических условий была использована климатическая камера с установленным и контролируемым температурой и влажностью марки BINDER (Германия). На основании проведенных работ рекомендуется соблюдать следующие условия хранения: хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. В результате проведенных работ было подтверждено, что препараты выдерживают данные условия хранения в течение установленного срока годности.

Пятая и шестая главы диссертации посвящены **«Формированию и разработке системы документации как основа обеспечения качества инфузионных растворов»** и **«Валидации методов контроля качества и технологического процесса воспроизведенных многокомпонентных инфузионных растворов»**. Для формирования системы обеспечения качества инфузионных растворов предусмотрены разработка документации для валидации технологических процессов и аналитической методики. Учитывая отсутствие точной методологии для валидации технологического процесса, в исследованиях впервые представлены методология для его валидации. В частности, для валидации производства инфузионных растворов рекомендована следующая методология:

идентификация рисков в производстве инфузионных растворов с использованием диаграммы Исикавы (Ishikawa diagram);

анализ и оценка рисков в производстве инфузионных растворов с использованием метода НАССР (Hazard analysis of control critical points) - анализ рисков и критические контрольные точки;

разработка спецификаций и установление норм контроля качества при входном, промежуточном и конечном продукте;

валидация аналитической методики в соответствии с требованиями ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology;

обзор качества продукции с использованием контрольных карт Шухарта.

Диаграмма Ишикавы предусматривает создание причинно-следственных связей в форме рыбьей кости для систематического

определения причин проблемы. Формирование причинно-следственных связей в производстве инфузионных растворов представлено на рис.10.

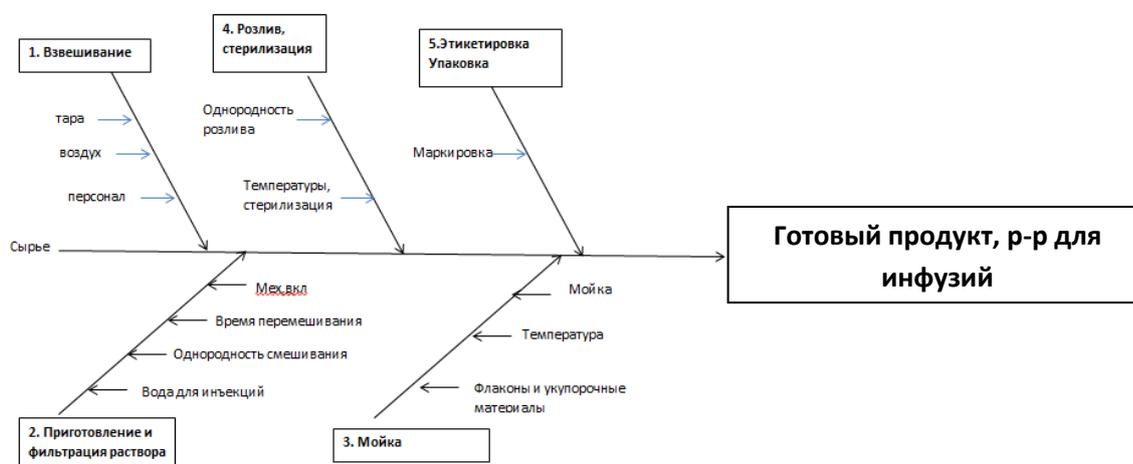


Рис. 10. Построение Диаграммы Ишикавы для идентификации рисков в процессе производства инфузионного раствора

Методом НАССР (Hazard analysis of control critical points) проведен анализ рисков и критические контрольные точки. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Результаты анализа и оценки рисков при производстве инфузионных растворов методом НАССР

№	Наименование процесса	Анализ риска	Предупреждающие и корректирующие мероприятия	Оценка риска
1	Взвешивание	Риск контаминации	Микробиологический контроль окружающей среды	8 (К)
2	Получение воды для инъекций	Возможность попадания Микроорганизмов, недостаточная очистка оборудования	Промывание оборудования и емкостей для сбора. Анализ воды для инъекций	10 (К)
3	Смешивание и приготовление раствора	Несоответствие количественному содержанию	Проведение промежуточного контроля в соответствии спецификации. Изучение однородности и времени перемешивания раствора	7 (К)
4	Фильтрация	Наличие механических или иных включений	Проведение промежуточного контроля в соответствии спецификации	7 (К)
5	Мытье флаконов	Микробиологическая контаминация	Стерилизация флаконов. Мониторинг температуры воды и температуры в стерилизационном туннеле	9 (К)

продолжение таблицы 8				
6	Розлив	Несоответствие номинального объема раствора и показателей качества	Изучение однородности розлива и внутрипроизводственный контроль с игл согласно спецификации	8 (К)
7	Стерилизация	Прямое воздействие на спецификацию продукта	Мониторинг температуры стерилизатора	9 (К)
8	Светоконтроль	Прямое воздействие на спецификацию продукта	Проведение анализа на наличие механических включений	8 (К)
9	Маркировка, упаковка и просмотр готовой продукции	Ошибка в тексте маркировки этикетки, перепутывание этикеток	Проверка текста маркировки в упаковочных материалах до процесса этикетировки и упаковки	4 (Нк)

Выше представленная таблица 8 свидетельствует, что среди указанных 9 технологических процессов 8 этапов считаются наиболее критичными и требуют разработки соответствующей спецификации продукта.

Валидацию аналитической методики проводили в соответствии с требованиями ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology. Валидационными параметрами для разработанных аналитических методик явились специфичности (specificity), пределу обнаружения (detection limit), предел количественного определения (quantitation limit), линейность (linearity), правильность (trueness), прецизионность (precision). Результаты валидации свидетельствуют о достоверности полученных результаты и разработанные методы могут быть использованы в оценке качестве при входном, промежуточном и конечном продукте.

Одним из наиболее важных параметров, а также показателей в оценке качества произведенной продукции в соответствии с требованиями GMP, ICH Q7 и ICH Q10 является проведение обзора качества продукции. Обзор качества продукции позволяет мониторировать стабильность процесса производства и контроля качества лекарственных препаратов. Для проведения данного вида оценки качества производства и аналитической методики изучаемых объектов использован метод построения контрольных карт Шухарта, где на основании анализа и мониторинга количественной оценки активных веществ относительно их индивидуальных значений \bar{X} и скользящих размахов R были рассчитаны следующие границы, результаты которых представлены в таблице 9.

Таблица 9

Х и R карты для анализируемых активных веществ

	Анализируемое вещество	CL (Центральная линия)	UCL (верхняя центральная линия)	LCL (Нижняя центральная линия)
Х карта				
1	Натрий лактат («Комбисол Нео»)	2,52	2,6	2,46
2	Аминокислотлар («Фелозин Нео»)	2,9	3,15	2,68
3	ГЭК («Плазмикс»)	5,95	6,15	0,49
4	Метронидазол («Метромед®НЕО»)	0,59	0,65	0,49
5	Флуконазол («Кандифлю®Нео»)	0,54	0,6	0,48
R карта				
1	Натрий лактат («Комбисол Нео»)	0,04	0,09	0
2	Аминокислотлар («Фелозин Нео»)	0,02	0,06	0
3	ГЭК («Плазмикс»)	0,05	0,07	0,035
4	Метронидазол («Метромед®НЕО»)	0,09	0,12	0,08
5	Флуконазол («Кандифлю®Нео»)	0,05	0,08	0

Результаты, представленные в таблице, показали, что изменчивость процесса остается постоянной и не меняется, выборочные размахи и выборочные средние колеблются случайным образом, а значения активных веществ изучаемых объектов находятся между контрольными границами, что свидетельствует о статистической однородности наблюдаемых значений.

В седьмой главе представлены **«Медико-биологические исследования разработанных инфузионных растворов»**. Изучены доклинические параметры острой токсичности и специфической активности изучаемых объектов в сравнении с известными препаратами аналогами. Установлена биоэквивалентность препаратов:

«Феркамид» - к препарату «Феррум-Лек», раствор для инъекций производства Lek d.d. (Словения)

«Комбисол Нео» - к препарату «Реосорбилакт», раствор для инфузий производства ОАО «Юрия Фарм» (Украина);

«Кандифлю®Нео» - к препарату «Флуконазол», раствор для инфузий производства ОАО «Юрия Фарм» (Украина);

«Метромед®Нео» - к препарату «Эфлоран», раствор для инфузий производства КРКА, (Словения);

«Фелозин Нео» - к препарату «Инфезол», раствор для инфузий, производства Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГМБХ (Германия);

«Плазмикс» - к препарату «Рефортан® ГЭК 6%», раствор для инфузий производства Бе.рлин-Хеми/Менарини Фарма ГМБХ (Германия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучена нормативно-правовая база в сфере обеспечения качества лекарственных средств, состояние стандартизации лекарственных препаратов, а также основные направления развития производства инфузионных препаратов в Республике Узбекистан. Научно- обоснована потребность в производстве инфузионных препаратов плазмозамещающего и антибактериального действия.

2. Изучена кристаллическая структура аналога субстанции коамид и впервые на основе коамида и ферамида разработан новый оригинальный состав и методы контроля качества антианемического инфузионного препарата «Феркамид».

3. Определена возможность использования ВЭЖХ с УФ-детектором и разработан метод качественной и количественной оценки аминокислот в инфузионном растворе с помощью метода обращенно-фазового ВЭЖХ и предварительной деривацией с органическими реактивами.

4. Наряду с традиционными химическими реакциями предложены современные фармакопейные инструментальные методы для определения норм и оценки качества многокомпонентных инфузионных растворов «Комбисол Нео», «Фелозин Нео», «Кандифлю®Нео», «Метромед®Нео» и «Плазмикс».

5. Проведены исследования по изучению стабильности и установлению срока годности воспроизведенных инфузионных растворов «Комбисол Нео», «Фелозин Нео», «Кандифлю®Нео», «Метромед®Нео» и «Плазмикс» с использованием разработанных методов анализа. В результате проведенных анализов был установлен срок годности исследуемых инфузионных растворов препаратов.

6. Проведена валидация технологического процесса и разработанных аналитических методик для изучаемых объектов исследования. В ходе валидации технологического процесса разработаны блок схемы по оценке рисков с использованием диаграммы Ишикавы, определены критические точки производства и разработаны методы их контроля качества.

7. Предложена методология обеспечения качества в производстве инфузионных растворов на основе использования диаграммы Ишикавы для идентификации рисков, НАССР –Hazard analysis of critical control points (Анализ опасностей критических контрольных точек) для анализа и оценки рисков, разработки методов контроля качества и спецификации с учетом свойств активных веществ в анализируемых инфузионных растворах, валидации технологического процесса и аналитической методики, а также

использования контрольных карт Шухарта для анализа качества инфузионных растворов.

8. Разработаны и утверждены следующие нормативные документы для контроля качества и технологического регламента предложенных инфузионных растворов: «Комбисол Нео», раствор для инфузий (НД 42 Уз-7445-2019), «Фелозин Нео», раствор для инфузий (раствор для инфузий 42 Уз-4546-2018), «Кандифлю®Нео», раствор для инфузий 200 мг/100 мл (НД 42 Уз-4551-2017), «Метромед®Нео», раствор для инфузий 500мг/100мл (НД 42 Уз-4352-2016), «Плазмикс», 6% раствор для инфузий (НД 42 Уз-5551-2016).

9. На основе предложенных и совершенствованных мероприятий по повышению качества и эффективности производства инфузионных растворов внедрена система «Надлежащая производственная практика (GMP)» в практику СП ООО «Remedy Group»

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

GANIEVA KHILOLA GAYRATOVNA

**IMPROVEMENT OF METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE
QUALITY ASSURANCE OF THE MANUFACTURING OF
ANTIBACTERIAL AND PLASMA - SUBSTITUTING INFUSION
MEDICINE**

15.00.02-pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

**ABSTRACT OF DISSERTATION DOCTOR
OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (DSc)**

Tashkent-2020

The subject of doctor of pharmaceutical sciences (DSc) dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2018.1.DSc/Far19

Doctor of Science (DSc) dissertation has been carried out at the Tashkent pharmaceutical institute. Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page of Scientific council (www.pharmi.uz) and on Information-educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz)

Scientific consultant: **Yunuskhodjaev Akhmatkhodja Nigmanovich**
Doctor of pharmaceutical science, professor

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

Tukhtaev Hakim Rakhmonovich
Doctor of pharmaceutical science, professor

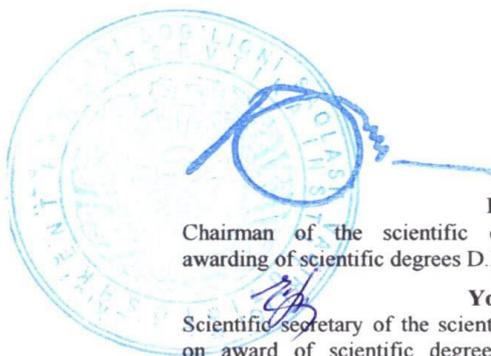
Abdullabekova Viloyat Nurillabekovna
Doctor of pharmaceutical science, professor

Leading organization: **Institute of Bioorganic Chemistry named after acad. O.S. Sadykov Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan**

Defense will take place on "15" 10 2020 at 12⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (Address:100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek str 45, phone +99871 256-37-38, fax +99871 256-45-04, e-mail:pharmi@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of Tashkent pharmaceutical institute (№ 7. Address:100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek str., 45. Phone: (99871) 256-37-38.

Abstract of dissertation sent out on "26 09 2020.
(mailing report № 7 on 26.09 2020)



K.S. Rizaev
Chairman of the scientific council on awarding of scientific degrees D.M.Sc.

Yo.S.Karieva
Scientific secretary of the scientific council on award of scientific degree, D.Ph.Sc., professor

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

INTRODUCTION (Dissertation abstract of the doctor of Sciences (DSc))

The aim of the research is improving quality assurance and increasing the efficiency of production of infusion solutions of antibacterial and plasma-substituting action.

The object of the research is substances feramide and coamide, as well as solutions for infusion "Combisol Neo", "Felosin Neo", "Candiflu®Neo", "Metromed®Neo" va "Plasmix".

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, using X-ray and spectroscopic methods, the structure of the coamide substance was established;

for the first time, methods were developed for standardizing a new original drug with antianemic action containing feramide, coamide and hydroxypropyl- β -cyclodextrin;

developed quality standards for antibacterial and plasma-substituting infusion solutions;

the HPLC method was optimized for identification and quantitative assessment of amino acids in an infusion solution, taking into account the specificity of its chemical structure;

the possibility of using the viscometry method in assessing the quality and determining the molecular weight of the substance of hydroxyethyl starch, which is part of the drug "Plasmix", solution for infusion has been proved;

using the Ishikawa diagram and the HACCP method - Hazard analysis critical control point, the factors influencing the quality assurance of the production of infusion solutions were established;

validated technological process and analytical procedures of objects

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results on improving methodological approaches to ensuring the quality of production of antibacterial and plasma-substituting infusion preparations. The State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan received permission to use the next drug:

- "Kombisol Neo", solution for infusion in medicine (ND 42 Uz-7445-2019), this made it possible to expand assortment of detoxification and anti-shock drugs;

- "Felosin Neo" and "Plasmix" 6% solutions for infusion in medicine (ND 42 Uz-4546-2018, ND 42 Uz-5551-2016) for the used as parenteral nutrition and plasma replacement;

- "Kandiflu®Neo" 200 mg / 100 ml and "Metromed®Neo" 500 mg / 100ml solutions for infusion (ND 42 Uz-4551-2017, ND 42 Uz-4352-2016), drugs make it possible to effectively treat bacterial and fungal diseases.

- Registration certificates and permission for medical use of infusion solutions of antibacterial and plasma-substituting action "Kandiflu®Neo" (DV / M00693 / 03/16), "Plasmix" (DV / M 00969/08/16), "Combisol Neo" (DV / M 02501/04/19),

Felosin Neo (DV / M 00658/03/16), Metromed®Neo (DV / M 00586/01/16). As a result, these drugs were introduced into the production of JV Remedy Group LLC.

The structure and volume of dissertation. The structure of the thesis consists of an introduction, a literature review, seven chapters, a conclusion, a bibliography and annexes. The volume of the thesis is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Ганиева Х.Г., Юнусходжаев А.Н. Сравнительный анализ требований национальных стандартов Республики Узбекистан и Европейского Союза //Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2014. - № 3. – С.24-27.

2. Ганиева Х.Г., Юнусходжаев А.Н., Жураев М.Н. Разработка ВЭЖХ методики для количественного определения натрия лактата в лекарственном препарате “Комбисол”, раствор для инфузий//Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2015.-№ 4.- С.36-39.

3. Ганиева Х.Г., Юнусходжаев А.Н. Анализ рисков технологического процесса производства инфузионного раствора «Левифлоксацин» //Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2016. - № 2. – С.25-28.

4. Ганиева Х.Г., Юнусходжаев А.Н. Нормативно-правовые акты в сфере обеспечения качества лекарственных препаратов //Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2018. - № 3. –С.17-21.

5. Ганиева Х.Г., Юнусходжаев А.Н. Оценка качества лекарственного препарата «Кандифлю® Нео», раствор для инфузий 200 мг/100 мл //Инфекция, иммунитет и фармакология. –Ташкент, 2019 .- № 6.- С.28-34.

6. Ганиева Х.Г., Маджидов А.К. Изучение клинической переносимости препарата «Фелозин», раствор для инфузий //Инфекция, иммунитет и фармакология. –Ташкент, 2019. - № 6.- С.34-38.

7. Yunuskhodjaev A.N., Ganieva Kh.G. Study of the cobalt structure with nicotinamide //Global Journal of Medicine and Medical Sciences.-2019.- Vol. 7 (9). - P.527-531 (IF=4.0).

8. Ganieva H.G., Yunuskhodjaev A.N. Development and validation of UV-spectrophotometric methods for quantitative assessment of metronidazole in the «Metromed®Neo» solution for infusion // Medico-Legal Update -2020.-Vol.20 (4) - P. 85-91 (RG=0.19).

9. Ганиева Х.Г., Юнусходжаев А.Н. Определение аминокислот в инфузионном растворе методом ВЭЖХ //Фармацевтический вестник Узбекистана.- Ташкент, 2019. - № 2. – С.59-63.

10. Ганиева Х.Г., Юнусходжаев А.Н. К вопросу контроля качества воды очищенной и воды для инъекций //Фармацевтический вестник Узбекистана.- Ташкент, 2019. - № 3. – С.58-62.

11. Ganieva H.G., Yunuskhodjaev A.N. Cyclodextrins. new opportunities for their application in the production of medicines //World Journal of Pharmaceutical Science.- 2020.-Vol. 8(1).-P.1-5 (RG=0.09).

II часть (II бўлим; II part)

12. Ганиева Х.Г., Юнусходжаев А.Н. Доклинические испытания инфузионного раствора комбинации коамида с ферамидом //Материалы международной научно-практической конференции «Общества науки и творчества».- Казань, 2019 . - С.78-82
13. Ганиева Х.Г., Юнусходжаев А.Н. ВЭЖХ в анализе лекарственного препарата «Фелозин», раствор для инфузий //Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». – Ташкент, 2019. - С. 185-187.
14. Ганиева Х.Г., Юнусходжаев А.Н. Вискозиметрический метод в определении молекулярной массы гидроксиптилкрахмала //Материалы XXVII международной научно-практической конференции «Российская наука в современном мире». – Москва, 2020.- С. 26-29.
15. Ganieva Kh.G., Yunuskhodjaev A.N. Studying specific activity of combination fercamide compared to ferrum lec® injection solution 100 mg / 2 ml //Colloquium-journal. - Польша, 2020. - № 2(54). - P. 84-86.
16. Ganieva H.G., Yunuskhodjaev A.N. Shukhart check cards in assessing the qulity of infusion medicines// Материалы 74-й международной научно-практической конференции студентов –медиков и молодых ученых, посвященной 90-летию Самаркандского государственного медицинского института «Актуальные проблемы современной медицины»- Самарканд, 2020. - С.260.
17. Ганиева Х.Г. Юнусходжаев А.Н. Состояние регистрации инфузионных растворов в Республике Узбекистан //Сборник III международной научно-практической конференции «Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике».- Ташкент, 2020.- С.252-253.



Авореферат «Фармацевтика» журнали тахририяида тахрирдан ўтказилиб,
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табоғи: 3,5. Адади 100 нусха. Буюртма № 189.

Гувоҳнома № 10-3719

“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.