

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

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**САБУРОВ ИЛҲОМ КОМИЛОВИЧ**

**ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ НОСТЕРОИД ПРЕПАРАТЛАРНИ ИШЛАБ  
ЧИҚАРИШДАГИ УСКУНАЛАР ТОЗАЛИГИНИ БАҲОЛАШ ВА  
ВАЛИДАЦИЯЛАШ**

**15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия**

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

**Тошкент-2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

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

**Content of the abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD)**

**Сабуров Илхом Комилович**

Яллиғланишга қарши ностероид препаратларни ишлаб чиқаришдаги ускуналар тозалигини баҳолаш ва валидациялаш..... 3

**Сабуров Илхом Комилович**

Оценка и валидация химической чистоты оборудования при производстве нестероидных противовоспалительных препаратов..... 21

**Saburov Pkhom Komilovich**

Assessment and validation of the chemical purity of equipment in the production of non-steroidal anti-inflammatory drugs..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 42

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

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**САБУРОВ ИЛҲОМ КОМИЛОВИЧ**

**ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ НОСТЕРОИД ПРЕПАРАТЛАРНИ ИШЛАБ  
ЧИҚАРИШДАГИ УСКУНАЛАР ТОЗАЛИГИНИ БАҲОЛАШ ВА  
ВАЛИДАЦИЯЛАШ**

**15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия**

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

**Тошкент-2025**



## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) томонидан биргина 2022 йилнинг сўнги 4 ойи учун эълон қилинган ҳисоботга кўра, мазкур даврда дунёнинг 7 та турли мамлакатларида дори воситаларидаги контаминация ҳолатлари аниқланган бўлиб, оқибатда 300 дан ортиқ ўлим ҳолати қайд этилган. Шу муносабат билан дори воситаларининг хавфсизлигини таъминлаш учун корхоналарда халқаро стандартларни жорий қилиш, жараёнларни валидациялаш, олдинги дори моддасининг қолдиғини кейинги дори воситаси таркибида ёт модда сифатида назорат қиладиган, сезгирлиги юқори ва замонавий таҳлил услубларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ҳозирги кунда жаҳонда фармацевтика корхоналарида «Good Manufacturing Practise» (GMP) халқаро стандартини жорий қилиш орқали дори воситалари хавфсизлигини таъминлаш, самарадорлигини ошириш, ёт моддаларни назорат қилишга қаратилган таҳлил усулларини ишлаб чиқиш борасида илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада кенг тарқалган дори воситалари гуруҳидан яллиғланишга қарши ностероид препаратларни ишлаб чиқариш, жараёнлардаги тозаликни баҳолаш, уларнинг қолдиқ миқдорларини ёт модда сифатида назорат қилиш, жуда кам миқдорларда ҳам аниқлашга мўлжалланган таҳлил услубларини ишлаб чиқишга аълоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамиз фармацевтика соҳасини ривожлантиришга қаратилган ислохотлар доирасида, янги фармацевтика корхоналари очиш, улардаги жараёнларни халқаро стандартлар асосида ташкил этиш, дори воситаларининг самарадорлиги ва хавфсизлигини таъминлаш борасида муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг иккинчи иловаси, 85-банди, 3-вазифасига кўра «Илғор технологиялар маркази ҳудудида халқаро GMP стандартлари асосида 8 та йўналишдаги муҳим биотехнологик маҳсулотларни тажриба-саноат ишлаб чиқариш бўйича кичик фармацевтика корхонаси фаолиятини йўлга қўйиш...»<sup>1</sup> каби долзарб вазифалар белгиланган. Бу борада, ёт моддалар учун таҳлил услубларини ишлаб чиқиш, мавжудларини такомиллаштириш, уларни амалиётга жорий қилиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон «2022-2026 йилларда Республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид қўшимча чора тадбирлар тўғрисида»ги, 2024 йил 23 январдаги ПФ-20-сон «Фармацевтика соҳасини тартибга солиш бўйича чора тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2024 йил 10 январдаги ПҚ-14 «Фармацевтика тармоғини янада ривожлантириш ва инвестиция лойиҳаларини амалга оширишни жадаллаштириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори,

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги фармони

Вазирлар Маҳкамасининг 2022 йил 17 майдаги 263-сон «Tashkent Pharma Park инновацион илмий-ишлаб чиқариш фармацевтика кластерида Фармацевтика техник университети фаолиятини ташкил этиш тўғрисида»ги қарори ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Республикаимизнинг бир қатор олимлари томонидан ёт моддалар таҳлилида қўлланиладиган усулларни ўрганиш, таҳлил услубларини ишлаб чиқиш, такомиллаштириш борасида бир қанча ишлар амалга оширилган бўлиб, хусусан ушбу соҳада С.Н.Аминов, А.Н.Юнусходжаев, В.Н.Абдуллабекова, З.А.Юлдашев, А.Д.Тошпўлатова, Х.Н.Бекчанов ва С.А.Мухитдиновлар илмий изланишларни олиб боришган.

Жахон миқёсида бир қатор олимлар, жумладан Mowafak Nassani, Doris Borchert, Y.Wang, M.Nassar, Jens Hrach, Luciana Valeria, Nakamura Matsuda, Aliaa Badawi, Г.Р.Нурисламова, В.В.Беляев, А.Г.Иртелеува, С.К.Жетерова, А.А.Александров, С.Н.Семенют кабилар жараёнларни валидациялаш, ёт моддалар таҳлилига мўлжалланган услубларни ишлаб чиқиш, дори воситалари хавфсизлигини таъминлаш бўйича бир қанча ишларни амалга оширганлиги аҳамиятлидир.

Мазкур диссертация иши яллиғланишга қарши ностероид препаратлар (кеторолак трометамин, кетопрофен, диклофенак натрий, мелоксикам, декскетопрофен, теноксикам) МАСО (Maximum allowable Carryover – максимал рухсат этилган ўтиш) қийматларини ёт модда сифатида бошқа дори воситалари таркибида аниқлаш имконини берувчи таҳлил услубларини ишлаб чиқиш, валидациялаш, амалиётга тадбиқ этиш бўйича биринчи илмий тадқиқот ҳисобланади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Фармацевтик ва токсикологик таҳлил усулларини такомиллаштириш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** яллиғланишга қарши ностероид дори моддаларини ёт модда сифатида МАСО миқдорларда таҳлил қила оладиган, илмий асосланган, замонавий таҳлил услубларини ишлаб чиқиш ва валидациялаш, ҳамда уларни ишлаб чиқариш ускуналари тозаллигини баҳолашда тавсия этишдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

тадқиқот объекти сифатида танлаб олинган дори моддалари учун МАСО қийматларни ҳисоблаб топиш;

кеторолак трометамин, кетопрофен, диклофенак натрий, мелоксикам, декскетопрофен, теноксикамлар учун уларни МАСО қийматларда (ёт модда сифатида) таҳлил қила оладиган замонавий услубларни ишлаб чиқиш;

таҳлил услубларини ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» халқаро стандарти талаблари асосида валидациялаш;

ишлаб чиқилган таҳлил услубларини тегишли дори воситаларининг тозалаш жараёнлари валидацияси амалиётида қўллаш;

валидацияланган таҳлил услубини дори воситаларининг корхона фармакопея мақоласига киритиш учун ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» давлат муассасасига тақдим этиш;

тозалаш жараёнлари валидациясини ўтказиш бўйича услубий тавсиянома ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти** сифатида кеторолак трометамин, кетопрофен, диклофенак натрий, мелоксикам, декскетопрофен, теноксикам дори воситаларининг инъекцион шакллари ва улар ишлаб чиқариладиган корхона линиялари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** тадқиқот объекти сифатида танланган дори моддаларини МАСО миқдорларда аниқлай оладиган замонавий таҳлил услубларини ишлаб чиқиш, уларни валидациялаш, корхона амалиётида қўллаш ва тозалаш жараёнлари валидацияси бўйича услубий тавсиянома ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотлар жараёнида замонавий, физик-кимёвий таҳлил усуллари (спектрофотометрия, инфрақизил спектроскопия, юқори самарали суюқлик хроматографияси) аналитик кимё ва фармацевтик таҳлилнинг анъанавий усулларида, ҳамда EXCEL компьютер дастуридан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор ностероид яллиғланишга қарши дори воситаларининг инъекцион шакллари учун терапевтик дозалар, ишлаб чиқариш ҳажмлари ва токсикологик кўрсаткичларига асосан МАСО миқдорлари аниқланган;

биринчи марта кеторолак трометамин, кетопрофен, диклофенак натрий, мелоксикам ва декскетопрофен моддалари учун уларни ёт модда сифатида таҳлил қилиш имконини берувчи хусусий ва сезгирлиги юқори ЮССХ таҳлил услублари ишлаб чиқилган;

теноксикам моддасини ундан кейин ишлаб чиқарилган дори препаратлари таркибида ёт модда сифатида аниқлаш имконини берувчи такомиллаштирилган СФ таҳлил услуби ишлаб чиқилган;

ишлаб чиқилган таҳлил услублари ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» талаблари асосида валидация қилинган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат.

кеторолак трометамин, кетопрофен, диклофенак натрий, мелоксикам, декскетопрофен, теноксикам дори моддаларини ёт модда сифатида аниқлаш учун ишлаб чиқилган таҳлил услублари билан корхона ускуналарини тозалаш жараёнларининг самарадорлиги исботланган;

теноксикам дори моддаси учун ишлаб чиқилган спектрофотометрик таҳлил услуги ушбу дори воситасининг корхона фармакопея мақоласига киритилган ва тасдиқланган;

тозалаш жараёнлари валидациясини ўтказиш бўйича услубий тавсиянома ишлаб чиқилган, ҳамда амалиётга татбиғи бўйича хулоса тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Олинган натижаларнинг ишончлилиги даражаси замонавий физик-кимёвий, математик-статистик усуллар, Студентнинг t-мезони билан тасдиқланганлиги, валидацияланганлиги, лаборатория шароитларида ва ишлаб чиқариш корхоналарида синовдан муваффақиятли ўтганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ЯҚНВ препаратлари учун қолдиқ миқдорларнинг ҳисоблаб топилгани, уларни таҳлил қилиш учун замонавий физик-кимёвий таҳлил усуллари асосида услублар ишлаб чиқилганлиги, ҳамда уларни фармацевтик корхона валидациялари амалиётида қўлланилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «Uzgermed Pharm» МЧЖ ҚК билан ҳамкорликда «Атокса» (фаол субстанция - теноксикам) инъекция учун лиофил кукунининг меъёрий ҳужжати ишлаб чиқилганлиги ва ЎзР ССВ «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланиб, маҳаллий корхонада ишлаб чиқарилаётган ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари таҳлил услублари ассортиментини кенгайтишига ҳизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Яллиғланишга қарши ностероид препаратларни ишлаб чиқаришдаги ускуналар тозаллигини баҳолаш ва валидациялаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Атокса» инъекция учун лиофилланган кукун учун корхона фармакопея мақоласи ЎзР ССВ «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-23433983-4988-2024) ) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома, № DV/M 04158/06/22). Ушбу меъёрий ҳужжатнинг тасдиқланиши теноксикам моддасини сақлаган ушбу дори воситасининг юқори сифатини таъминлаш имконини берган;

«Фармацевтика корхоналарида тозалаш жараёнлари валидациясини ўтказиш» (15.01.2025 й., №11/65) услубий тавсиянома Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган. Натижада ишлаб чиқарувчи корхоналар ва фармацевтика институтлари учун тозалаш жараёни валидациясини ўтказиш бўйича тавсиянома бўлиш имконини берган.

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

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан

Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан 3 та республика ва 1 та хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 113 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, муаммонинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши юзасидан маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг *«Яллигланишига қарши ностероид препаратлар, уларни ишлаб чиқариш жараёнлари, ускуналари, тозалаш жараёнлари, валидация ва GMP халқаро стандарти»* деб номланган биринчи бобида адабиётларда келтирилган маълумотлар таҳлили берилган бўлиб, бунга кўра ЯҚНВ препаратлари, уларни ишлаб чиқариш жараёнлари тавсифи, мураккаб технологик босқичлар, ускуналар, GMP стандарти талаблари, валидациядан ўтказилиши керак бўлган ишлаб чиқариш босқичлари, уларни ўтказиш тартиблари ва раҳбарий йўриқномалар ёритиб берилган. Хусусан тозалаш жараёнларини валидациялаш тартиби, таҳлил усулларини ишлаб чиқиш ва валидациялаш талаблари бўйича маълумотлар келтирилган.

Иккинчи боб *«Тадқиқот объектлари ва таҳлил усуллари»* деб номланган бўлиб, унда тадқиқот учун танлаб олинган дори воситалари, уларнинг таркиби, хусусиятлари бўйича маълумотлар келтирилган. Бундан ташқари замонавий таҳлил усуллари, ёт моддаларни аниқлашда қўлланиладиган таҳлил усуллари, тозалаш жараёнларини валидациялаш учун тавсия этилган усуллар, МАСО ни ҳисоблаб топиш формулалари ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг *«Таҳлил услубларини ишлаб чиқиш ва валидациялаш»* деб номланган учинчи бобида ЯҚНВ препаратлари таркибидаги фаол таъсир этувчи дори моддаларининг МАСО миқдорларини ҳисоблаб топиш, топилган миқдорлар учун замонавий, хусусий ва оптимал таҳлил услубларини ишлаб чиқиш бўйича олиб борилган тадқиқотлар кўлами баён этилган. Ишлаб чиқилган таҳлил услублари ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» халқаро раҳбарий ҳужжати талаблари асосида валидацияланган. МАСО ни ҳисоблаш учун таклиф қилинган формулалар куйида келтирилган.

### 1-усул.

$$MACO_{A\PhiИ} = \frac{TD * BS}{SF * LDD};$$

бунда: TD – биринчи дори препаратининг бир марталик терапевтик дозаси; BS – навбатдаги чиқариладиган дори воситасининг битта сериясининг минимал ҳажми; SF – хавфсизлик омили (парентерал дори воситалари учун суратда келтирилса 0,0001га, маҳражда келтирилса 10000 га тенг бўлади); LDD – кейинги дори воситасининг суткалик максимал дозаси.

### 2-усул.

$$MACO_{10ppm} = BS * 0,00001;$$

бунда: BS – биринчи ишлаб чиқариладиган дори воситаси битта сериясининг максимал ҳажми; 0,00001–10ppm га мослаш учун коэффициент;

### 3-усул.

$$MACO_{LD50} = \frac{LD_{50} * SF * 70 * BS}{2000 * LDD};$$

бунда: LD<sub>50</sub> – кетма кетликда биринчи ишлаб чиқарилган дори препарати таркибидаги дори моддаларининг LD<sub>50</sub> дозалари; 70 – катта ёшли инсон танасининг ўртача массаси; 2000 – формула фактори; BS – кетма-кетликда иккинчи ишлаб чиқариладиган дори препаратининг битта сериясининг максимал ҳажми; SF – хавфсизлик омили (0,0001 га тенг );

MACOни ҳисоблаб топиш учун қуйидаги маълумотлар базаси шакллантирилди: дори воситаларининг терапевтик ва максимал суткалик дозалари, ишлаб чиқарилиш серия ҳажмлари, токсикологик кўрсаткичлари (LD<sub>50</sub>). Бунда тиббиёт йўриқномалари ва токсикологик тажриба натижаларидан фойдаланилди. Маълумотлар 1-жадвалда келтирилди.

1-жадвал

### MACO ни ҳисоблаш учун тўпланган маълумотлар

№	Дори моддалари	Препаратдаги дозаси мг/мл	TD, мг	BS*, мг	LDD** мг	LD <sub>50</sub> мг/кг
1	Кеторолак трометамин	30	30	3900000	120	189
2	Кетопрофен	50	100	13750000	300	62,4
3	Диклофенак натрий	25	75	8750000	150	53
4	Мелоксикам	10	7,5	2000000	15	12,5
5	Декскетопрофен	25	50	6875000	150	62,4
6	Теноксикам	20	20	6000000	40	79

\* - биринчи усулдаги ҳисоб китоблар, энг кичик MACO тегишли доридан прокаин гидрохлоридга ўтиш ҳолати эканини кўрсатган, шу сабабдан кейинги дори воситасининг BS ва LDD кўрсаткичлари сифатида прокаин гидрохлорид маълумотлари олинган, улар тегишли равишда BS=3000000мг, LDD=2000мг га тенг. Серия ҳажмлари препарат таркибидаги таъсир этувчи модданинг сериядаги умумий микдори ҳисобида берилган (мг).

\*\* - учинчи усулдаги ҳисоб китобларда энг кичик MACO қиймати декстроза эритмасига ўтиш ҳолати эканлиги аниқланди, декстрозанинг LDD кўрсаткичи 100000мг га тенг.

Юқорида келтирилган формулалар ёрдамида декскетопрофен учун MACO ни ҳисоблаш жараёни наъмуна сифатида қуйида келтирилди.

### 1-усул.

$$MACO_{A\PhiИ} = \frac{TD * BS}{SF * LDD} = \frac{50 * 3000000}{10000 * 2000} = 7,5\text{мг};$$

**2-усул.**

$$MACO_{10 ppm} = BS * 0,00001 = 6875000 * 0,00001 = 68,75\text{мг};$$

**3-усул.**

$$MACO_{LD50} = \frac{LD_{50} * SF * 70 * BS}{2000 * LDD} = \frac{62,4 * 0,0001 * 70 * 6875000}{2000 * 100000} = 0,015\text{мг};$$

2-жадвал

**Ҳисоблаб топилган MACO қийматлар**

№	Дори моддалари	1-усул, мг	2-усул, мг	3-усул, мг	Энг кичик қиймат, мкг
1	Кеторолак трометамин	4,5	39	0,02580	25,80
2	Кетопрофен	15	13,75	0,03003	30,03
3	Диклофенак натрий	11,25	87,5	0,01623	16,23
4	Мелоксикам	1,125	20	0,00875	8,750
5	Декскетопрофен	7,5	68,75	0,01502	15,02
6	Теноксикам	3	6	0,01659	16,59

2-жадвалда тадқиқот объекти учун танланган барча дори воситалари учун ҳисоблаб топилган MACO натижалари келтирилди. Бу топилган миқдорлар ҳар бир дори препарати ишлаб чиқарилиб, ускуналар тозаланиб, кейинги дори препаратини ишлаб чиқариш жараёнига ўтишда қолдиқ сифатида қолиши мумкин бўлган максимал миқдорларни англатади. Айнан мана шу миқдорлар, ёки ундан кам бўлган миқдордаги дори моддаси кейинги дори воситаси таркибига ўтган тақдирда ҳам, ножўя таъсир кўрсатмайди. Бу миқдорлар максимал қолдиқ миқдори бўлиб, ишлаб чиқариш ускуналарининг ички ва ташқи юзасида тақсимланган деб қаралади. Шу сабабли топилган қийматлар ишлаб чиқариш жараёнида дори воситаси билан бевосита контактда бўладиган ускуналарнинг умумий ишчи юзасига тенг тақсимланиб, битта наъмуна олиш мумкин бўлган юзадаги (10см<sup>2</sup>) миқдорлар топилади. Бунда қувурлар ичидан суртма наъмуна олиш мураккаблиги сабабли, ички юзалардан ювинди сувлар орқали таҳлил учун наъмуналар олинади. Ҳисобланган MACO қийматларининг энг кичиги, ускуналар ташқи юзасининг умумий йиғиндисига ва ювинди сувларининг сўнгги қисмидаги умумий ҳажмига бўлиниб, аналитик таҳлил услуби учун битта наъмунада топилиши керак бўлган концентрациялар миқдори, ҳар бир дори моддаси учун топилади.

3-жадвал

**Наъмуналарда аниқланиши лозим бўлган концентрациялар**

№	Дори моддалари	MACO, мкг	MACO, нг	Битта наъмунадан аниқланиши керак бўлган миқдорлар
1	Кеторолак трометамин	25,080	25080	260
2	Кетопрофен	30,030	30030	300
3	Диклофенак натрий	16,230	16230	160
4	Мелоксикам	8,750	8750	96
5	Декскетопрофен	15,020	15020	148
6	Теноксикам	16,590	16590	228

3-жадвалда ишлаб чиқилиши лозим бўлган аналитик таҳлил услублари учун аниқланган мақсадли концентрацияларни келтирилди. Услубларни

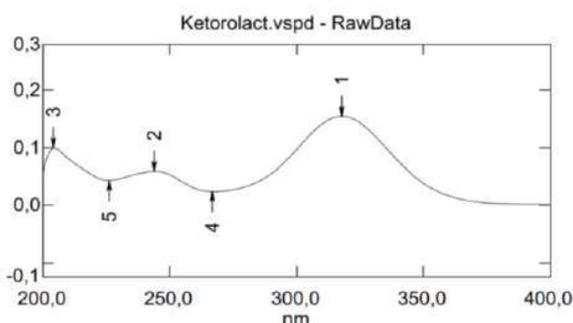
ишлаб чиқиш учун энг оммабоп ва замонавий таҳлил усулларида бўлган спектрофотометрик ва юқори самарали суяқлик хроматография усуллари танланди. Таҳлил услубларини ишлаб чиқиш, ҳамда валидациялаш жараёнида 4-жадвалда келтирилган стандарт наъмуналардан фойдаланилди.

4-жадвал

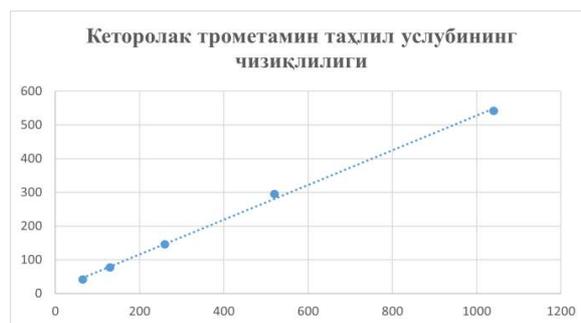
### Фойдаланилган стандарт наъмуналари

№	Дори моддалари	Ишлаб чиқарувчиси	Лот рақами	Каталог рақами
1	Кеторолак трометамин	USP standards	R11690	1356665
2	Кетопрофен	USP standards	R114U0	1356632
3	Диклофенак натрий	USP standards	R038G0	1188800
4	Мелоксикам	USP standards	R183N0	1379401
5	Декскетопрофен	USP standards	R10700	1179118
6	Теноксикам	Sigma Aldrich	MFCD00083502	59804-37-4

Кеторолак трометамин учун таҳлил услубини ишлаб чиқишда, унинг эрувчанлик хусусиятлари асосида турли эритувчилардаги спектрлари олинди. Бу орқали энг оптимал нур ютиш кўрсаткичлари аниқланди. Кеторолак трометамин спектри (1-расм) 204нм, 244нм, 313нм тўлқин узунликларида максимум 226нм, 267нм тўлқин узунликларида минимум ютилишни берди.

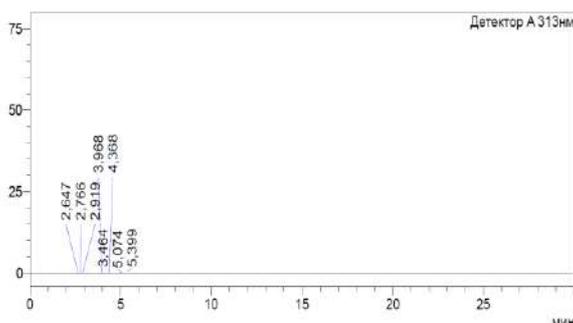


1-расм. Кеторолак трометамин эритмасининг спектри

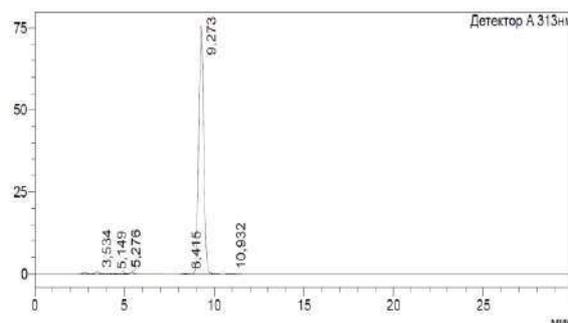


2-расм. Кеторолак трометамин таҳлил услубининг чизиклилик графиги

2-расмда СФ олинган натижаларга асосланиб, таклиф қилинган ЮССХ услубининг валидациясидаги чизиклилик графиги келтирилди. Таклиф қилинган таҳлил шароитлари қуйидагича бўлди: колонка - С18 (250мм х 4,6 мм х 5 мкм), оқим тезлиги - 1,2 мл/дақ., колонка ҳарорати - 25°C, наъмуна ҳажми - 20 мкл, тўлқин узунлиги - 313нм, қўзғалувчан фаза таркиби - метанол ва инъекция учун сув 1:1 нисбатда, хроматография вақти - 30 дақиқа. Ушбу таклиф қилинган услуб валидацияланди.



3-расм. Кеторолак трометамин учун плацебо эритмаси хроматограммаси



4-расм. Кеторолак трометамин эритмаси хроматограммаси

3-4-расмларда хусусийлик кўрсаткичини баҳолаш учун олинган хроматограммалар келтирилди. Кеторолак трометаминнинг ушланиш вақтида плацебо эритмасида бошқа чўққиларнинг кузатилмаганлиги услубнинг кеторолак трометамин учун хусусийлигини тасдиқлайди. Ушбу ва кейинги барча таҳлил услубларининг валидацияси ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» стандарти талаблари асосида бажарилди. Унга кўра валидацияни баҳолаш мезонлари 5-жадвалда келтирилди.

5-жадвал

#### ICH Q2(R1) бўйича валидацион кўрсаткичлар ва баҳолаш мезонлари

№	Параметрлар	Баҳолаш критериялари
1	Усулнинг хусусийлиги	Плацебо эритмасида ҳалақит берувчи чўққилар кузатилмаслиги лозим
2	Усулнинг такрорланувчанлиги	RSD - Relative standard deviation (НСО – нисбий стандарт оғиш) = 2% дан кўп бўлмаслиги керак
3	Усулнинг аниқлиги	Амалий натижалар назарий концентрацияга нисбатан $\pm 1\%$ четланишдан ошмаслиги лозим
4	Усулнинг чизиқлилиги	Коррелацион коэффициент $\geq 0,99$
5	Усулнинг қўлланилиш соҳаси	Амалий натижалар назарий концентрацияга нисбатан $\pm 1\%$ четланишдан ошмаслиги лозим
6	LOQ (миқдорий таҳлил қила олиш чегараси)	LOQ таҳлил услуги мўлжалланган концентрациядан кичик бўлиши лозим

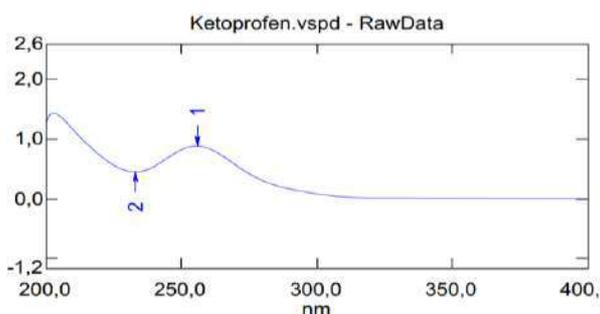
6-жадвал

#### Кеторолак трометамин таҳлил услубининг валидация натижалари

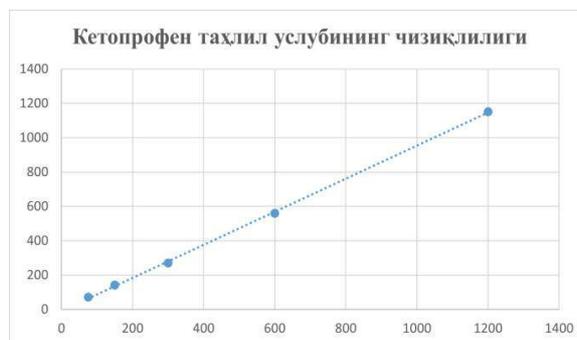
№	Параметрлар	Натижалар
1	Усулнинг хусусийлиги	Тасдиқланди
2	Усулнинг такрорланувчанлиги	RSD/НСО = 0,7368%
3	Усулнинг аниқлиги	Натижалар $\pm 1\%$ оралиғида
4	Усулнинг чизиқлилиги	Correl = 0,9991
5	Усулнинг қўлланилиш соҳаси	Натижалар $\pm 1\%$ оралиғида
6	LOQ (миқдорий таҳлил қила олиш чегараси)	43,2нг/мл

6-жадвалда берилган натижалар кеторолак трометамин учун ишлаб чиқилган таҳлил услубининг барча валидацион кўрсаткичлар мезони бўйича талабга жавоб берганлигини тасдиқлади ва услуб тозалаш жараёнлари валидациясида қўллаш учун тавсия қилинди.

Тадқиқот объектининг навбатдаги дори моддаси кетопрофен учун ҳам юқоридаги кетма-кетликда тажрибалар бажарилиб, таҳлил услуги ишлаб чиқилди ва унга кўра таклиф қилинган ЮССХ услубининг таҳлил шароитлари қуйидагича бўлди: колонка - Zorbax Eclipse XDB-C18 (150мм х 4,6 мм х 3,5 мкм), оқим тезлиги - 1,0 мл/дақ., колонка ҳарорати - 40°C, наъмуна ҳажми - 20 мкл, тўлқин узунлиги - 256нм, ҳаракатчан фаза таркиби - ацетонитрил ва инъекция учун сув 0,6:0,4 нисбатда, хроматография вақти - 20 дақиқа. Олинган спектр ва таклиф қилинган услубнинг чизиқлилиги графиги қуйидаги 5-6-расмларда берилди.

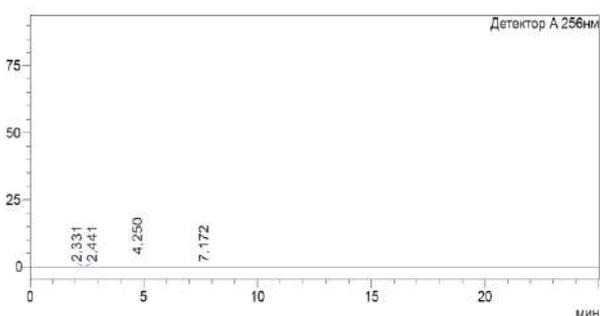


**5-расм. Кетопрофен эритмасининг спектри**

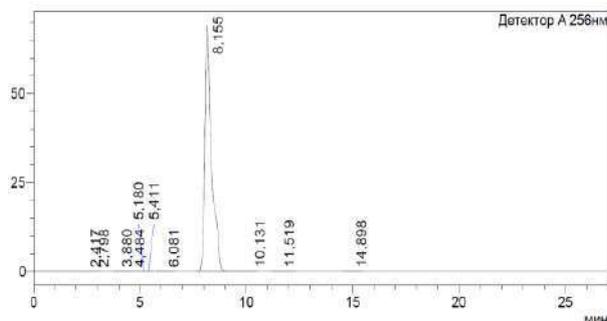


**6-расм. Кетопрофен таҳлил услубининг чизиқлилик графиги**

5-расмдаги спектрда кетопрофен 233нм тўлқин узунлигида минимум, 256нм да максимум нур ютилишни намоён қилгани маълум бўлди. Ишлаб чиқилган таҳлил услуби, кетопрофенни 300нг/мл концентрацияларда таҳлил қила олиш имкониятини тасдиқлаш учун таҳлил услуби валидацияси ўтказилди. Таҳлил услубининг хусусийлик мезони қуйидаги 7-8-расмларда келтирилган хроматограммалар орқали тасдиқланди.



**7-расм. Кетопрофен учун плацебо эритмаси хроматограммаси**



**8-расм. Кетопрофен эритмасининг хроматограммаси**

Таҳлил услубининг такрорланувчанлик, аниқлилик, чизиқлилик, қўлланилиш соҳаси ва миқдорий таҳлил қила олиш чегараси каби бошқа кўрсаткичларини баҳолаш мезонлари натижалари 7-жадвалда берилди.

7-жадвал

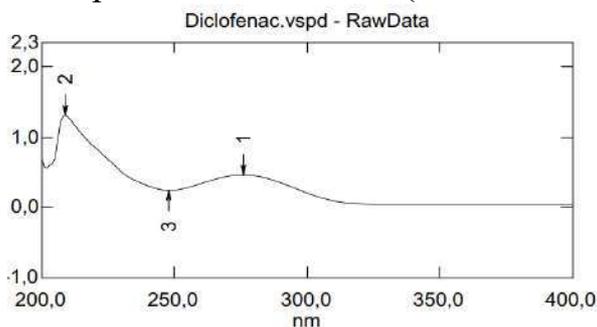
**Кетопрофен таҳлил услубининг валидация натижалари**

№	Параметрлар	Натижалар
1	Усулнинг хусусийлиги	Тасдиқланди
2	Усулнинг такрорланувчанлиги	RSD/HCO = 0,0995%
3	Усулнинг аниқлиги	Натижалар ± 1% оралиғида
4	Усулнинг чизиқлилиги	Correl = 0,9997
5	Усулнинг қўлланилиш соҳаси	Натижалар ± 1% оралиғида
6	LOQ (миқдорий таҳлил қила олиш чегараси)	59,4нг/мл

Натижалар услубининг валидациядан муваффақиятли ўтганлиги ва тозалаш жараёнлари валидациясида қўлланилиши мумкинлигини тасдиқлади.

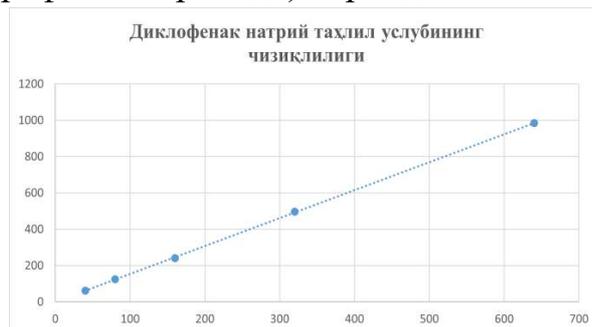
Тадқиқот объекти учун танланган учинчи дори моддаси диклофенак натрий учун қуйидаги якуний таҳлил шароитлари таклиф қилинди: колонка - C18 (300мм x 4,0 мм x 5 мкм), оқим тезлиги - 1,5 мл/дақ., колонка ҳарорати - 20°C, наъмуна ҳажми – 20 мкл, тўлқин узунлиги - 276нм, ҳаракатчан фаза таркиби - 0.02 мол/л ацетат аммоний эритмаси (pH = 3,7) ва метил спирти 2:3

нисбатда, хроматография вақти - 25 дақиқа. Тадқиқот жараёнида олинган спектр (9-расм) ва ишлаб чиқилган услубнинг валидация натижалари қуйида келтирилган 8-жадвалда (чизиқлилик графиги 10-расмда) берилди.



**9-расм. Диклофенак эритмасининг спектри**

9-расмда диклофенак эритмасининг спектри 209нм ва 276нм тўлқин узунликлариди максимум, 249нм тўлқин узунлигида минимум нур ютишни қайд этгани кўрилди.



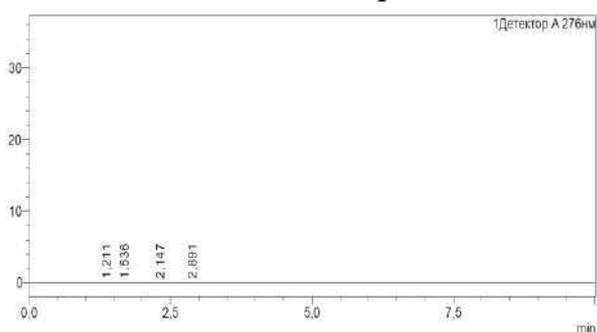
**10-расм. Диклофенак натрий таҳлил услубининг чизиқлилик графиги**

8-жадвал

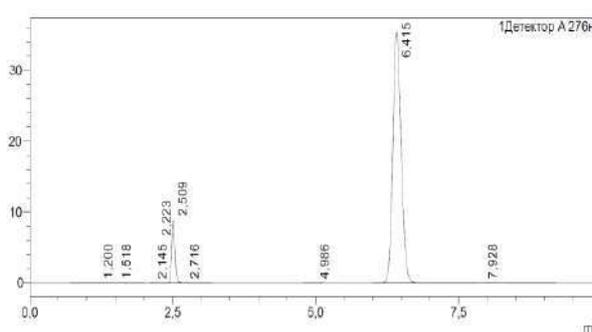
**Диклофенак натрий таҳлил услубининг валидация натижалари**

№	Параметрлар	Натижалар
1	Усулнинг хусусийлиги	Тасдиқланди
2	Усулнинг такрорланувчанлиги	RSD/HCO = 0,1466%
3	Усулнинг аниқлиги	Натижалар ± 1% оралиғида
4	Усулнинг чизиқлилиги	Correl = 0,9999
5	Усулнинг қўлланилиш соҳаси	Натижалар ± 1% оралиғида
6	LOQ (миқдорий таҳлил қила олиш чегараси)	32,1нг/мл

8-жадвалдаги натижалар ҳамда қуйида услубнинг хусусийлигини баҳолаш бўйича олинган хроматограммалар (11-12-расмлар) диклофенак натрий учун ишлаб чиқилган таҳлил услуби тадқиқот вазибаларида белгиланган мақсадга эришилганини исботлайди.

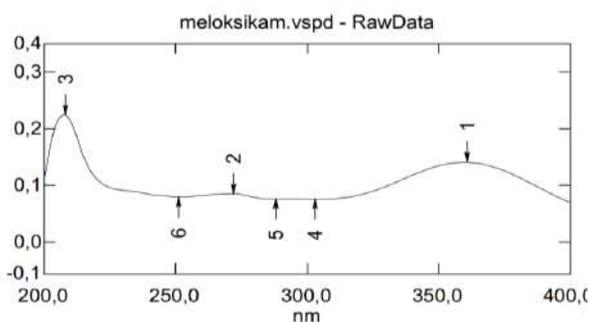


**11-расм. Диклофенак натрий учун плацебо эритмаси хроматограммаси**

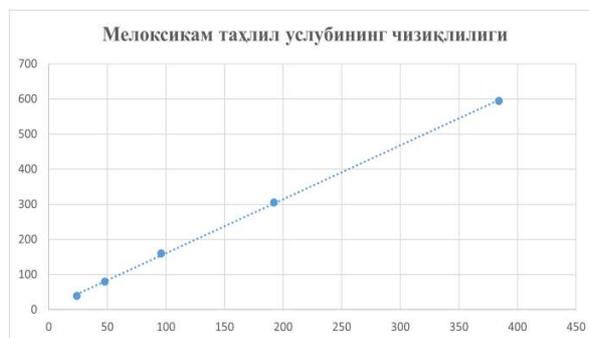


**12-расм. Диклофенак натрий эритмасининг хроматограммаси**

Тадқиқот объектидаги кейинги дори моддаси мелоксикам бўлиб, ушбу модданинг МАСО миқдорини таҳлил қила оладиган таҳлил услубини ишлаб чиқишда ҳам ЮССХ усулидан фойдаланилди. Биринчи навбатда турли эритувчилардаги мелоксикам моддасининг спектри олинди. Энг оптимал натижани кўрсатган спектрга (13-расм) кўра мелоксикам 251нм, 288 нм, 303нм тўлқин узунликлариди минимум, 208нм, 272нм, 360нм тўлқин узунликлариди максимум нур ютилиш кўрсаткичларини намоён қилди.

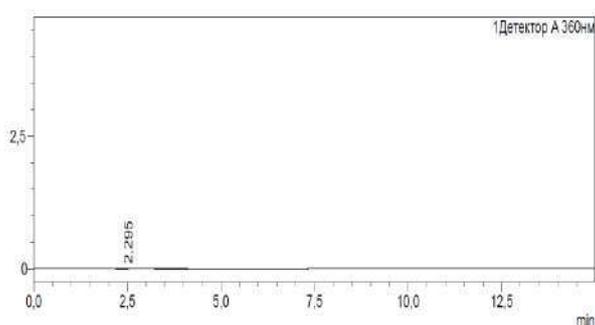


**13-расм. Мелоксикам эритмасининг спектри**

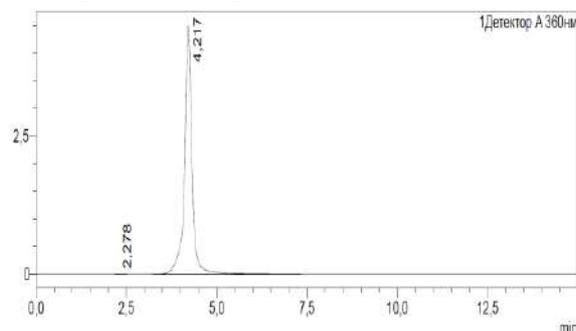


**14-расм. Мелоксикам таҳлил услубининг чизиқлилиги графиги**

14-расмда таҳлил услубининг чизиқлилиги графиги келтирилди. Мелоксикам учун қуйидаги таҳлил усули шароитлари таклиф қилинди: колонка - C18 (300мм x 4,0 мм x 5 мкм), оқим тезлиги - 0,5 мл/дақ., колонка ҳарорати - 40°C, наъмуна ҳажми - 20 мкл, тўлқин узунлиги - 360нм, ҳаракатчан фаза таркиби - аммоний дигидрофосфат эритмаси ва метанол 85:15 нисбатда, эритувчи – метил спирти, хроматография вақти - 30 дақиқа. Ишлаб чиқилган таҳлил услуби валидацияланди, хусусийликни баҳолаш мезонидаги хроматограммалар 15-16-расмларда келтирилди.



**15-расм. Мелоксикам учун плацебо эритмаси хроматограммаси**



**16-расм. Мелоксикам эритмасининг хроматограммаси**

9-жадвал

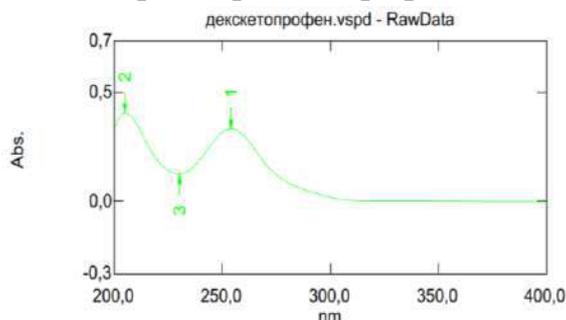
**Мелоксикам таҳлил услубининг валидация натижалари**

№	Параметрлар	Натижалар
1	Усулнинг хусусийлиги	Тасдиқланди
2	Усулнинг такрорланувчанлиги	RSD/HCO = 0,1806%
3	Усулнинг аниқлиги	Натижалар ± 1% оралиғида
4	Усулнинг чизиқлилиги	Correl = 0,9998
5	Усулнинг қўлланилиш соҳаси	Натижалар ± 1% оралиғида
6	LOQ (миқдорий таҳлил қила олиш чегараси)	23,1нг/мл

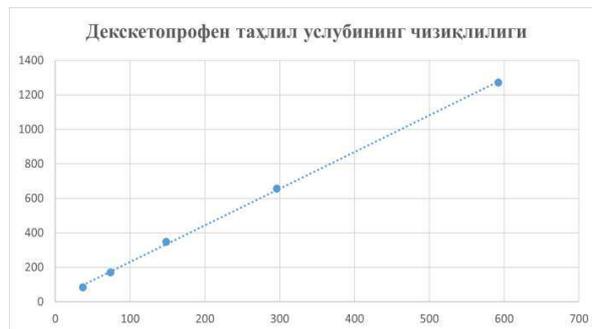
9-жадвалда кўрсатилган натижалар услубининг валидациядан муваффақиятли ўтганлиги ҳамда уни корхона амалиётига тадбиқ этиш мумкинлигини асослайди.

Тадқиқот объектидаги бешинчи модда декскетопрофен бўлди. Декскетопрофеннинг МАСО миқдорини таҳлил қила оладиган, сезgirлиги юқори таҳлил услубини ишлаб чиқишда олинган спектр 17-расмда келтирилди. Унга қўра декскетопрофен 230нм тўлқин узунлигида минимум ва 205нм, 254нм тўлқин узунликларида максимум нур ютилишларини берди. Унга қуйидаги ЮССХ усули шароитлари таклиф қилинди: колонка - C18

(150мм x 4,6 мм x 5 мкм), оқим тезлиги - 1,0 мл/дақ., колонка ҳарорати - 10°C, наъмуна ҳажми - 20 мкл, тўлқин узунлиги - 254нм, ҳаракатчан фаза таркиби - ацетат буфери эритмаси (рН=3,5) ацетонитрил ва сув, эритувчи – ацетонитрил, хроматография вақти - 40 дақиқа.

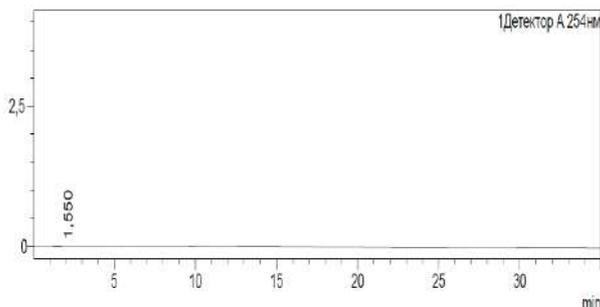


17-расм. Декскетопрофен эритмасининг спектри

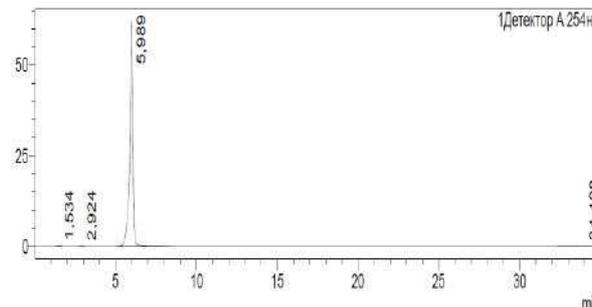


18-расм. Декскетопрофен таҳлил услубининг чизиқлилиги графиги

18-расмда таклиф қилинган ЮССХ услубининг чизиқлилиги бўйича олинган график тасвири берилди. Таҳлил услубининг хусусийлиги бўйича олинган хроматограммалар 19-20-расмларда берилди.



19-расм. Декскетопрофен учун плацебо эритмаси хроматограммаси



20-расм. Декскетопрофен эритмасининг хроматограммаси

Таҳлил услубининг бошқа валидацион кўрсаткичлар бўйича қайд этган натижалари 10-жадвалда берилди.

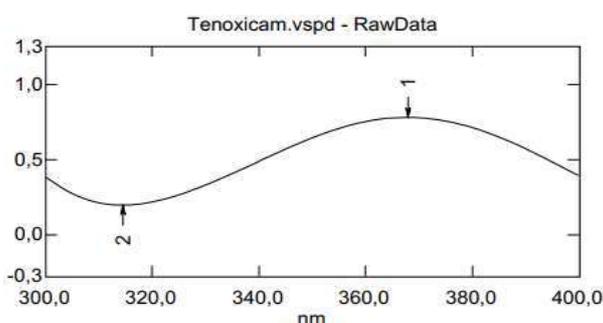
10-жадвал

**Декскетопрофен таҳлил услубининг валидация натижалари**

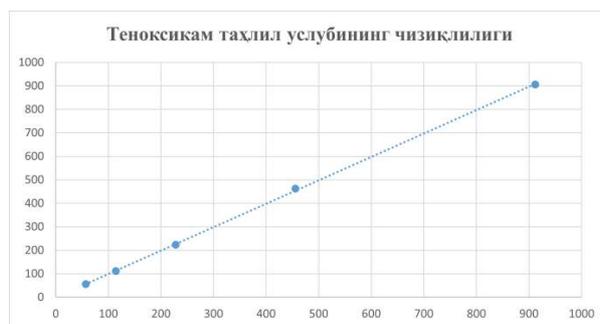
№	Параметрлар	Натижалар
1	Усулнинг хусусийлиги	Тасдиқланди
2	Усулнинг такрорланувчанлиги	RSD/HCO = 0,0919%
3	Усулнинг аниқлиги	Натижалар ± 1% оралиғида
4	Усулнинг чизиқлилиги	Correl = 0,9997
5	Усулнинг қўлланилиш соҳаси	Натижалар ± 1% оралиғида
6	LOQ (микдорий таҳлил қила олиш чегараси)	31,9нг/мл

Таҳлил усули барқарорлиги тасдиқланди ва тозалаш жараёнлари валидацияси амалиётида тадбиқ қилиш учун тавсия қилинди.

Теноксикам тадқиқот объектидаги сўнги дори воситаси бўлди. Унинг МАСО микдорлардаги қолдиқларини ишлаб чиқиш учун спектрофотометрик таҳлил усули таклиф этилди. Теноксикамнинг оптимал спектри 21-расмда келтирилди.



21-расм. Теноксикам эритмасининг спектри



22-расм. Теноксикам таҳлил услубининг чизиқлилиги графиги

Ишлаб чиқилган СФ таҳлил услуби валидацияланди, унинг чизиқлилиги графиги юқорида 22-расмда берилди. Валидациянинг бошқа мезонлари бўйича олинган натижалар 11-жадвалда келтирилди.

11-жадвал

### Теноксикам таҳлил услубининг валидация натижалари

№	Параметрлар	Натижалар
1	Усулнинг хусусийлиги	Тасдиқланди
2	Усулнинг такрорланувчанлиги	RSD/HCO = 0,1167%
3	Усулнинг аниқлиги	Натижалар ± 1% оралиғида
4	Усулнинг чизиқлилиги	Correl = 0,9999
5	Усулнинг қўлланилиш соҳаси	Натижалар ± 1% оралиғида
6	LOQ (миқдорий таҳлил қила олиш чегараси)	47,6нг/мл

Барча моддалар учун ишлаб чиқилган таҳлил услуби каби, теноксикам учун таклиф қилинган услуб ҳам валидация мезонлари орқали самаралилиги баҳоланди, ҳамда МАСО миқдорлар таҳлили учун тавсия қилинди.

Диссертация ишининг тўртинчи боби “Ускуналар кимёвий тозалигини баҳолаш. Тозалаш жараёнлари валидацияси” деб номланган. Унда ишлаб чиқилган янги таҳлил услублари ёрдамида ишлаб чиқариш ускуналари тозалаш жараёнларини валидация қилиш натижалари келтирилди. Олинган суртма намуналарнинг очилиш фоизларини аниқлаш учун, тегишли тадқиқот иши ўтказилди ва унинг натижалари 12-жадвалда келтирилди.

12-жадвал

### Намунадан ажралиб чиқиш коэффициентини ҳисоблаш натижалари

№	Намуна олиш усули	Экстракциялаш сони ва ҳажми	10см <sup>2</sup> юзага тарқатилган миқдор	Таҳлилда аниқланган миқдор	Унумдорлик фоизи
1	1 – усул	1 / 10мл	300 нг/мл	155,58 нг/мл	51,86%
2		2 / 20мл	300 нг/мл	171 нг/мл	57,00%
3		3 / 30мл	300 нг/мл	186,21 нг/мл	62,07%
4		4 / 40мл	300 нг/мл	186,33 нг/мл	62,11%
5	2 - усул	1 / 10мл	300 нг/мл	168,63 нг/мл	56,21%
6		2 / 20мл	300 нг/мл	199,17 нг/мл	66,39%
7		3 / 30мл	300 нг/мл	211,08 нг/мл	70,36%
8		4 / 40мл	300 нг/мл	212,25 нг/мл	70,75%

Тадқиқот учун танлаб олинган яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари ишлаб чиқариш линиясининг, ҳар бир дори воситаси ишлаб чиқарилишидан кейин амалга оширилган тозалаш жараёнлари

валидацияланди. Жараённинг самарали амалга оширилаётганлиги, дори воситалари учун махсус ишлаб чиқилган аналитик таҳлил услублари ёрдамида текширилди. Ҳар бир олинган намуналарда тадқиқот учун танланган дори моддаларининг миқдорлари текширилди. 13-жадвалда кеторолак трометамин, кетопрофен, диклофенак натрий дори воситалари ишлаб чиқарилгандан кейин ўтказилган тозалаш жараёнлари валидациясининг таҳлил натижалари келтирилди.

13-жадвал

**Тозалаш жараёни валидацияси учун олинган намуналар таҳлили**

Намуна олинган юзалар номи	Дори воситалари номи			Хулоса
	Кеторолак	Кетопрофен	Диклофенак	
Тарози	аниқланмади	аниқланмади	аниқланмади	Қониқарли
Ўлчов кўракчаси	аниқланмади	аниқланмади	аниқланмади	Қониқарли
Ўлчов идиши №1	аниқланмади	аниқланмади	аниқланмади	Қониқарли
Ўлчов идиши №2	аниқланмади	аниқланмади	аниқланмади	Қониқарли
Реактор юзаси №1	185нг/мл	аниқланмади	аниқланмади	Қониқарли
Реактор юзаси №2	аниқланмади	аниқланмади	аниқланмади	Қониқарли
Реактор қопқоғи	аниқланмади	100нг/мл	аниқланмади	Қониқарли
Реактор бўйин қисми	аниқланмади	аниқланмади	аниқланмади	Қониқарли
Тоза хона пол қисми	аниқланмади	аниқланмади	аниқланмади	Қониқарли
Қувурлардаги ювинди сув	120нг/мл	аниқланмади	100нг/мл	Қониқарли

Кейинги 14-жадвалда мелоксикам, декскетопрофен, теноксикам дори воситалари ишлаб чиқарилгандан кейин ускуналар ва ишлаб чиқариш хоналаридаги тоза ҳудудларда ўтказилган тозалаш жараёнларининг валидация таҳлиллари натижалари берилди.

14-жадвал

**Тозалаш жараёни валидацияси учун олинган намуналар таҳлили**

Намуна олинган юзалар номи	Дори воситалари номи			Хулоса
	Мелоксикам	Декскетопрофен	Теноксикам	
Тарози	аниқланмади	аниқланмади	аниқланмади	Қониқарли
Ўлчов кўракчаси	аниқланмади	аниқланмади	аниқланмади	Қониқарли
Ўлчов идиши №1	аниқланмади	аниқланмади	аниқланмади	Қониқарли
Ўлчов идиши №2	аниқланмади	аниқланмади	аниқланмади	Қониқарли
Реактор юзаси №1	аниқланмади	аниқланмади	аниқланмади	Қониқарли
Реактор юзаси №2	аниқланмади	аниқланмади	аниқланмади	Қониқарли
Реактор қопқоғи	аниқланмади	аниқланмади	аниқланмади	Қониқарли
Реактор бўйин қисми	аниқланмади	120нг/мл	аниқланмади	Қониқарли
Тоза хона пол қисми	аниқланмади	аниқланмади	аниқланмади	Қониқарли
Қувурлардаги ювинди сув	80нг/мл	аниқланмади	150нг/мл	Қониқарли

Олинган намуналарнинг жуда кўп қисмида текширилаётган дори моддаларининг мавжудлиги аниқланмади. Баъзи бир намуналарда аниқланган дори моддаларининг миқдорлари, уларнинг МАСО миқдорларидан паст эканлиги маълум бўлди.

Бу амалга оширилган тажрибалар, тадқиқот иши давомида ишлаб чиқилган таҳлил услублари тозалаш жараёнлари валидациясини ўтказишда амалиётга муваффақиятли тадбиқ этилганини, МЧЖ «UZGERMED PHARM» ҚК корхонасидаги тозалаш жараёнлари самарали амалга оширилаётганлиги,

корхона томонидан ишлаб чиқарилаётган дори воситаларининг хавфсизлиги таъминланганлигини тасдиқлади.

## ХУЛОСАЛАР

1. Тадқиқот объекти сифатида танлаб олинган ЯҚНВ препаратлари учун МАСО қийматларини ҳисоблашнинг 3 хил усули (терапевтик дозалар, ишлаб чиқариш ҳажмлари ва токсикологик кўрсаткичлар) тавсия этилди. Бунга кўра кеторолак трометамин (25,8 мкг), кетопрофен (30,03 мкг), диклофенак натрий (16,23 мкг), мелоксикам (8,75 мкг), декскетопрофен (15,02 мкг) ва теноксикам (16,59 мкг) учун МАСО қийматлари белгиланди.
2. Кеторолак трометамин, кетопрофен, диклофенак натрий, мелоксикам, декскетопрофен, теноксикам моддаларини ёт моддалар сифатида таҳлил қилишга мўлжалланган юқори самарали суюқлик хроматография ва спектрофотометрик усулларга асосланган ҳолда ишлаб чиқилган таҳлил услублари тавсия этилди.
3. Таҳлил услублари ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» халқаро стандарти талаблари асосида хусусийлик, аниқлилик, такрорланувчанлик, чизиқлилиқ, қўлланилиш соҳаси ва миқдорий таҳлил қила олиш чегараси кўрсаткичлари бўйича валидациялашнинг амалий жиҳатлари ҳал қилинди.
4. Ишлаб чиқилган таҳлил услублари тегишли дори воситаларининг тозалаш жараёнлари валидацияси амалиётида қўллашга таклиф этилди. Бунда кеторолак трометамин, кетопрофен, диклофенак натрий, мелоксикам, декскетопрофен, теноксикам учун яратилган услублар «Uzgermed Pharm» МЧЖ ҚҚнинг ишлаб чиқариш жараёнига татбиқ этилди ва тозалаш жараёнлари самарадорлиги оширилгани исботланди.
5. «Атокса» дори воситаси учун корхона фармакопея мақоласи ЎзР ССВ «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланди ва тиббиёт амалиётида фойдаланишга ҳамда ишлаб чиқаришга рухсат этилди. Ушбу дори воситаси учун «Uzgermed Pharm» МЧЖ ҚҚда ёт моддалардан ҳоли бўлган хавфсиз препаратларни ишлаб чиқаришнинг амалий масалалари ҳал қилинди.
6. Объект сифатида танлаб олинган дори моддаларининг қолдиқ қийматларни ҳисоблаш формулалари, чегаравий миқдорлари, уларнинг наъмуналарида очилиш коэффициентлари аниқланди ҳамда тасдиқланган услубий тавсияномада исботланди ва ушбу моддаларни аниқлаш учун тавсиялар амалиётга жорий этилиб, хулоса ваколатли муассасалар томонидан тасдиқланди.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**САБУРОВ ИЛХОМ КОМИЛОВИЧ**

**ОЦЕНКА И ВАЛИДАЦИЯ ХИМИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ  
ОБОРУДОВАНИЯ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ НЕСТРЕОИДНЫХ  
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия**

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

**Ташкент -2025**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером В.2022.1. PhD/Far92.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный руководитель:

Юнусходжаева Надира Абдулхамитовна  
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты

Юлдашев Закирджан Абидович  
доктор фармацевтических наук, профессор

Жалилов Фазлиддин Соликович  
Доктор химических наук, доцент

Ведущая организация:

Государственное учреждение "Центр безопасности фармацевтической продукции" при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан

Защита диссертации состоится « 7 » мая 2025 г в 15<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: [www.info@rharmi.uz](http://www.info@rharmi.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 74) по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан « 23 » апреля 2025 года  
(Регистр протокола № 74 от « 23 » апреля 2025 года)



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

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

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Согласно отчету, опубликованному Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) только за последние 4 месяца 2022 года, были выявлены случаи контаминации лекарственных средств в 7 различных странах мира, что привело к более чем 300 смертельным случаям. В связи с этим и для обеспечения безопасности лекарственных средств важно внедрение международных стандартов, проведение исследования, направленные на валидацию процессов на предприятиях, разработка высокочувствительных и современных методов анализа, позволяющих контролировать остаток предыдущего лекарственного вещества в качестве примесей в составе последующего выпущенного лекарственного препарата.

В настоящее время на фармацевтических предприятиях мира проводятся научные исследования с целью обеспечения безопасности лекарственных средств, повышения их эффективности, разработки аналитических методов, направленных на контроль посторонних веществ путем внедрения международного стандарта «Надлежащая производственная практика» (GMP). В связи с этим особое внимание уделяется производству нестероидных противовоспалительных препаратов, их производству, оценке чистоты в технологических процессах, контролю их остаточных количеств как посторонних примесей, разработке аналитических методов, предназначенных для обнаружения даже очень малых количеств в составе помлеующих препаратов.

В рамках комплексных реформ в развитии фармацевтической отрасли нашей страны, достигается открытие новых фармацевтических предприятий, организация производственных процессов на основе международных стандартов и обеспечение безопасности и эффективности лекарственных средств. Согласно второму приложению стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 гг, пункт 85, были отмечены важные задачи, такие как «Создание малого фармацевтического предприятия по опытно-промышленному производству важных биотехнологических продукции по 8 направлениям на основе международных стандартов GMP в территория центра передовых технологий...»<sup>1</sup>. В этой направлении разработка аналитических методик для обнаружения примесей, их совершенствование и внедрение в практику имеет важное значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, поставленных решениями и иными нормативными правовыми актами, относящимися к фармацевтической отрасли, такими как: Указ Президента Республики Узбекистан от 21 января 2022 года УП-55 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах», а также УП-20 от 23 января 2024 года «О дополнительных мерах по регулированию фармацевтической

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан УП-№60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

отрасли», Постановление Президента Республики Узбекистан ПП-14 от 10 января 2024 года «О дополнительных мерах по дальнейшему развитию фармацевтической отрасли и ускорению реализации инвестиционных проектов», Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан №263 от 17 мая 2022 года «Об организации деятельности фармацевтического технического университета в инновационном научно-производственном фармацевтическом кластере Tashkent Pharma Park».

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

**Степень изученности проблемы.** Ряд ученых нашей республики вкладывали своих усилий к изучению, разработке и совершенствованию методов анализа, используемых для определения примесей. В частности, научные исследования в этой области проводили С.Н.Аминов, А.Н.Юнусходжаев, В.Н.Абдуллабекова, З.А.Юлдашев, А.Д.Тошпўлатова, Х.Н.Бекчанов и С.А.Мухитдинов.

Следует также отметить, что ряд ученых мира, в том числе Mowafak Nassani, Doris Borchert, Y.Wang, M.Nassar, Jens Hrach, Luciana Valeria, Nakamura Matsuda, Aliaa Badawi, Г.Р.Нурисламова, В.В.Беляев, А.Г.Иртелеува, С.К.Жетерова, А.А.Александров, С.Н.Семенют провели ряд научных исследований по валидации процессов, разработке аналитических методов для определения посторонних примесей и обеспечению безопасности лекарственных средств.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по разработке и внедрению аналитических методов, позволяющих определять нестероидные противовоспалительные средства (кеторолак трометамин, кетопрофен, диклофенак натрий, мелоксикам, декскетопрофен, теноксикам) в количествах МАСО (Maximum allowable Carryover - максимально допустимый перенос) как посторонние примеси в составе других лекарственных средств.

**Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная научно-исследовательская работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Совершенствование методов фармацевтического и токсикологического анализа».

**Целью исследования** – является разработка научно обоснованные, современные аналитические методы, позволяющие определить нестероидные противовоспалительные препараты как посторонние примеси в количествах МАСО, и рекомендовать их к оценке чистоты производственного оборудования.

**Задачи исследования:**

рассчитать значения МАСО для лекарственных средств, выбранных в качестве объектов исследования;

разработка современных методов анализа для кеторолака трометамин, кетопрофена, диклофенака натрия, мелоксикама, декскетопрофена, теноксикама, позволяющих анализировать их (как посторонние примеси) в остаточных количествах;

валидация аналитических методов согласно требованиям международного стандарта ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology»;

практическое применение разработанных методов анализа при валидации процессов очистки соответствующих лекарственных средств;

представление валидированного метода анализа в государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ Республики Узбекистан для включения в фармакопейную статью предприятия;

разработка методических рекомендаций по валидации процессов очистки.

**Объектом исследования** являются инъекционные формы препаратов НПВС - кеторолак трометамин, кетопрофен, диклофенак натрия, мелоксикам, декскетопрофен, теноксикам и линии предприятий по их производству.

**Предметом исследования** является разработка современных аналитических методов, позволяющих выявлять выбранные лекарственные вещества как посторонние примеси в количествах МАСО, и их валидация, применение в практике валидации процессов очистки, а также разработка методических рекомендаций по валидации процессов очистки.

**Методы исследования.** В ходе исследований использованы современные методы физико-химического анализа, в том числе спектрофотометрия, инфракрасная спектроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография и традиционные методы аналитической химии и фармацевтического анализа, а также компьютерная программа EXCEL.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые определены значения МАСО для инъекционных форм препаратов НПВС с учетом терапевтических доз, объемов производства и токсикологических показателей;

впервые разработаны специфичные и высокочувствительные ВЭЖХ методики анализа для веществ как, кеторолака трометамин, кетопрофен, диклофенак натрия, мелоксикам и декскетопрофен, которые позволяют анализировать их как посторонние примеси;

разработан усовершенствованная методика анализа СФ, позволяющий анализировать остаточные количества теноксикама как примеси в выпускаемых после него лекарственных препаратах;

разработанные аналитические методики провалидированы согласно требованиям ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology».

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем: эффективность процессов очистки оборудования предприятий доказана

разработанными методиками анализа для кеторолак трометамин, кетопрофен, диклофенак натрия, мелоксикам, декскетопрофен, теноксикам.

разработанная методика анализа для теноксикама утвержден и включен в фармакопейную статью предприятия данного препарата;

разработана методическая рекомендация по валидации процессов очистки и утверждено заключение о ее применении в практике.

**Достоверность результатов исследования.** Степень достоверности полученных результатов подтверждено современными физико-химическими, математико-статистическими методами, применением t-критерию Стьюдента, успешными испытаниями в лабораторных условиях и на производственных предприятиях.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что рассчитаны остаточные количества (МАСО) для препаратов НПВС, разработаны методы их анализа на основе современных методов физико-химического анализа, а также разработанные методы использованы при валидации процессов очистки.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что нормативный документ на лиофильный порошок для инъекций «Атокса» (действующее вещество – теноксикам) разработан совместно с СП ООО «UZGERMED PHARM» и утвержден Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз, что дает возможность расширение ассортимента методик анализов для препаратов НПВС, производимых в местных предприятиях.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по оценке и валидации химической чистоты оборудования при производстве нестероидных противовоспалительных препаратов:

Утверждена фармакопейная статья предприятия на лекарственное средство «Атокса лиофилизированный порошок для инъекций» со стороны Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз (ФСП 42 Уз-23433983-4988-2024) и разрешена к применению в медицинской практике (удостоверения № DV/M 04158/06/22). Утверждение данного нормативного документа позволило обеспечить высокое качество препарата, содержащего теноксикам.

Методическая рекомендация «Валидация процессов очистки на фармацевтических предприятиях» (15.01.2025 г. № 11/65) утверждена Министерством здравоохранения Республики Узбекистан. В результате удалось получить рекомендации по проведению валидации процессов очистки для производственных предприятий и фармацевтических институтов.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследований обсуждались на 5 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 статьи опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 3 научных статей опубликованы в республиканских журналах и 1 статья в зарубежном журнале.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертация состоит из введения, литературного обзора, четырех глав, вывода, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 113 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В *введении* диссертации обосновывается актуальность и необходимость исследования, описываются цель и задачи, объекты и предметы проблемы, указывается соответствие работы приоритетным направлениям Республики по развитию науки и техники, излагается научная новизна и практические результаты исследования, приводятся сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованные научные работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации «*Нестероидные противовоспалительные средства, процессы их производства, оборудования, процессы очистки, валидация и международный стандарт GMP*» представлены анализ данных, представленных в литературе, препараты НПВС, описаны их производственные процессы, сложные технологические этапы, оборудования, требования стандарта GMP, этапы производства, которые необходимо валидировать, процедуры проведения и руководящие документы. В частности, приведены сведения о порядке валидации процессов очистки, разработке методов анализа и требованиях к валидации.

Вторая глава называется «*Объекты исследования и методы анализа*», где содержатся сведения о выбранных для исследования лекарственных препаратах, их составе, свойствах. Кроме того, представлена информация о современных аналитических методах и аналитических методах, используемых при определении посторонних примесей, рекомендуемых методах валидации процессов очистки и формулах по расчету МАСО.

В третьей главе диссертации под названием «*Разработка и валидация аналитических методик*» описана объем проводимых исследований по расчету МАСО количеств активных лекарственных веществ в препаратах НПВС, разработка современных, специфичных и оптимальных аналитических методик для определения остаточных количеств МАСО. Разработанные методики провалидированы согласно требованиям международного руководящего документа ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology». Рекомендованные формулы для расчета МАСО количеств приведены ниже.

### 1-метод.

$$MACO_{АФИ} = \frac{TD * BS}{SF * LDD};$$

здесь: TD – разовая терапевтическая доза первого лекарственного препарата; BS – минимальный объем одной серии последующего лекарственного препарата; SF – фактор безопасности (для парентеральных препаратов он равен 0,0001 в числителе и 10000 в знаменателе); LDD – максимальная суточная доза последующего препарата.

### 2-метод.

$$MACO_{10 ppm} = BS * 0,00001;$$

здесь: BS – максимальный объем одной серии первого препарата; 0,00001 – коэффициент для расчета на 10ppm;

### 3-метод.

$$MACO_{LD_{50}} = \frac{LD_{50} * SF * 70 * BS}{2000 * LDD};$$

здесь: LD<sub>50</sub> – LD<sub>50</sub> дозы первого лекарственного препарата; 70 – средняя масса тела взрослого человека; 2000 – фактор формулы; BS – максимальный объем одной партии последующего лекарственного препарата; SF – фактор безопасности (равен к 0,0001);

Следующая база данных была собрана для расчета MACO: терапевтические и максимальные суточные дозы препаратов, объемы серий, токсикологические показатели (LD<sub>50</sub>). В работе использованы медицинские инструкции и результаты токсикологических экспериментов. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

### Данные, собранные для расчета MACO

№	Лекарственные вещества	Дозы в препаратах мг/мл	TD, мг	BS*, мг	LDD**, мг	LD <sub>50</sub> мг/кг
1	Кеторолак трометамин	30	30	3900000	120	189
2	Кетопрофен	50	100	13750000	300	62,4
3	Диклофенак натрия	25	75	8750000	150	53
4	Мелоксикам	10	7,5	2000000	15	12,5
5	Декскетопрофен	25	50	6875000	150	62,4
6	Теноксикам	20	20	6000000	40	79

\* - Расчеты MACO по первому методу показали, что наименьшее MACO получается при переходе от соответствующего препарата к прокаину гидрохлориду, поэтому данные прокаина гидрохлорида принимались в качестве последующего препарата, которые BS =3000000мг, LDD. =2000мг соответственно. Объемы серий приведены в пересчете на общее количество действующего вещества в одной серии препарата (в мг).

\*\* - на третьем методе наименьшее значение MACO в расчетах оказалось случай перехода в декстрозу, соответственно для расчета использовались LDD декстрозы, которая равна 100000мг.

Ниже в качестве примера приведена расчет MACO для декскетопрофена по приведенным выше формулам.

### 1-метод.

$$MACO_{АФИ} = \frac{TD * BS}{SF * LDD} = \frac{50 * 3000000}{10000 * 2000} = 7,5 \text{ мг};$$

**2-метод.**

$$MACO_{10 ppm} = BS * 0,00001 = 6875000 * 0,00001 = 68,75 \text{ мг};$$

**3-метод.**

$$MACO_{LD50} = \frac{LD_{50} * SF * 70 * BS}{2000 * LDD} = \frac{62,4 * 0,0001 * 70 * 6875000}{2000 * 100000} = 0,015 \text{ мг};$$

Таблица 2

**Найденные значения MACO**

№	Лекарственные вещества	1-метод, мг	2-метод, мг	3-метод, мг	Наименьшее значение, мкг
1	Кеторолак трометамин	4,5	39	0,02580	25,80
2	Кетопрофен	15	13,75	0,03003	30,03
3	Диклофенак натрия	11,25	87,5	0,01623	16,23
4	Мелоксикам	1,125	20	0,00875	8,750
5	Декскетопрофен	7,5	68,75	0,01502	15,02
6	Теноксикам	3	6	0,01659	16,59

В таблице 2 представлены результаты расчета MACO для всех препаратов, выбранных для исследования. Эти значения представляют собой максимальные количества предыдущих лекарственных веществ, которое разрешено переход в виде остатков в состав последующего лекарственного препарата. Считается, что при переходе лекарственных веществ именно в таких количествах, не вызывает побочного эффекта. Эти количества представляют собой максимальное остаточное количество и считаются распределенными по внутренней и внешней поверхности производственного оборудования. Поэтому полученные значения теоритически равномерно распределяются по всей рабочей поверхности оборудования, находящегося в непосредственном контакте с препаратом в процессе производства, и рассчитают количества на поверхности (10см<sup>2</sup>), с которой будет взята одна проба. Взятие проб по методу мазков из внутренних поверхностях трубопроводов имеет определенные сложности, из-за этого для оценки внутренние поверхности используется смывные воды. Наименьшее из рассчитанных значений MACO и разделенное на общую площадь поверхности оборудования и общий объем конечной смывной воды, представляет собой целевую концентрацию для разрабатываемой методики, которую следует найти в одной пробе.

Таблица 3

**Целевые концентрации**

№	Лекарственные вещества	MACO, мкг	MACO, нг	Концентрация в одном образце
1	Кеторолак трометамин	25,080	25080	260
2	Кетопрофен	30,030	30030	300
3	Диклофенак натрия	16,230	16230	160
4	Мелоксикам	8,750	8750	96
5	Декскетопрофен	15,020	15020	148
6	Теноксикам	16,590	16590	228

В таблице 3 представлены целевые концентрации, определенные для разрабатываемых аналитических методик. Для разработки методик были

выбраны методы СФ и ВЭЖХ, которые являются одними из наиболее популярных и современных аналитических методов. Стандартные образцы, представленные в таблице 4, были использованы при разработке и валидации аналитических методик.

Таблица 4

### Использованные стандартные вещества

№	Лекарственные вещества	Производитель	Номер лота	Номер каталога
1	Кеторолак трометамин	USP standards	R11690	1356665
2	Кетопрофен	USP standards	R114U0	1356632
3	Диклофенак натрия	USP standards	R038G0	1188800
4	Мелоксикам	USP standards	R183N0	1379401
5	Декскетопрофен	USP standards	R10700	1179118
6	Теноксикам	Sigma Aldrich	MFCD00083502	59804-37-4

При разработке аналитической методики кеторолака трометамин были получены спектры в различных растворителях, исходя из свойств растворимости вещества. Благодаря этому были определены наиболее оптимальные показатели поглощения. Спектр кеторолака трометамин (рис. 1) дает максимум поглощения при длинах волн 204нм, 244нм, 313 нм и минимум поглощения при 226 нм и 267 нм.

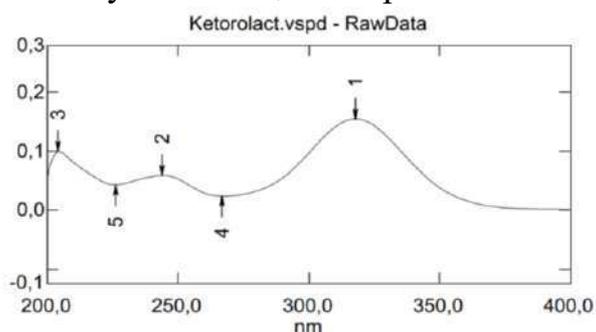


Рис. 1. Спектр раствора кеторолака трометамин

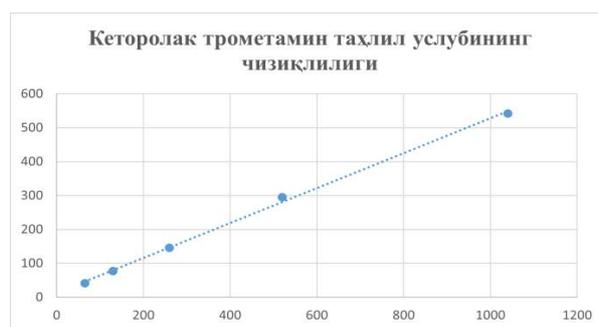


Рис. 2. График линейности методики анализа кеторолака трометамин

На рис. 2 представлен график линейности при проверке предложенного метода ВЭЖХ. Предложенные условия анализа были следующими: колонка - C18 (250мм x 4,6 мм x 5 мкм), скорость потока - 1,2 мл/мин., температура колонки - 25°C, объем пробы – 20 мкл, длина волны - 313нм, состав подвижной фазы - метанол и вода для инъекции в соотношении 1:1, время хроматографирование – 30 минут. Методика была провалидирована для оценки её надежности.

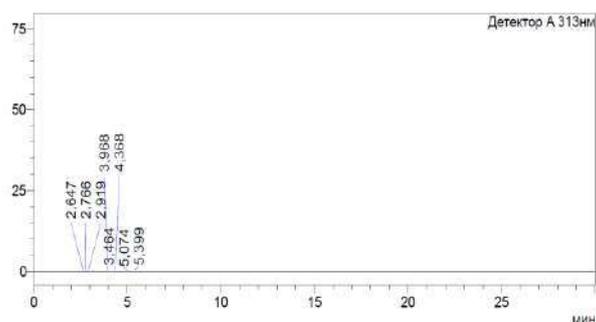


Рис. 3. Хроматограмма раствора плацебо для кеторолака трометамин

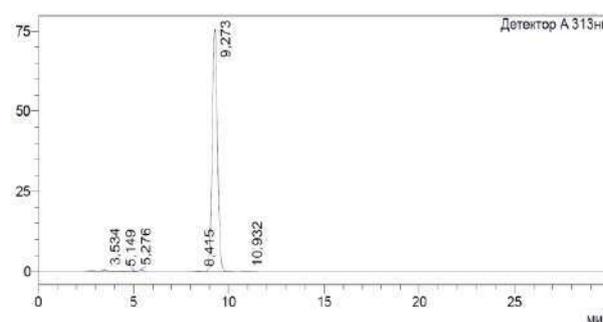


Рис. 4. Хроматограмма раствора кеторолака трометамин

На рисунках 3-4 представлены хроматограммы, полученные для оценки критерии специфичности. Отсутствие других пиков в растворе плацебо во время удерживания пика кеторолака трометамин подтверждает специфичность методики. Данная валидация проведена согласно требованиям и критериям международного стандарта ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology». Оценка критерии валидации аналитических методик приведены ниже в таблице 5.

Таблица 5

**Валидационные параметры и критерии оценки согласно ICH Q2(R1)**

№	Параметры	Критерии оценки
1	Специфичность	В растворе плацебо не должно наблюдаться лишних пиков
2	Прецизионность	RSD - Relative standard deviation (OCO – относительное стандартное отклонение) = не более 2%
3	Точность	Полученные результаты не должны превышать отклонения $\pm 1\%$ от теоретической концентрации
4	Линейность	Коэффициент корреляции $\geq 0,99$
5	Диапазон применения	Полученные результаты не должны превышать отклонения $\pm 1\%$ от теоретической концентрации
6	LOQ (предел количественного определения)	LOQ должно быть ниже чем целевой концентрации

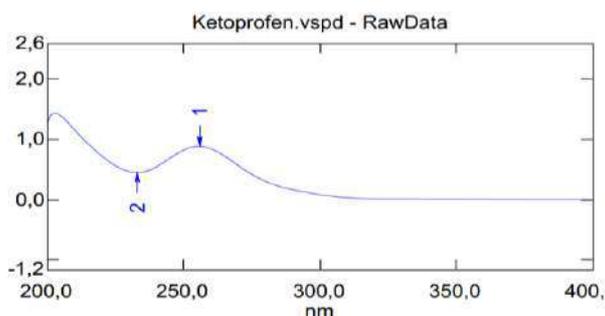
Таблица 6

**Результаты валидации методики анализа кеторолака трометамин**

№	Параметры	Результаты
1	Специфичность	Подтверждена
2	Прецизионность	RSD/OCO = 0,7368%
3	Точность	Результаты в пределах $\pm 1\%$
4	Линейность	Correl = 0,9991
5	Диапазон применения	Результаты в пределах $\pm 1\%$
6	LOQ	43,2нг/мл

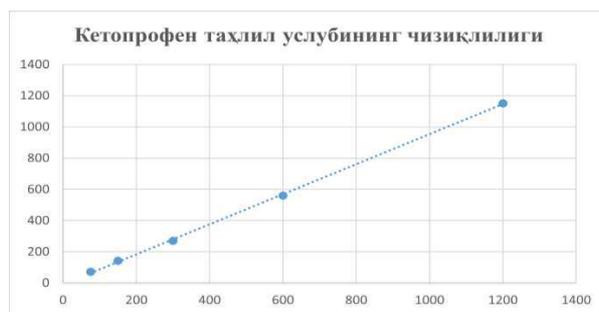
Результаты, представленные в таблице 6, подтвердили, что аналитическая методика, разработанная для кеторолака трометамин, соответствует требованиям всех критериев валидации и рекомендована для использования при валидации процессов очистки.

Для следующего вещество исследовании (кетопрофен), были проведены эксперименты в указанной выше последовательности и разработана методика анализа. Согласно результатам, предложенные условия анализа для ВЭЖХ методики, были следующими: колонка - Zorbax Eclipse XDB-C18 (150мм x 4,6 мм x 3,5 мкм), скорость потока - 1,0 мл/мин., температура колонки - 40°C, объем пробы – 20 мкл, длина волны - 256нм, состав подвижной фазы - ацетонитрил и вода для инъекций в соотношении 0,6:0,4, время хроматографирование - 30 минут. Полученные спектры и график линейности методики приведены ниже на рисунках 5-6.

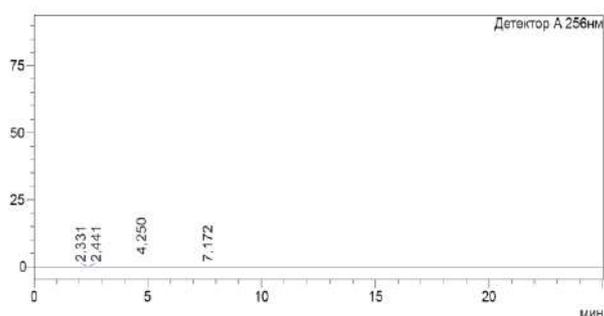


**Рис. 5. Спектр раствора кетопрофена**

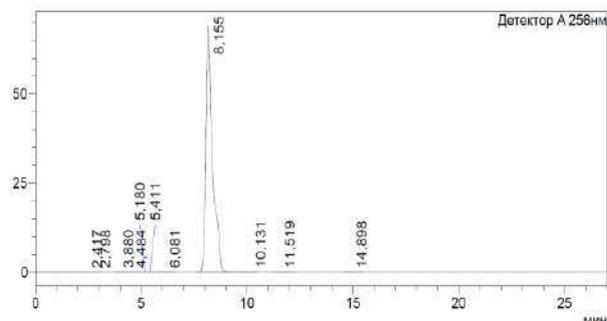
На рисунке 5 приведен спектр кетопрофена. В нем можно увидеть, что, кетопрофен дает минимум поглощения при 233 нм и максимум поглощения при длине волны 256 нм. В целях подтверждения способности анализировать концентрацию 300 нг/мл, было проведено валидация разработанной методики. Хроматограммы, полученные при оценке специфичности методики приведены на рисунках 7-8.



**Рис. 6. График линейности методики анализа кетопрофена**



**Рис. 7. Хроматограмма раствора плацебо для кетопрофена**



**Рис. 8. Хроматограмма раствора кетопрофена**

Результаты критериев оценки других показателей аналитической методики, таких как точность, прецизионность, линейность, область применения и предел количественного анализа, приведены в таблице 7.

Таблица 7

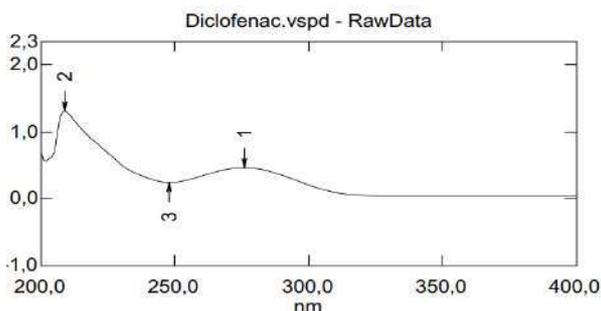
**Результаты валидации методики анализа кетопрофена**

№	Параметры	Результаты
1	Специфичность	Подтверждена
2	Прецизионность	RSD/OCO = 0,0995%
3	Точность	Результаты в пределах $\pm 1\%$
4	Линейность	Correl = 0,9997
5	Диапазон применения	Результаты в пределах $\pm 1\%$
6	LOQ	59,4 нг/мл

Результаты подтвердили, что методика успешно прошла валидацию и может быть использована при валидации процессов очистки.

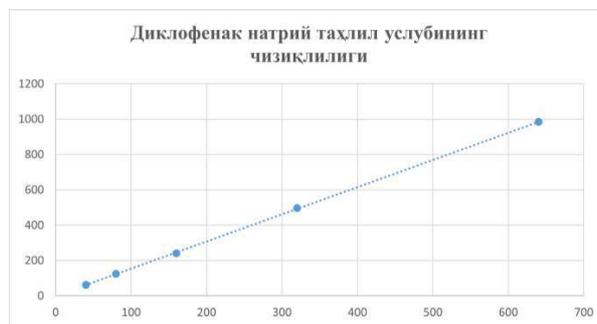
Следующие условия анализа были предложены для диклофенака натрия, третьего лекарственного вещества, выбранного для исследования: колонка - C18 (300 мм x 4,0 мм x 5 мкм), скорость потока - 1,5 мл/мин., температура колонки - 20°C, объем пробы – 20 мкл, длина волны - 276 нм, состав подвижной фазы - 0.02 мол/л раствор ацетата аммония (pH = 3,7) и метанол в соотношениях 2:3, время хроматографирование - 15 минут.

Полученный в ходе исследования спектр (рис. 9) и результаты валидации разработанной методики приведены в таблице 8 ниже (график линейности – на рис. 10).



**Рис. 9. Спектр раствора диклофенак натрия**

На рисунке 9 видно, что в спектре раствора диклофенака зафиксировано максимальные поглощения при длинах волн 209 и 276 нм и минимальное поглощение при длине волны 249 нм.



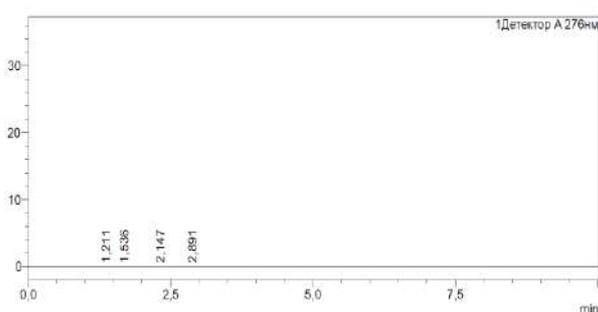
**Рис. 10. График линейности методики анализа диклофенак натрия**

Таблица 8

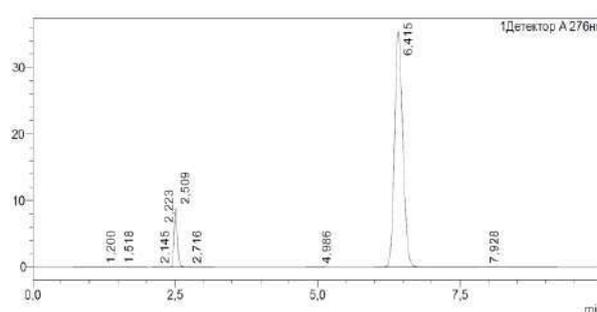
**Результаты валидации методики анализа диклофенак натрия**

№	Параметры	Результаты
1	Специфичность	Подтверждена
2	Прецизионность	RSD/OCO = 0,1466%
3	Точность	Результаты в пределах $\pm 1\%$
4	Линейность	Correl = 0,9999
5	Диапазон применения	Результаты в пределах $\pm 1\%$
6	LOQ	32,1нг/мл

Результаты в таблице 8 и хроматограммы оценки специфичности методики ниже (рис. 11-12) демонстрируют, что аналитическая методика, разработанная для диклофенак натрия, достигла цели, поставленной в задачах исследования.



**Рис. 11. Хроматограмма раствора плацебо для диклофенак натрия**



**Рис. 12. Хроматограмма раствора диклофенак натрия**

Следующим лекарственным веществом в объекте исследования являлся мелоксикам, также метод ВЭЖХ был использован при разработке методики анализа, позволяющего анализировать МАСО количество мелоксикама. Получены спектры вещества мелоксикама в различных растворителях. По спектру, показавшему наиболее оптимальный результат (рис. 13), мелоксикам дал минимум поглощения при длинах волн 251нм, 288нм, 303 нм и максимум при длинах волн 208нм, 272нм, 360нм.

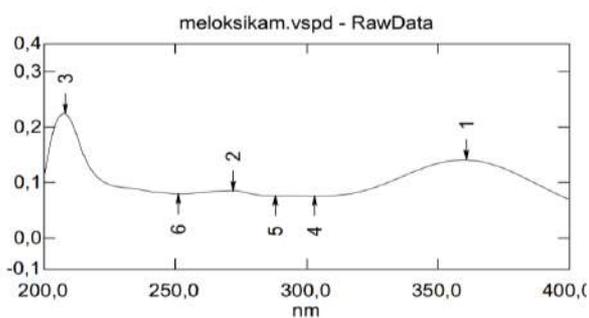


Рис. 13. Спектр раствора мелоксикама

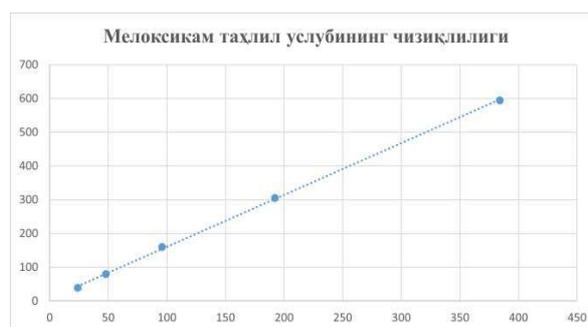


Рис. 14. График линейности методики анализа мелоксикама

На рис. 14 показан график линейности метода анализа. Для мелоксикама были предложены следующие условия аналитической методики: колонка - C18 (300мм x 4,0 мм x 5 мкм), скорость потока - 0,5 мл/мин., температура колонки - 40°C, объем пробы – 20 мкл, длина волны - 360нм, состав подвижной фазы – раствор аммоний дигидрофосфата и метанол в соотношениях 85:15, растворитель – метанол, время хроматографирование - 20 минут. Разработанная методика анализа прошла валидацию, хроматограммы по критериям оценки специфичности представлены на рисунках 15-16.

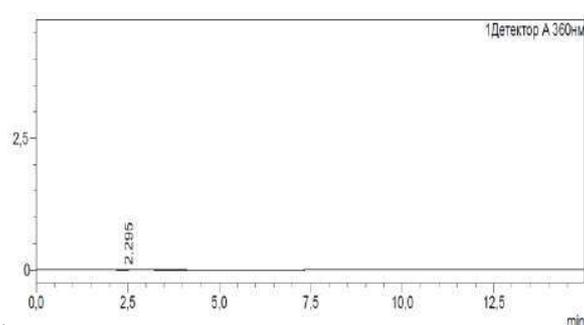


Рис. 15. Хроматограмма раствора плацебо для мелоксикама

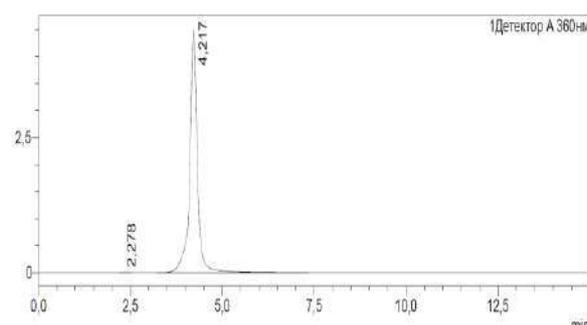


Рис. 16. Хроматограмма раствора мелоксикама

Таблица 9

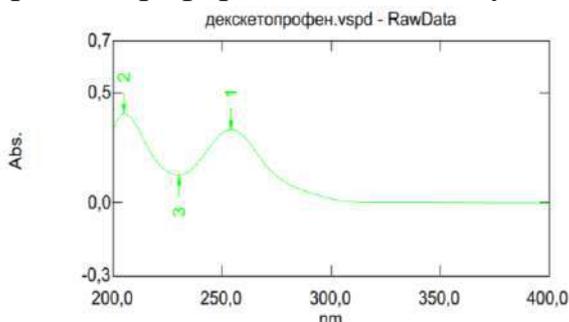
### Результаты валидации методики анализа мелоксикама

№	Параметры	Результаты
1	Специфичность	Подтверждена
2	Прецизионность	RSD/OCO = 0,1806%
3	Точность	Результаты в пределах $\pm 1\%$
4	Линейность	Correl = 0,9998
5	Диапазон применения	Результаты в пределах $\pm 1\%$
6	LOQ	23,1нг/мл

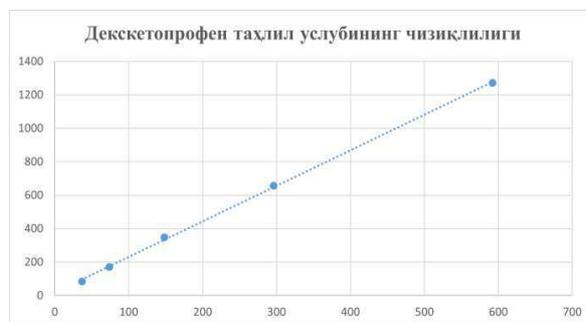
Результаты, представленные в Таблице 9, подтверждают, что методика успешно прошла валидацию и может быть применена в практике фармацевтической предприятия.

Пятым исследуемым веществом был декскетопрофен. Спектр, полученный при разработке высокочувствительного аналитического метода, позволяющего анализировать количество МАСО декскетопрофена, представлен на рисунке 17. Согласно спектрограмме, декскетопрофен дал

минимальное поглощение при длине волны 230нм и максимальные при длинах волн 205нм, 254нм. Были предложены следующие условия метода ВЭЖХ: колонка - C18 (150мм x 4,6 мм x 5 мкм), скорость потока - 1,0 мл/мин., температура колонки - 10°C, объем пробы – 20 мкл, длина волны - 254нм, состав подвижной фазы – буферный раствор ацетата (рН=3,5) ацетонитрил и вода, растворитель – ацетонитрил, время хроматографирование - 40 минут.

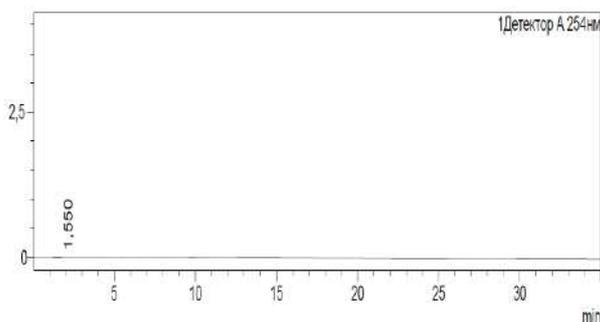


**Рис. 17. Спектр раствора декскетопрофена**

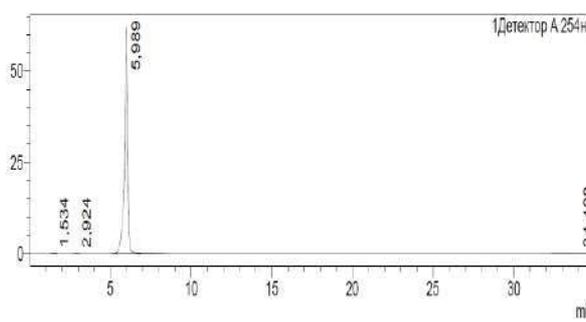


**Рис. 18. График линейности методики анализа декскетопрофена**

На рисунке 18 показано график линейности предложенного ВЭЖХ методики. Хроматограммы, полученные при оценке специфичности методики приведены на рисунках 19-20.



**Рис. 19. Хроматограмма раствора плацебо для декскетопрофена**



**Рис. 20. Хроматограмма раствора декскетопрофена**

Результаты методики анализа по остальным показателям валидации приведены в таблице 10.

Таблица 10

**Результаты валидации методики анализа декскетопрофена**

№	Параметрлар	Результаты
1	Специфичность	Подтверждена
2	Прецизионность	RSD/OCO = 0,0919%
3	Точность	Результаты в пределах $\pm 1\%$
4	Линейность	Correl = 0,9997
5	Диапазон применения	Результаты в пределах $\pm 1\%$
6	LOQ	31,9нг/мл

Стабильность аналитической методики подтверждена и рекомендована к применению в практике валидации процессов очистки.

Теноксикам был последним препаратом в исследовании. Предложена методика спектрофотометрического анализа для определения остаточных

количество теноксикама. Оптимальный спектр теноксикама представлен на рисунке 21.

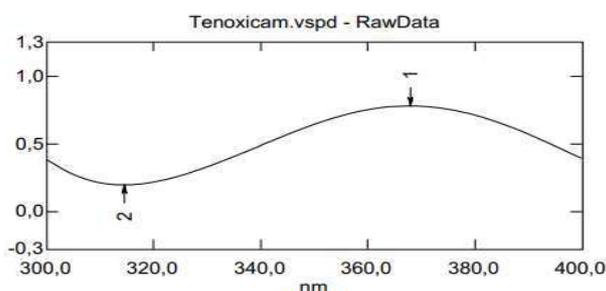


Рис. 21. Спектр раствора теноксикама

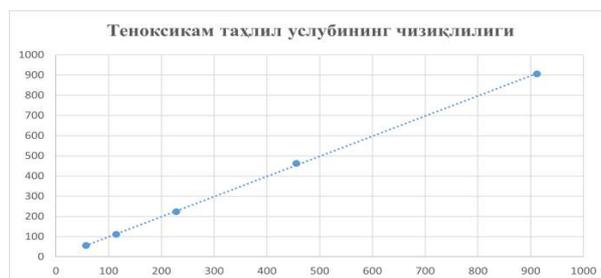


Рис. 22. График линейности методики анализа теноксикама

Разработанная методика анализа СФ успешно прошла валидацию, график линейности приведен на рисунке 22 выше. Результаты по другим критериям валидации представлены в Таблице 11.

Таблица 11

**Результаты валидации метода анализа теноксикама**

№	Параметрлар	Результаты
1	Специфичность	Подтверждена
2	Прецизионность	RSD/OCO = 0,1167%
3	Точность	Результаты в пределах $\pm 1\%$
4	Линейность	Correl = 0,9999
5	Диапазон применения	Результаты в пределах $\pm 1\%$
6	LOQ	47,6нг/мл

Как и другие аналитические методики, разработанный для всех веществ исследования, методика для теноксикама тоже успешно подтверждена валидацией, и была рекомендована для количественного анализа МАСО теноксикама.

Четвертая глава диссертации «Оценка химической чистоты оборудования. «Валидация процессов очистки». Представлены результаты валидации процессов очистки производственного оборудования, проведенных с помощью новых разработанных методик анализа.

С целью определения процента открываемости метода мазок тестов, были проведены соответствующие эксперименты. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12

**Результаты проверки процента открываемости**

№	Метод отбора	Количество и объем экстракции	Количество распределенное 10см <sup>2</sup>	Выявленное количество на анализе	Коэффициент открываемости
1	1 – метод	1 / 10мл	300 нг/мл	155,58 нг/мл	51,86%
2		2 / 20мл	300 нг/мл	171,00 нг/мл	57,00%
3		3 / 30мл	300 нг/мл	186,21 нг/мл	62,07%
4		4 / 40мл	300 нг/мл	186,33 нг/мл	62,11%
5	2 - метод	1 / 10мл	300 нг/мл	168,63 нг/мл	56,21%
6		2 / 20мл	300 нг/мл	199,17 нг/мл	66,39%
7		3 / 30мл	300 нг/мл	211,08 нг/мл	70,36%
8		4 / 40мл	300 нг/мл	212,25 нг/мл	70,75%

Процессы очистки производственной линии нестероидных противовоспалительных препаратов, выбранных для исследования, были провалидированы после производства каждого препарата. Эффективность процесса проверена с помощью аналитических методик, специально разработанных для валидации очистки. Остаточные количества веществ проверялось в каждой взятой пробе. В таблице 13 представлены результаты анализа валидации процессов очистки, проведенных после производства препаратов кеторолака трометамин, кетопрофен, диклофенак натрия.

Таблица 13

**Результаты анализа образцов, взятых для валидации процесса очистки**

Поверхности, откуда взяты пробы	Наименования лекарственных средств			Вывод
	Кеторолак	Кетопрофен	Диклофенак	
Весы	не выявлено	не выявлено	не выявлено	соответствует
Совок для взвешивание	не выявлено	не выявлено	не выявлено	соответствует
Тара №1	не выявлено	не выявлено	не выявлено	соответствует
Тара №2	не выявлено	не выявлено	не выявлено	соответствует
Поверхность реактора №1	185нг/мл	не выявлено	не выявлено	соответствует
Поверхность реактора №2	не выявлено	не выявлено	не выявлено	соответствует
Крышка реактора	не выявлено	100нг/мл	не выявлено	соответствует
Горловина реактора	не выявлено	не выявлено	не выявлено	соответствует
Пол чистой комнаты	не выявлено	не выявлено	не выявлено	соответствует
Смывные воды	120нг/мл	не выявлено	100нг/мл	соответствует

В таблице 14 представлены результаты валидации процессов очистки, проводимых в чистых помещениях и оборудованиях после производства препаратов мелоксикама, декскетопрофен и теноксикама.

Таблица 14

**Результаты анализа образцов, взятых для валидации процесса очистки**

Поверхности, откуда взяты пробы	Наименования лекарственных средств			Вывод
	Мелоксикам	Декске-фен	Теноксикам	
Весы	не выявлено	не выявлено	не выявлено	соответствует
Совок для взвешивание	не выявлено	не выявлено	не выявлено	соответствует
Тара №1	не выявлено	не выявлено	не выявлено	соответствует
Тара №2	не выявлено	не выявлено	не выявлено	соответствует
Поверхность реактора №1	не выявлено	не выявлено	не выявлено	соответствует
Поверхность реактора №2	не выявлено	не выявлено	не выявлено	соответствует
Крышка реактора	не выявлено	не выявлено	не выявлено	соответствует
Горловина реактора	не выявлено	120нг/мл	не выявлено	соответствует
Пол чистой комнаты	не выявлено	не выявлено	не выявлено	соответствует
Смывные воды	80нг/мл	не выявлено	150нг/мл	соответствует

Присутствие исследуемых лекарственных веществ в большинстве взятых проб не обнаружено. Установлено, что количества лекарственных веществ, обнаруженных в некоторых пробах, были ниже их МАСО количеств.

Данные эксперименты подтвердили, что аналитические методики, разработанные в ходе научно-исследовательской работы, успешно применяются при валидации процессов очистки и подтвердили, что процессы очистки на предприятии СП ООО «UZGERMED PHARM»

реализуются эффективно, обеспечивается безопасность выпускаемых предприятием лекарственных средств.

## **ВЫВОДЫ**

1. Рекомендованы 3 различных метода расчета значений МАСО (на основе терапевтических доз, объемов производимых серий и токсикологических показателей) для выбранных препаратов НПВС лекарственных веществ в качестве объектов исследования. Согласно этим, рассчитаны МАСО для кеторолака трометамина (25,8 мкг), кетопрофена (30,03 мкг), диклофенака натрия (16,23 мкг), мелоксикама (8,75 мкг), декскетопрофена (15,02 мкг) и теноксикама (16,59 мкг).
2. Рекомендованы методики анализа, разработанные на основе методов ВЭЖХ и СФ, предназначенные для определения кеторолака трометамина, кетопрофена, диклофенака натрия, мелоксикама, декскетопрофена, теноксикама как посторонние примеси.
3. Аналитические методики провалидированы согласно требованиям международного стандарта ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» по критериям специфичность, точность, прецизионность, линейность, диапазон применения и LOQ.
4. Разработанные методики анализа рекомендованы к внедрению в практику валидации процессов очистки соответствующих лекарственных средств. При этом разработанные методики для кеторолака трометамина, кетопрофена, диклофенака натрия, мелоксикама, декскетопрофена и теноксикама доказали эффективность процессов валидации очистки на предприятии СП ООО «UZGERMED PHARM».
5. Утверждена фармакопейная статья предприятия на лекарственное средство «Атокса лиофилизированный порошок для инъекций» со стороны ГУ «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз и разрешена к применению в медицинской практике и были решены практические вопросы в СП ООО «UZGERMED PHARM» по производству безопасных препаратов, не содержащих посторонних примесей.
6. В утвержденной методической рекомендации определены и обоснованы формулы расчета остаточных количеств лекарственных веществ, определения предельных количеств, методов минимизации рисков, а также внедрены в практику рекомендации по определению веществ, выбранных для исследования, а заключение утверждено компетентными учреждениями.

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

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**SABUROV ILHOM KOMILOVICH**

**ASSESSMENT AND VALIDATION OF THE CHEMICAL PURITY OF  
EQUIPMENT IN THE PRODUCTION OF NON-STEROIDAL ANTI-  
INFLAMMATORY DRUGS**

**15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy**

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

**Tashkent – 2025**

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been registered by the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with registration number of B.2022.1.PhD/Far92.

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical Institute.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the web page of the Scientific Council ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) and on the website of "ZiyaNet" information and education portal: [www.ziyanet.uz](http://www.ziyanet.uz).

**Scientific supervisor:**

**Yunuskhodjaeva Nodira Abdulxamitovna**  
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

**Official opponents:**

**Yuldashev Zakirdjan Abidovich**  
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

**Jalilov Fazliddin Sodiqovich**  
Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor

**Leading organization:**

**SI «The Center for Pharmaceutical Products Safety» under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan**

Defense will take place on 7<sup>th</sup> May 2025 at 15<sup>00</sup> at the meeting of Scientific Council DSc. 04/30.12.2019 Far. 32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek str., 45. Phone: (99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: [www.info@pharmi.uz](mailto:www.info@pharmi.uz).)

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of Tashkent Pharmaceutical Institute (№ 74). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek str., 45. Phone: (99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on 23<sup>rd</sup> April 2025  
(Protocol at the register № 74 dated 23<sup>rd</sup> April 2025)



**K.S. Rizaev**

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

**E.S. Karieva**

Scientific secretary of scientific council on conferment of scientific degrees, D.Pharm.Sc., Professor

**F.F. Urmanova**

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

## **INTRODUCTION (abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD))**

**The aim of the study** is development of scientifically based, modern analysis methods capable of analyzing non-steroidal anti-inflammatory drugs as impurities in MACO quantities, their validation, and the evaluation of production equipment cleaning processes.

**The object of the study** is non-steroidal anti-inflammatory drugs like ketorolac tromethamine, ketoprofen, diclofenac sodium, meloxicam, dexketoprofen, tenoxicam in injection forms and production line for manufacturing the same products.

### **The scientific novelty of the study is as follows:**

for the first time, MACO values were determined (on bases of therapeutic doses, production batch volumes and toxicological parameters) for injection forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs;

for the first time, special and highly sensitive HPLC analysis methods were developed for ketorolac tromethamine, ketoprofen, diclofenac sodium, meloxicam and dexketoprofen substances, which allow them to be analyzed as impurities;

an improved spectrophotometric analysis method was developed, which allows to identify tenoxicam substance as an impurity in the next produced drugs;

developed analysis methods were validated based on the requirements of ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology».

**Implementation of the results of the research** Based on the obtained results of assessment and validation of the chemical purity of equipment in the production of non-steroidal anti-inflammatory drugs:

The normative document of the company for the drug «Atoxa lyophilized powder for injection» was approved by the SI «Center for the Safety of Pharmaceutical Products» under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (PME 42 Uz-23433983-4988-2024) and approved for use in medical practice (certificate No. DV/M 04158/06/22). The approval of this normative document made it possible to ensure the high quality of the drug, which contains tenoxicam;

The methodological recommendation «Validation of cleaning processes at pharmaceutical enterprises» (15.01.2025 No. 11/65) was approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. As a result, it was possible to obtain recommendations for the validation of cleaning processes for manufacturing enterprises and pharmaceutical institutes.

**Structure and scope of the dissertation.** The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of references and applications. The volume of the dissertation is 113 pages.

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

**I bo‘lim (I часть; I part)**

1. Сабуров И.К., Юнусходжаева Н.А. Инъекцион препаратлар линияси мисолида тозалаш жараёнлари валидацияси учун МАСОни ҳисоблаш //Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси.-2023.-№1.-50-56 б. (15.00.00., №4).
2. Сабуров И.К., Юнусходжаева Н.А. Қолдиқ модда сифатида кетопрофен миқдорини аниқлашнинг ЮССХ усулини валидациялаш //Фармацевтика журнали.-2024.-№2.-72-78 б. (15.00.00., №2).
3. Saburov I.K., Yunuskhodjayeva N.A. Validation of the analytical method for the determination of dexketoprofen tromethamine as a residual substance. Specificity, accuracy, linearity, repeatability, detection limit and quantitation limit of the method //Western European Journal of Medicine and Medical Science-2024.- Vol. 2 -P.41-49. (ISSN: 2942-1918; ResearchBib=9,995).
4. Сабуров И.К., Юнусходжаева Н.А. Мелоксикам МАСО миқдорини аниқлашнинг юқори самарали суюқлик хроматография услуги ва унинг валидацияси //Фармацевтика журнали.-2024.-№5.-40-46 б. (15.00.00., №2).

**II bo‘lim (II часть; II part)**

5. Сабуров И.К., Юнусходжаева Н.А. Тозалаш жараёнлари валидацияси учун МАСОни (дори воситаларининг тайёрланиш ҳажмига асосан) ҳисоблаш // «Илм-фан ва таълимда инновацион ёндашувлар, муаммолар, таклиф ва ечимлар» мавзусидаги кўп тармоқли 16-сонли республика илмий конференция материаллари тўплами, Тошкент.-2021.-224-226 б.
6. Сабуров И.К., Юнусходжаева Н.А. Тозалаш жараёнлари валидацияси учун МАСОни (дори воситаларининг терапевтик дозаларига асосан) ҳисоблаш //«Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» мавзусидаги халқаро илмий-амалий анжуман материаллари, Тошкент.-2021.-61-62 б.
7. Сабуров И.К., Юнусходжаева Н.А. Тозалаш жараёнлари валидацияси учун халқаро талабларни ўрганиш //Тошкент Фармацевтика институтининг 85 йиллигига бағишланган «Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» мавзусидаги III халқаро илмий-амалий анжумани материаллари, Тошкент.-2022.-208-209 б.
8. Сабуров И.К., Юнусходжаева Н.А. Расчет МАСО для валидации очистки по методике, основанной на терапевтические дозы лекарственных средств //IX международная научная конференция молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации», Казахстан.-2022.-№4(98).- С.87-88.
9. Сабуров И.К., Юнусходжаева Н.А. Мелоксикам дори моддасининг

спектрофотометрик миқдорий таҳлил усулини оптималлаштириш //«Фармацевтикада сифат: муаммолар ва истиқболлар» мавзусидаги республика миқёсидаги илмий-амалий анжуман материаллари, Тошкент.-2024.-54-55 б.

10. Saburov I.K., Yunuskhodjayeva N.A. Optimization of the spectrophotometric quantitative analysis method of diclofenac sodium drug substance //International Conference on Advance Research in Humanities, Sciences and Education, London. -2024.-P.194-195.
11. Сабуров И.К., Юнусходжаева Н.А. Теноксикам учун оптималлаштирилган спектрофотометрик миқдорий таҳлил усулини ишлаб чиқиш //«Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» мавзусидаги V халқаро илмий-амалий анжумани материаллари, Тошкент.-2024.-163-164 б.