

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

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
«MED STANDART» МЧЖ ИЛМИЙ МАРКАЗИ**

САИДКАРИМОВА НОДИРА БОТИР ҚИЗИ

**РАМАН СПЕКТРОСКОПИЯ УСУЛИДА АНТИБИОТИК ГУРУХ ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИНГ ТАҲЛИЛ УСУЛЛАРИНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

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

Тошкент -2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Саидкаримова Нодира Ботир кизи

Раман спектроскопия усулида антибиотик гуруҳ дори воситаларининг таҳлил усулларини такомиллаштириш..... 3

Саидкаримова Нодира Ботир кизи

Совершенствование методов анализа лекарственных препаратов группы антибиотиков с использованием Рамановской спектроскопии..... 21

Saidkarimova Nodira Botir qizi

Improvement of analytical methods of antibiotic group medicines by using Raman spectroscopy 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 42

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
«MED STANDART» МЧЖ ИЛМИЙ МАРКАЗИ

САИДКАРИМОВА НОДИРА БОТИР ҚИЗИ

РАМАН СПЕКТРОСКОПИЯ УСУЛИДА АНТИБИОТИК ГУРУҲ ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИНГ ТАҲЛИЛ УСУЛЛАРИНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент -2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузурдаги Олий аттестация комиссиясида В2019.1.PhD/Far52 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институти ва «Med Standart» МЧЖ илмий марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	Юнусходжаев Аҳматходжа Нигманович фармацевтика фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Комилов Хожназор Масудович фармацевтика фанлари доктори, профессор Ҳамдамов Мирзоботир Мирзахайдарович фармацевтика фанлари фалсафа доктори (PhD)
Ётақчи ташкилот:	ЎзР ФА акад. О.С.Содиқов номдаги Биоорганик кимё институти

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузурдаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «12» май соат 13⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: info@pharmi.uz.)

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (19 рақами билан рўйхатга олинган) Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2021 йил «24» апрель куни тарқатилди.

(2021 йил «24» апрель даги 19 рақамли реестр баённомаси).



К.С. Рўзасев
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, т.ф.д.

Ё.С.Кариева
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, фарм. ф. д., профессор

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, дунё микёсида турли инфекциян касалликларни даволашда микробга қарши препаратлар – антибиотикларнинг улуши 50-80%ни ташкил этади. Ушбу фармакотерапевтик гуруҳ дори воситаларининг ассортименти кундан-кунга ортиб бормоқда ва уларни тезкорлик ҳамда юкори аниқликда сифатини назорат қилиш бўйича масалалар юзага келмоқда. Шунинг учун антибиотикларнинг меъёрий ҳужжат талабларига мослигини таъминлаш, замонавий физик таҳлил усулларини такомиллаштириш фармацевтика соҳасида катта аҳамиятга эга.

Ҳозирги кунда жаҳон микёсида фармацевтик таҳлилда замонавий усуллардан ҳисобланган ёруғликнинг комбинацион сочилиш спектроскопияси, яъни Раман спектроскопиясидан кенг фойдаланиш бўйича тадқиқотларга катта эътибор қаратилмоқда. Бу борада, дори воситаларининг сифат назоратини экологик муаммоларни келтириб чиқармайдиган, тез ва тежамкор бўлган таҳлил усулларини амалиётда қўллаш, ёруғликнинг комбинацион сочилиш спектроскопия усулида антибиотикларни чинлиги ва миқдорий таҳлилинини олиб бориш, уни бошқа усулларга нисбатан устуворлигини исботлаш бўйича тадқиқотлар кенг қўламда амалга оширилмоқда.

Республикамызда соғлиқни сақлаш бўйича давлат сиёсатининг устувор йўналиши бўлган аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш ва уларни сифатли тиббий ёрдам олишларини таъминлаш: жумладан, дори воситалари сифатини халқаро меъёрий ҳужжатлар талабларига мослигини аниқлаш бўйича кенг қўламдаги ишлар бажарилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «...фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлаш...»¹ юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, фармацевтика соҳасини ривожлантиришга, айниқса, маҳаллий фармацевтика корхоналарида ишлаб чиқарилаётган дори воситаларини сифатини таъминлаш учун таҳлилнинг ишончли ва замонавий усулларидан бўлган комбинацион сочилиш спектроскопияси, инфрақизил, ультрабинафша спектроскопияларидан фойдаланиш долзарб илмий амалий масалалардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 24 сентябрдаги ПҚ-3948-сон «Дори воситаларини давлат рўйхагидан ўтказиш тартиби ва уларнинг айланишини такомиллаштириш бўйича

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

спектроскопия усулини қўллаш бошқа усулларга нисбатан тезкор ва тежамкорлиги ҳамда қадок бутунлигини бузмасдан амалга ошириш имкониятини бериши аниқланган;

ацикловир рух комплекс бирикмаси синтез қилиниб, Раман ва инфрақизил спектроскопик таҳлил усуллари ёрдамида координацияланган донор атомлари аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиқ даражаси замонавий физик-кимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилганлиги, шунингдек, уларни sanoat шароитида синовдан ўтказилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти илк бор Ўзбекистон Республикаси фармацевтик назорат тизимида Раман спектроскопия усулини антибиотик гуруҳ дори моддалари ва тайёр препаратларнинг сифатини меъёрий ҳужжатлар талабларига асосан баҳолашда, микдорий таҳлилда, ушбу усулни фармацевтик ишлаб чиқариш амалиётида қўллаш имкони яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тўпланган маълумотлар асосида комбинацион сочилиш спектроскопияси усулининг умумий фармакопоя мақоласи ишлаб чиқилиб, Ўзбекистон Республикаси Давлат Фармакопоясининг таркибига киритилганлиги билан баҳоланиб, «Remedy Group» ҚҚ назорат таҳлил лабораториясида дастлабки фармацевтик субстанциялар, оралик ва тайёр фармацевтик маҳсулотларни идентификациялашнинг экспресс таҳлил усули сифатида қўлланилиши билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Раман спектроскопия усулида антибиотик гуруҳ дори воситаларининг таҳлил усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Циазит» капсуласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК томонидан тиббиётда қўллашга рухсат этилган (НД 42 Уз - 6001 - 2020). Натижада кенг таъсир доирасига эга бўлган ушбу препарат «Remedy Group» ҚҚ томонидан ишлаб чиқарилиши имконини берган;

Ўзбекистон Республикаси Давлат фармакопоясига «Раман спектроскопия усулининг умумий фармакопоя мақоласи» киритилган («Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУК нинг 2019 йил 24 сентябрдаги № 29/02-2403-сон хати). Натижада, маҳаллий фармацевтика бозорида мавжуд антибиотик гуруҳига мансуб дори воситаларининг сифат меъёрларини белгилашда Раман спектроскопия усулини қўллаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация

мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) даражасини олиш учун асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан 7 та республикада ва 1 та хорижий журналларда нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 114 бетни ташкил қилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотларнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Антибиотик гуруҳ дори воситаларининг таҳлил усулларининг шархи ва Раман спектроскопия усулининг замонавий фармациядаги ўрни**» деб номланган биринчи бобида адабиёт маълумотлари таҳлили асосида антибиотикларнинг тиббиётда қўлланилиши, номенклатураси ва таҳлил усуллари баён этилган. Шунингдек, тадқиқотда қўлланилган Раман спектроскопия усулининг назарий асослари, фармацевтик таҳлил ҳамда ишлаб чиқариш жараёнидаги аҳамияти ёритиб берилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот усули ва унда аниқланган препаратлар**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектлари, ускунанинг тузилиши ва унинг ишлаш принципи, шунингдек, янги модда – ацикловир рух комплекс бирикмасининг синтези ва таҳлили келтирилган.

Синтез қилинган комплексни Раман спектроскопия усулида таҳлил қилинганда синтезда қўлланилган барча моддаларнинг ва ҳосил бўлган комплекснинг Раман спектрлари олиб ўрганилди ва натижалари 1-жадвалда акс эттирилди.

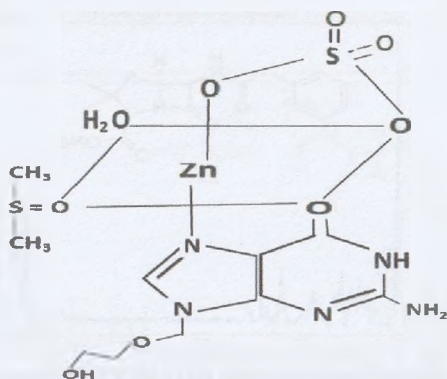
Жадвал маълумотларидан кўриш мумкинки, комплекс спектрида синтез қилишда фойдаланилган барча моддаларнинг комбинацион йўллари сақланиб қолган ҳамда уларнинг айримларида батахром ва гипсохром силжиш ҳолатлари кузатилган. Жумладан, диметилсульфоксиднинг S=O боғига тегишли йўллар ҳамда [C (6)=O (6)] йўлининг қўйи частота томонга силжиганлигини кўриш мумкин. Шунингдек, металл билан комплекс ҳосил қилишда иштирок этган Zn-O боғи юқори частота томонга силжиган. Бундан ташқари комплекс спектрида янги Zn-N боғининг ҳамда сувга тегишли O-N йўллари пайдо бўлганлигини кузатиш мумкин.

Ацикловир ва унинг рух комплексини комбинацион сочилиш йўллари

Функционал гуруҳлар	Ацикловир, см ⁻¹	Ацикловир рух комплекси, см ⁻¹
ν Zn-O		309; 339; 426; 466
δ C-C	508	511
ν C-C	656	643
ν C-S		671
ν C-O-C _{sym}	869	853
ν S=O		981
ν S-O		1196
ν Zn-N	—	1304
ν C-N	1356	1366
ν C=N _{arom}	1482	1480
δ -NH ₂	1575	1579
ν C=O	1690	1669

Ушбу маълумотлар инфракизил (ИК) спектроскопия усулида ҳам тасдиқланди. Синтез қилинган комплекс ИҚ-спектрида ацикловир (Асус) функционал гуруҳларининг асосий характерли ютилиш йўллари сақланиб қолган бўлиб, 3314 ва 3177 см⁻¹ даги ν_{as} (NH) ва ν_s (NH) йўллари 10 см⁻¹ га юқори частотага силжиганлигини, 3370 см⁻¹ даги ютилиш йўли эса йўқолганлигини кўриш мумкин. ν (C=O) боғининг 1708 см⁻¹ дан 1690 см⁻¹ гача бўлган ораликда янада паст частота томон силжиши, 1629 см⁻¹ даги ν (C=N) нур ютилиши эса 1610 см⁻¹ га силжиганлигини кўриш мумкин, бу O (6) ва N (7) атомларининг металл билан координация ҳосил қилишда иштирок этишини кўрсатади.

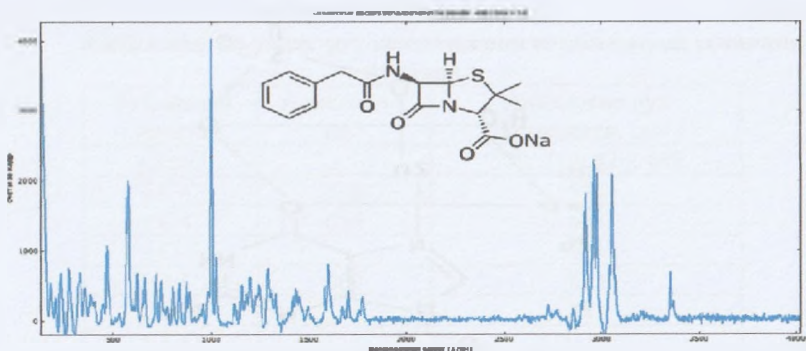
Шунингдек, комплекс ИҚ-спектрида 1000-1130 см⁻¹ оралиғида ν (S-O) ва ν (S=O) сульфат гуруҳига тегишли интенсив йўллар мавжуд. Бу ерда ν S=O диметилсульфоксид (ДМСО) молекулаларига хос боғлар бўлиб, улар кенг шаклга эга. Бундай ҳолда, 1052 см⁻¹ даги эркин ДМСО да юзага келадиган чўққининг шакли ва интенсивлиги сезиларли даражада камаяди. ДМСО бидентант лиганд эканлигини инобатга олиб, "қаттиқ" ва "юмшоқ" кислоталар ҳамда асослар тушунчасига мувофиқ олтингугурт атоми "юмшоқ", кислород атоми эса "қаттиқ" асос хусусияти билан таъминлайди. Металл ионлари электрон нуктаи назардан кислоталар бўлганлиги сабабли, ДМСО бу ҳолатда кислород атоми орқали боғланиши керак. Бундай ҳолда, координацион полиэдр ички сферада битта сув молекуласининг иштироки туйфайли октаэдрга айланади (1 - расм):



1-расм. Zn (Asc) (DMSO) SO₄ · H₂O комплексининг схематик тузилиши

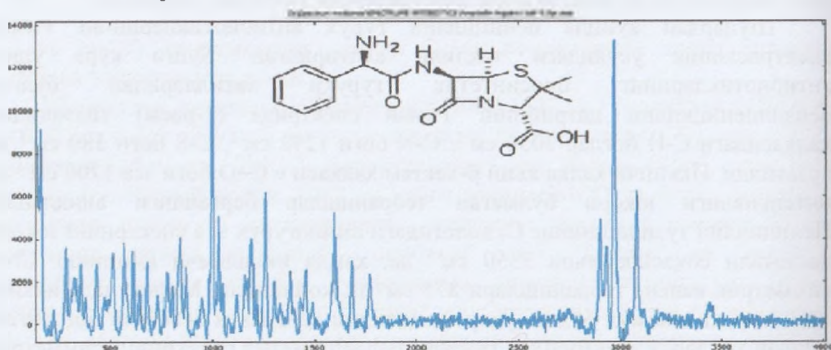
Диссертациянинг учинчи боби «Антибиотик гуруҳ дори воситаларининг замонавий Раман спектроскопия усулида сифатини баҳолаш»га бағишланган. Бунда тиббиётда кенг қўлланиладиган пенициллин гуруҳ антибиотикларидан бензилпенициллин натрий, ампициллин, амоксициллин, цефалоспорин қатор антибиотиклардан эса цефазолин, цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксимнинг Раман спектроскопия усули бўйича таҳлили келтирилган. Бундан ташқари таъсир этувчи моддаси хлорамфеникол бўлган левомицетин таблеткаси ва синтамицин линименти мисолида қаттик ва юмшоқ дори шаклларининг таҳлили ўтказилган.

Шулардан қуйида пенициллин гуруҳ антибиотикларининг Раман спектроскопия усулидаги таҳлили келтирилган. Бунга кўра ушбу антибиотикларнинг биосинтетик гуруҳи вакилларидан бўлган бензилпенициллин натрийнинг Раман спектрида (2-расм) тиазолидин ҳалқасидаги С-Н боғлар 3050 см⁻¹, С-Н боғи 1292 см⁻¹, С-S боғи 580 см⁻¹ да кузатилади. Иккинчи ҳалқа яъни β-лактам ҳалқаси ν С=О боғи эса 1700 см⁻¹ да интенсивлиги юқори бўлмаган тебранишлар берганлиги аниқланди. Пенициллин тузилишининг С₆ ҳолатидаги аминогуруҳ эса спектрнинг юқори частотали соҳасида яъни 3350 см⁻¹ да, ҳамда иккиламчи аминнинг CNS симметрик валент тебранишлари 875 см⁻¹да жойлашган. Молекулада иккита -СН₃ гуруҳи мавжуд бўлиб, улар тиазолидин ҳалқасига бевосита боғланган. Бундай ҳолларда электронлар таъсири туфайли метил гуруҳининг симметрик ва асимметрик тебранишлари бироз пасаяди. Уларни валент тебранишларини 2910 см⁻¹да, кучсиз деформацион тебранишларини эса 1400 см⁻¹да кузатиш мумкин. Моноалмашинган бензол ҳалқасига тўхталиб ўтганда, 1770 см⁻¹да ν С=C, 1000 см⁻¹да кучли интенсивликдаги СН деформацион тебранишларини кўриш мумкин.



2-расм. Бензилпенициллин натрий кукунининг Раман спектри

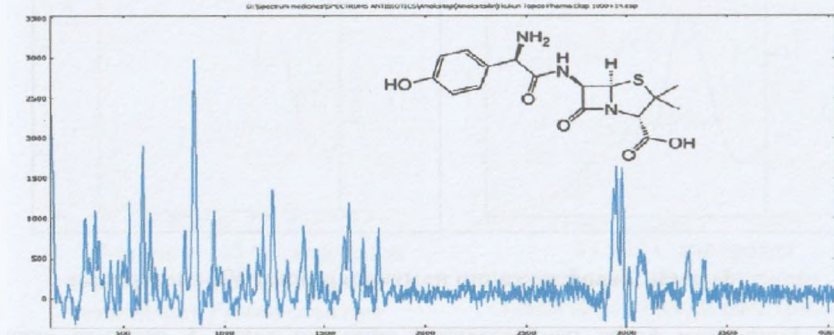
Пенициллинларнинг кейинги авлоди бўлган ярим синтетик β-лактам гуруҳ антибиотикларидан ампициллинни Раман спектроскопия усулида (3-расм) таҳлил қилинганда бензилпенициллингдан фарқли жиҳатлари аниқланди. Ампициллиннинг тузилиш формуласидан маълумки, у бензилпенициллингдан бензил радикалига биргина аминогруҳнинг бирикканлиги билан фарқланади. Шунга мос равишда унинг спектрида ҳам тегишли ўзгаришларни кўриш мумкин. Жумладан, $-NH_2$ бирламчи аминогруҳнинг интенсивлиги юқорироқ бўлган қайчисимон тебранишлари 1600 см^{-1} да жойлашган. Шунингдек, молекула таркибида $\nu\text{ C-N}$ боғининг яна бир карра кўпайганлиги туфайли $1230\text{-}1280\text{ см}^{-1}$ оралиғидаги йўлнинг интенсивлиги кучайган.



3-расм. Ампициллин тригидрат таблеткасининг Раман спектри

Ушбу гуруҳнинг яна бир вакили амоксициллин (4-расм) эса ампициллиндан бензол ҳалқасига $-OH$ гуруҳи бирикканлиги билан фарқ қилади. Унинг Раман спектрида эса бензилпенициллин ва ампициллиндан фарқли равишда кучли интенсивликдаги пара алмашинган бензол ҳалқасининг тебранишларида гипсохром силжиш кузатилиб, у 850 см^{-1} га

туғри келади. Ҳамда 3380 см⁻¹да кучли бўлмаган -ОН гуруҳининг тебранишлари мавжуд.



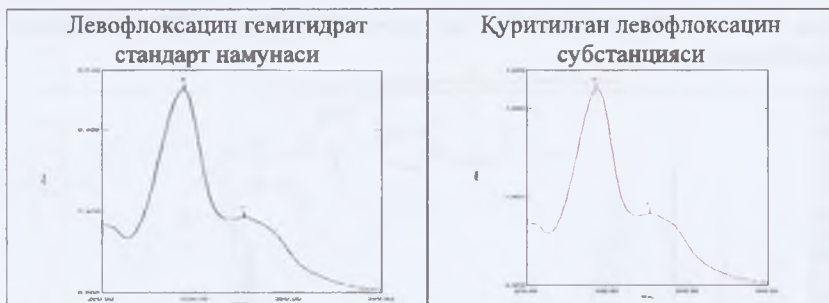
4-расм. Амоксициллин қукунининг Раман спектри

Диссертациянинг «Раман спектроскопия усулининг фармацевтика ишлаб чиқариш жараёнида қўллаш асослари» номли тўртинчи бобида левофлоксацин антиотиғи мисолида Раман спектроскопия усули ёрдамида дегидратация жараёни ўрганилган. Левофлоксацин - гемигидрат шаклида мавжуд бўлган антиотиғ бўлиб, гемигидратдан ташқари, учта кристалл ангидрат (α , β ва γ) шакллари ҳам мавжуд. Қуриғиш жараёнида ушбу гидратлар ва солватлар эритувчи молекулаларини йўқотиши, бу эса ўз навбатида десолват моддани ҳосил бўлишига олиб келади. Ишлаб чиқариш жараёнида левофлоксацин гемигидратнинг қуриши кимёвий ёки физик жиҳатдан беқарор бўлган аморф модданинг пайдо бўлишига олиб келиши мумкинлиги аниқланди. Бунинг учун левофлоксациннинг меъёрий ҳужжати (НД 42 Уз-1467-2017) бўйича ультрабинафша (УБ) спектрофотометрик ва юқори самарали суюқлик хроматографияси усулида тахлили ўтказилди.

Бунда левофлоксацин гемигидрат стандарт намунаси, қуритилган левофлоксацин субстанцияси ҳамда унинг оптик изомери бўлган офлоксацин стандарт намунаси ва таблеткасининг юқорида келтирилган икки усул бўйича тахлили олиб борилди. УБ-спектрофотометрик усул учун 0,01 мг/мл 0,1 М HCl да эритмалар тайёрланиб, 294 нм тўлқин узунлигида оптик зичлиги ўлчанди.

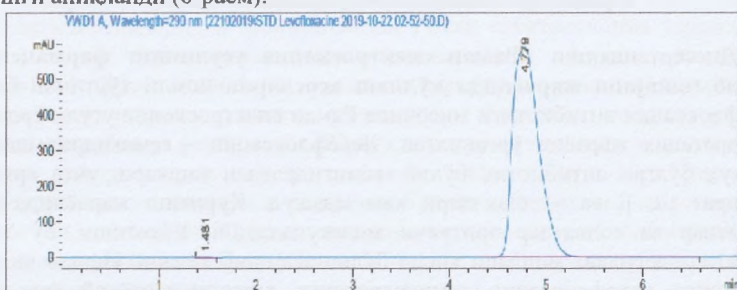
Бунда барча намуналарнинг 294 нм да нур ютганлиги маълум бўлди (5-расм).

Альтернатив усул сифатида берилган ЮССХ усули бўйича ҳам тахлиллар ўтказилди. Бунда намуналардан 0,1 мг/мл эритмалар тайёрланди. Эритувчи сифатида 0,1 М HCl, қўзғалувчи фаза - буфер эритма (лимон кислотаси-аммоний ацетат) : ацетонитрил. Колонка (Қўзғалмас фаза) Discovery C 18 (150 мм x 4,0 мм) 5 мкм. Детекция 290 нм.



5- расм. Левофлоксацин намуналарининг УБ-спектрлари

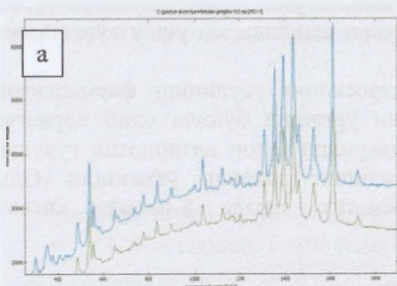
Бунда ҳам барча намуналарнинг ушланиш вақти 5 дақиқага яқин эканлиги аниқланди (6-расм).



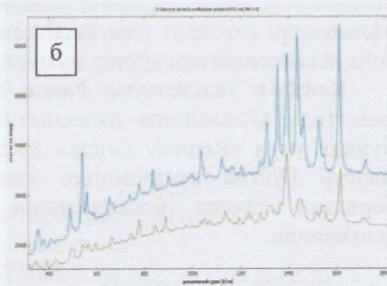
6 -расм. Левофлоксацин гемигидрат стандарт намунаси ЮССХ хроматограммаси

Ушбу икки усулда ҳам левофлоксацин гемигидрат таркибидаги сувнинг ҳамда унинг сувсизланишини аниқлаш имкони мавжуд эмаслиги маълум бўлди. Шунинг учун левофлоксациннинг таҳлил усулларини такомиллаштириш мақсадида янги ва замонавий усул – Раман спектроскопиясидан фойдаланилди.

Маълумки, дори препаратларини ишлаб чиқаришнинг турли технологик жараёнларида қуриштиришнинг аҳамияти катта бўлиб, у дастлабки босқичдан охиригача нуктагача қўлланилиши мумкин. Қуриштириш пайтида ҳосил бўлган модданинг хоссаларини яхшироқ тушуниш учун левофлоксацин гемигидратнинг сувсизланишида кечадиган жараёнларни аниқлаш бўйича кейинги тадқиқотлар олиб борилди. Бунда левофлоксацин гемигидратни қуриштириш шкафида 60° С дан 100° С гача қуриштириб, спектрлари олинди (7-расм). Ҳарорат ҳар 10° С га ошганда спектрда қандай ўзгаришлар содир бўлганлиги аниқлаб борилди.



**7-расм. а - 60 ° С ҳароратда
қурилган левофлоксацин
гемигидрат Раман спектри**



**б - 90 ° С ҳароратда
қурилган левофлоксацин
гемигидрат Раман спектри**

Бу ерда ҳарорат 90° С га кўтарилганда спектрда сезиларли ўзгаришлар кузатила бошланган. Жумладан, 539 ва 1310 см⁻¹ даги С-С ва С-N валент тебранишларининг интенсивлиги пасайганлиги ҳамда гиперхром силжиши кузатилди. Бундан ташқари, 1355 см⁻¹ даги асимметрик углеродга боғланган -СН₃ гуруҳининг кучли интенсивликдаги деформацион тебранишлари ва 1461 см⁻¹ даги сувга тегишли бўлган ўртача интенсивликдаги деформацион тебранишларига тегишли сочилиш йўлларини йўқолганлигини кўриш мумкин.

Бугунги кунда мавжуд оптик фаол дори воситаларининг фақатгина 15 фоизи хирал маркази сақлаган тоза моддалардир, яъни бир турдаги энантиомерлардан иборатдир. Энантиомерларнинг физик-кимёвий хоссалари бир-бирига яқин бўлиб, уларни фарқлаш қийин, аммо биологик фаоллиги умуман бошқача бўлиши мумкин. D-офлоксацин ва левофлоксацин бир-бири учун энантиомер бўлиб, левофлоксацин ҳар хил грам-мусбат ва грам-манфий патогенларга қарши офлоксациндан икки баробар кучлироқ таъсирга эга. Қуйидаги 2-жадвалда уларнинг антибактериал фаоллиги диффузия йўли билан ўрганилиб, натижалари акс эттирилган.

2- жадвал

Оптик изомерларнинг антибактериал фаоллиги натижалари

Препарат номи	<i>E. coli</i>	<i>St. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>
Левофлоксацин стандарт намунаси	27,3 мм	24,3 мм	23,6 мм
Қурилган левофлоксацин субстанцияси	27,1 мм	24,1 мм	23,0 мм
Офлоксацин стандарт намунаси	27,5 мм	23,00 мм	21,0 мм
Офлоксацин таблеткаси	27,3 мм	22,1 мм	19,5 мм

Жадвал натижаларидан кўриниб турибдики, левофлоксацин гемигидрат стандарт намунасининг антибактериал фаоллиги қурилган

левофлоксациндан бирмунча юқори эканлиги, унинг оптик изомери бўлган офлоксацин стандарт намунаси ҳамда дори шаклида эса ушбу кўрсаткични анча пасайганлигини кўриш мумкин.

Кейинги тадқиқотлар Раман спектроскопия усулининг фармацевтика саноатида қўлланилиш имкониятларини ўрганиш бўйича олиб борилган. Бунинг учун «Remedy Group» ҚҚда макролид қатор антибиотик гуруҳига мансуб бўлган азитромицин капсуласининг таҳлили ўтказилди. Олиб борилган таҳлил босқичларини схематик тарзда 8-расмда қисқача келтирилди.



8-расм. Раман спектроскопия усули имкониятлари асосида назорат қилиш босқичлари

Бешинчи боб «Раман спектроскопия усулининг миқдорий таҳлилда қўлланилиши» деб номланиб, бунда амикацин сульфат инъекцион эритмасининг миқдорий таҳлилини Раман спектроскопия усулида ишлаб чиқилган ва усул тўғрилиги, аниқлиги, чизиқлилиги, қайтарилувчанлик кўрсаткичлари бўйича валидацияланган.

Амикацин сульфат инъекцион эритмасининг миқдори текширилувчи намунанинг миқдорига мос келувчи концентрациядаги стандарт намуна

эритмасидан фойдаланиб аниқланди. Намунадаги амикацин сульфат миқдори эса қуйидаги формулалар орқали ҳисобланди:

$$C_s = I_s * \frac{C_{rs}}{I_{rs}} \quad (1),$$

$$C_s \% = \frac{C_s}{C_t} * 100 \quad (2),$$

бунда C_s - текширилувчи намуна концентрацияси, мг/мл;

$C_s\%$ - текширилувчи намуна концентрацияси, %;

C_{rs} - стандарт намуна концентрацияси, мг/мл;

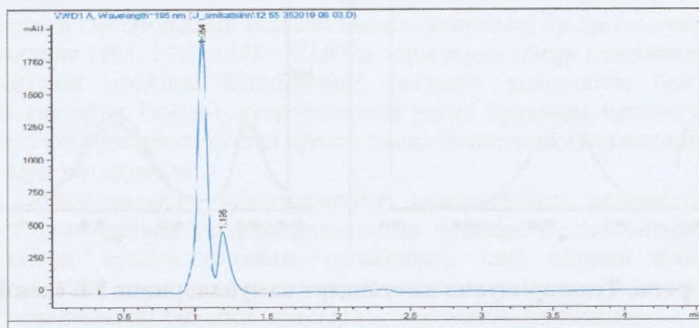
I_s - текширилувчи намуна интенсивлиги;

I_{rs} - стандарт намуна интенсивлиги;

C_t - намунадаги амикацин сульфатнинг назарий концентрацияси.

Таклиф қилинган усул натижалари ишончлилигини ўрганиш жараёнида амикацин сульфат миқдорини аниқлашнинг мавжуд усуллари билан солиштириб кўрилди. Жумладан, юқори самарали суюқлик хроматографияси ва УБ-спектрофотометрик усулларида таҳлиллар ўтказилди.

ЮССХ усулида таҳлил ўтказилганда намуналардан 2 мг/мл эритмалар тайёрланди. Эритувчи сифатида тозаланган сув, қўзғалувчи фаза - ацетонитрил : тозаланган сув (70:30). Қўзғалмас фаза - «Zorbax Eclipse AAA». Детекция 195 нм. Амикацин сульфат стандарт намунаси хроматограммаси 9-расмда келтирилди.



9 - расм. Амикацин сульфат стандарт намунасининг хроматограммаси

Миқдори қуйидаги формула билан ҳисобланди:

$$X = \frac{S_1 * m_0 * P}{S_0 * V_1} \quad (3),$$

бунда S_1 - текширилувчи намуна хроматограммасидаги амикацин чўққисининг майдони, mAU;

S_0 - стандарт намуна хроматограммасидаги амикацин

чўққисининг майдони, mAU;

m_0 - амикацин сульфат стандарт намунасининг тортим миқдори, мг;

V_1 - суюлтириш учун олинган дори турининг ҳажми, мл;

P - стандарт намунадаги амикациннинг % миқдори.

УБ-спектрофотометрик усул амикацин сульфатни ишқорий шароитда нингидрин билан ҳосил бўлган маҳсулоти асосида олиб борилди. Эритманинг оптик зичлиги 350 нм дан 800 нм гача бўлган соҳада ўлчанди. Бунда стандарт намуна ва текширилувчи эритманинг 400 ± 2 нм ва 567 ± 2 нм тўлқин узунликларда нур ютганлиги аниқланди, унинг ҳисоблаш формуласи:

$$X = \frac{D_1 * a_0 * P}{D_0 * V_1} \quad (4),$$

бунда D_1 - текширилувчи намунанинг оптик зичлиги;

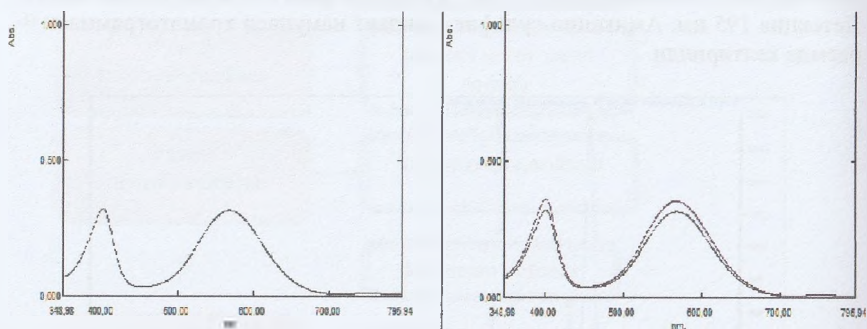
D_0 - стандарт намунанинг оптик зичлиги;

a_0 - амикацин сульфат стандарт намунасининг тортим миқдори, мг;

V_1 - суюлтириш учун олинган дори турининг ҳажми, мл;

P - стандарт намунадаги амикациннинг % миқдори.

Намуналарнинг УБ спектрлари 10-расмда келтирилди.



10-расм. Текширилувчи ва стандарт намуналарнинг УБ спектрлари

Юқори самарали суюқлик хроматографияси, ультрабинафша спектрофотометрик усулларда олинган миқдорий таҳлил маълумотлари тақлиф қилинган усул натижаларининг ишончли эканлигидан далolat берди.

Амикацин сульфат инъекцион эритмаси миқдорий таҳлилининг Раман спектроскопия усулидаги олинган маълумотлар метрологик тавсифи 3-жадвалда келтирилди.

Микдорий таҳлил натижаларининг метрологик тавсифи
($n=5$; $P=95\%$; $t(P,f)=2,78$)

X_i	\bar{X}	f	S^2	S	S_x	$\varepsilon, \%$	$\bar{\varepsilon} \%$
$X_1=50,2$ $X_2=51,6$ $X_3=50,6$ $X_4=50,8$ $X_5=51,8$	51	4	0,46	0,67	0,30	3,69	1,65

Олинган натижалардан кўриниб турибдики, Стъюдент мезони 2,78 га тенг бўлганда ўртача нисбий хатолик $\pm 1,65 \%$ ни ташкил этди.

ХУЛОСАЛАР

1. Раман спектроскопия усули бўйича β -лактам гуруҳ антибиотиклари, яъни пенициллинлар ва цефалоспоринларнинг олиб борилган таҳлил натижаларига кўра илк маротаба ушбу гуруҳ дори воситаларини идентификациялаш ва фарқлашда қўлланилган усулнинг афзаллиги белгиланди. Бунга кўра тузилиш формуласида биргина фаолликни таъминловчи асосий функционал гуруҳ бўйича фарқланаётган моддалар спектрида ҳам тегишли ўзгариш кузатилиши исботланди.

2. Раман спектроскопия усулида илк маротаба юмшоқ дори шакли таркибидаги синтамицинни таҳлили амалга оширилиб, бунда намунадаги ҳар бир спектрда 1105, 1345, 1595 $\pm 2 \text{ см}^{-1}$ да характерли юқори селективликка эга комбинацион сочилиш йўллариининг сақланиб қолганлиги белгиланди. Тавсия қилинган Раман спектроскопияси усули ёрдамида қаттиқ, суяқ ва юмшоқ дори турларини таҳлил қилиш ҳамда баҳолашда қўллашнинг амалий жиҳатлари ҳал қилинди.

3. Левофлоксацин гемигидратнинг сувсизланиши натижасида унда айрим стереокимёвий ўзгаришларни содир бўлиши, бу эса антибактериал фаолликнинг маълум даражада пасайишига олиб келиши исботланди. Левофлоксацин гемигидрат таҳлиliga Раман спектроскопия усулини қўллаб, ушбу ўзгаришларни баҳолаш мақсадга мувофиқлиги белгиланди.

4. Илк маротаба азитромицин капсула дори шаклини ишлаб чиқариш жараёнининг турли босқичлари, жумладан, бирламчи идентификация, бир хил масса ҳосил қилиш, капсула қобикларига жойлаш ҳамда қадоқланган тайёр маҳсулот таҳлилида Раман спектроскопия усулини самарали қўллаш тавсия этилди.

5. Амикацин сульфат инъекция дори шакли учун Раман спектроскопия микдорий таҳлил усули тавсия этилди. Усулнинг валидацион кўрсаткичларини ўрганиш асосида амалдаги фармакопёвий таҳлил усулларидан Раман спектроскопия усулини юқори аниқлик, сезгирлик ва иқтисодий самараси бўйича афзалликлари белгиланди.

6. Тадқиқотларнинг физик-кимёвий усуллари буйича ихтисослашган Эксперт комиссиясининг хулосасига кўра биринчи марта «Раман спектроскопия» усулининг Умумий фармакопея мақоласи фармацевтика амалиётига қабул қилинди ва Ўзбекистон Республикаси Давлат фармакопеясининг биринчи нашрига киритилди (Ўзбекистон Республикаси Давлат фармакопеяси, биринчи нашр, 1 жилд, Тошкент 2020, 2.2.48.).

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

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО НАУЧНЫЙ ЦЕНТР «MED STANDART»**

САИДКАРИМОВА НОДИРА БОТИР КИЗИ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ АНТИБИОТИКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
РАМАНОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

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

Ташкент – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2019.1.PhD/Far52.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте и Научном центре ООО «Med Standard».

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

Научный руководитель: Юнусходжасв Ахматходжа Нигманович
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты: Комилов Хожиясрор Масудович
доктор фармацевтических наук, профессор

Хамдамов Мирзобитир Мирзахайдарович
доктор философии (PhD) по фармацевтическим наукам

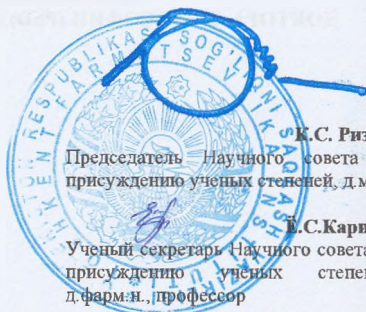
Ведущая организация: «Институт биоорганической химии» им. А.С.
Садыкова АН РУз

Защита диссертации состоится «12» июля 2021 г. в 13⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г.Ташкент, Мирабадский район, ул.Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 19) по адресу: 100015, г.Ташкент, Мирабадский район, ул.Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «24» апреля 2021 года

(реестр протокола рассылки № 19 от «24» апреля 2021 года).



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

Б.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. По данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире при лечении различных инфекционных заболеваний доля противомикробных препаратов – антибиотиков составляет 50-80%. Ассортимент препаратов этой фармакотерапевтической группы растет день за днем, и возникают проблемы со скоростью и точностью контроля качества. Поэтому, обеспечение соответствия антибиотиков требованиям нормативного документа, совершенствование современных физических аналитических методов имеет большое значение в фармацевтической области.

В настоящее время во всем мире большое внимание уделяется исследованиям в области фармацевтического анализа, направленным на широкое использование спектроскопии комбинационного рассеяния, а именно Рамановской спектроскопии, которая является современным методом. В связи с этим в широком масштабе проводятся исследования по применению на практике контроля качества лекарственных средств быстрых и экономичных методов анализа, не вызывающих экологические проблемы, проведение оценки подлинности и количественного анализа антибиотиков методом спектроскопии комбинационного рассеяния, обоснование его перспективности в сравнении с другими методами.

В республике проводится большая работа по формированию здорового образа жизни среди населения, что является приоритетным направлением государственной политики в области здравоохранения, и обеспечению их доступа к качественной медицинской помощи, в том числе к качеству лекарств в соответствии с международными нормативными документами. В четвертой главе стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важные задачи «...по развитию фармацевтической промышленности, обеспечению населения и лечебных учреждений качественными, безопасными и доступными лекарственными средствами...»¹. В связи с этим развитие фармацевтической промышленности, а именно использование спектроскопии комбинационного рассеяния, инфракрасной, ультрафиолетовой спектроскопии, которые являются надежными и современными методами анализа для обеспечения качества лекарственных средств, производимых местными фармацевтическими компаниями, является одной из актуальных научных и практических задач.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», ПП-3948 от 24 сентября 2018 года «О дополнительных мерах по совершенствованию порядка государственной регистрации и оборота лекарственных средств»,

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

Постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан № 788 от 18 сентября 2019 года «О дополнительных мерах по внедрению требований надлежащих практик (GxP) в фармацевтическую отрасль», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Важное значение имеют научные исследования узбекских ученых, таких как: Б.Эшчанов, Х.Хушвактов, Ш.Отаджонов, А.Г.Эшимбетов, по использованию Рамановской спектроскопии для анализа различных органических соединений.

В мировом масштабе исследования по применению Рамановской спектроскопии для оценки качества лекарственных средств, включая анализ антибиотиков, подлинность препаратов, валидация методов количественного анализа и контроля производственного процесса, проводены следующими учёными: E.Smith, G.Dent, C.Baraldi, A.Tinti, S.Ottani, M.C.Gamberini, O.Ivashchenko, K.Dégardin, A.Desponds, Y.Roggo, D.R.Willett, J.D. Rodriguez, C.A. Anderson, W.Bonawi-Tan, J. Ann S. Williams, E.M. Gorman, B.Samas, Dan-Dan Chen, Xiao-Fang Xie, Hui Ao, Ji-Lei Liu, Cheng-Peng, Wei Ji, Weirong Yao, Hoeil Chung, Kayeong Shin, Moon-Young Yoon, Minjung Kim, G.S.Bumbrab, R.M.Sharma, S.Gunasekaran, Б.А.Колесов, Е.А. Притчина, А.С. Крылов, А.Н. Втюрин, Ю.В. Герасимова.

Данная диссертация является первым научным исследованием по определению подлинности и количественного определения в препаратах, принадлежащих к фармакотерапевтической группе антибиотиков, по сравнению с другими физико-химическими методами, перечисленными в нормативных документах, для определения преимуществ Рамановской спектроскопии, а также для ее эффективного использования в фармацевтическом производстве.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института №3 «Усовершенствование методов фармацевтического и токсикологического анализа».

Целью исследования является внедрение в систему производственного процесса и контроля качества антибиотиков в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан нового, высокоточного метода Рамановской спектроскопии при анализе лекарственных средств.

Задачи исследования:

на основе информационно-аналитических исследований изучение уровня требований зарубежных нормативных документов по идентификации лекарственных средств с применением метода Рамановской спектроскопии;

сравнительное изучение Раман спектров веществ и препаратов группы антибиотиков на их основе и определение их подлинности;
формирование электронной базы данных Раман спектров лекарственных веществ и препаратов группы антибиотиков на их основе;
внедрение аналитических данных непосредственно в процесс фармацевтического производства;
проведение синтеза ациклоvir цинкового комплекса и его анализ спектроскопическими методами;
изучение возможности применения метода Рамановской спектроскопии в количественном анализе;
представление метода Рамановской спектроскопии для включения в Государственную Фармакопею Республики Узбекистан.

Объектом исследования являются лекарственные вещества и препараты: бензилпенициллин натрий, ампициллин, амоксициллин, цефазолин натрий, цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим, хлорамфеникол, левофлоксацин, азитромицин, амикацин сульфат.

Предметом исследования является создание базы данных на основе характерных полос комбинационного рассеяния для указанных препаратов с использованием метода Рамановской спектроскопии и рекомендации по выполнению качественного анализа лекарственных средств в производственных и контрольно-аналитических лабораториях.

Методы исследования. В исследованиях использованы современные методы физико-химического анализа – Рамановская, ультрафиолетовая (УФ), инфракрасная (ИК) спектроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и микробиологические методы анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые при помощи метода Рамановской спектроскопии определены основные полосы комбинационного рассеяния в полученных спектрах для оценки качества лекарственных веществ и готовых лекарственных форм на местном фармацевтическом рынке, таких как таблетки, капсулы, порошки, линимент, суппозитории, растворы для инъекций группы антибиотиков;

установлены частоты колебаний при определении подлинности таблеток ампициллина, амоксициллина, хлорамфеникола, порошка бензилпенициллина натрия, цефазолина, цефуроксима, цефтриаксона, цефотаксима, капсул азитромицина;

обоснованы спектры комбинационного рассеяния инъекционного раствора амикацина сульфата, а также основные и вспомогательные вещества мягких лекарственных форм линимента синтамицина и суппозитории метронидазола;

доказано явление обезвоживания в технологическом процессе на примере субстанции левофлоксацина гемигидрата, что свидетельствует об определенном снижении антибактериальной активности.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

при анализе лекарственных веществ и препаратов группы антибиотиков было установлено, что использование Рамановской спектроскопии быстрее и экономичнее других методов, а также выявлена возможность осуществлять исследования без разрушения целостности упаковки;

синтезировано комплексное соединение ацикловира с цинком и с помощью методов Рамана и инфракрасного спектроскопического анализа установлены координированные донорные атомы.

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных результатов определяется использованием современных физико-химических методов анализа, а также апробацией их в промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость заключается в том, что впервые в системе фармацевтического контроля Республики Узбекистан метод Рамановской спектроскопии использован для оценки качества веществ и готовых лекарственных препаратов группы антибиотиков в соответствии с требованиями нормативных документов, их количественного определения и обоснование применения в практике фармацевтического производства.

Практическая значимость результатов исследования оценивается тем, что на основании полученных данных разработана и включена в Государственную Фармакопею Республики Узбекистан общая фармакопейная статья метода спектроскопии комбинационного рассеяния, а также, в контрольно-аналитической лаборатории СП «Remedy Group» обосновано использование в качестве экспресс метода анализа для идентификации первичных фармацевтических субстанций, полупродуктов и готовой фармацевтической продукции.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов по совершенствованию методов анализа лекарственных препаратов группы антибиотиков с использованием Рамановской спектроскопии:

получено разрешение ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» на применение в медицине капсул «Циазит» (НД 42 Уз - 6001-2020). В результате представлена возможность производства данного препарата с широким спектром действия в СП «Remedy Group»;

«Общая фармакопейная статья метода Рамановской спектроскопии» включена в Государственную фармакопею Республики Узбекистан (письмо № 29/02-2403 от 24.09.2019 ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»). В результате метод Рамановской спектроскопии был использован для определения стандартов качества лекарств, принадлежащих к группе антибиотиков, доступных на местном фармацевтическом рынке.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 14 научных работ, из них 8 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 7 статей опубликованы в республиканских и 1 статья в зарубежном журнале.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность проводимых исследований, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, внедрение их в практику, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, названной «**Обзор методов анализа лекарственных средств группы антибиотиков и место Рамановской спектроскопии в современной фармации**» приведен анализ литературных данных по применению, номенклатура и методам анализа антибиотиков. Изложены также показаны теоретические основы метода Рамановской спектроскопии и его значимость в фармацевтическом анализе и процессе производства.

Во второй главе диссертации, названной «**Метод исследования и идентифицированные препараты**», описаны объекты исследования, оборудование и принцип его действия, а также синтез и анализ нового соединения - ацикловир цинкового комплекса.

Синтезированный комплекс анализировали методом Рамановской спектроскопии, были изучены спектры комбинационного рассеяния всех веществ, использованных в синтезе, а также полученного комплекса. Результаты представлены в таблице 1.

Из данных таблицы видно, что в спектре комплекса комбинационные полосы всех веществ, участвующих в синтезе сохранены, а также в некоторых из них наблюдаются батахромные и гипсохромные сдвиги. В частности, можно увидеть, что полосы диметилсульфоксида, принадлежащие связи $S = O$, и полоса $[C(6) = O(6)]$ смещаются в сторону более низкой частоты. Также, связь $Zn-O$, участвующая в образовании комплекса с металлом, смещена в сторону высокой частоты. Кроме того, можно наблюдать появление новой связи $Zn-N$ в спектре комплекса, а также полосы $O-H$ принадлежащие воде.

Таблица 1

Полосы комбинационного рассеяния ацикловира и его цинкового комплекса

Функциональные группы	Ацикловир, см^{-1}	Ацикловир цинкового комплекса, см^{-1}
ν Zn-O		309; 339; 426; 466
δ C-C	508	511
ν C-C	656	643
ν C-S		671
ν C-O-C _{sym}	869	853
ν S=O		981
ν S-O		1196
ν Zn-N	—	1304
ν C-N	1356	1366
ν C=N _{arom}	1482	1480
δ -NH ₂	1575	1579
ν C=O	1690	1669

Эти данные были подтверждены методом инфракрасной (ИК) спектроскопии. Основные характеристические полосы поглощения функциональных групп ацикловира (Асус) сохраняются в ИК-спектре синтезированного комплекса. При этом наблюдается высокочастотный сдвиг полосы ν_{as} (NH) и ν_s (NH) при 3314 и 3177 см^{-1} на 10 см^{-1} , а изгиб при 3370 см^{-1} исчезает. Наблюдается еще более низкочастотное смещение полосы ν (C=O) с 1708 см^{-1} до 1690 см^{-1} , а полоса ν (C=N) при 1629 см^{-1} смещается до 1610 см^{-1} , что указывает на участие атомов O (6) и N (7) в координации с металлом.

Также, в спектре комплекса в области 1000-1130 см^{-1} появляются интенсивные полосы, которые отнесены к ν (S-O) и ν (S=O) сульфатной группе. Здесь накладывается полоса ν S=O молекул диметилсульфоксида (ДМСО) и в результате приобретают широкую форму. При этом форма и интенсивность пика при 1052 см^{-1} , имеющего место в свободном ДМСО, заметно уменьшаются.

Учитывая, что ДМСО является бидентантным лигандом, в соответствии с концепцией "жестких" и "мягких" кислот и оснований атом серы обеспечивает сульфоксидом свойства "мягкого", а атом кислорода — "жесткого" основания. Поскольку ионы металлов с электронной точки зрения являются кислотами, то ДМСО в данном случае должен предпочтительно координироваться через атом кислорода. При этом координационный полиэдр достраивается до октаэдра за счет участия одной молекулы воды во внутренней сфере (рис.1).

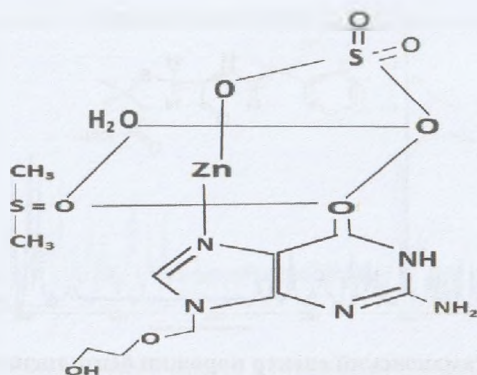


Рис.1. Схематическое строение комплекса $Zn(Асус)(DMSO)SO_4 \cdot H_2O$

Третья глава диссертации посвящена «Оценке качества лекарственных средств группы антибиотиков методом современной Рамановской спектроскопии». Она включает анализ наиболее широко используемых в медицине пенициллиновых антибиотиков: бензилпенициллина натрия, ампициллина, амоксициллина и цефалоспоринов: цефазолина, цефуроксима, цефтриаксона, цефотаксима методом Рамановской спектроскопии. Кроме того, анализ твердых и мягких лекарственных форм проводился на примере таблеток левомецетина и линимента синтамицина, активным ингредиентом которого является хлорамфеникол.

Ниже приведен анализ антибиотиков группы пенициллина с помощью Рамановской спектроскопии. В спектре комбинационного рассеяния бензилпенициллина натрия, который является представителем биосинтетической группы этих антибиотиков (рис. 2), связь C-H в тиазолидиновом кольце наблюдались при 3050 см^{-1} , связь C-N при 1292 см^{-1} , а связь C-S при 580 см^{-1} соответственно. Было установлено что, $\nu\text{ C=O}$ связь во втором кольце (β -лактамное кольцо) дает колебания низкой интенсивности при 1700 см^{-1} . Аминогруппа в положении C_6 структуры пенициллина расположена в высокочастотной области спектра при 3350 см^{-1} , а симметричные валентные колебания CNC вторичного амина находятся при 875 см^{-1} . В молекуле есть две $-\text{CH}_3$ группы, которые непосредственно связаны с тиазолидиновым кольцом. В таких случаях симметричные и асимметричные колебания метильной группы слегка уменьшаются из-за действия электронов. Их валентные колебания могут наблюдаться при 2910 см^{-1} , а слабые деформационные колебания при 1400 см^{-1} . При фокусировке на моно-замещенном бензольном кольце наблюдаются $\nu\text{ C=C}$ при 1770 см^{-1} и CH деформационные колебания сильной интенсивности при 1000 см^{-1} .

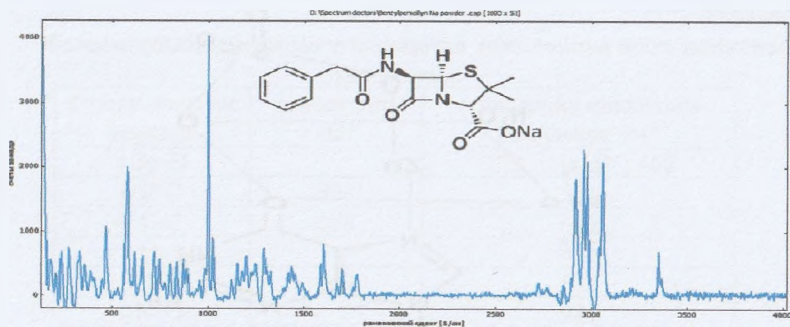


Рис.2. Рамановский спектр порошки бензилпенициллина натрия

При анализе ампициллина, пенициллина следующего поколения из полусинтетических антибиотиков группы β -лактама с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния (рис. 3) были выявлены отличия от бензилпенициллина. Из структурной формулы ампициллина следует, что он отличается от бензилпенициллина связыванием одной аминогруппы с бензильным радикалом. Соответственно, также можно отметить подходящие изменения в его спектре. В частности, ножиционные колебания более высокой интенсивности первичной аминогруппы $-NH_2$ расположены при 1600 см^{-1} . Кроме того, интенсивность полосы в диапазоне $1230\text{--}1280\text{ см}^{-1}$ усиливается из-за еще одного увеличения связи $\nu\text{ C-N}$ в молекуле.

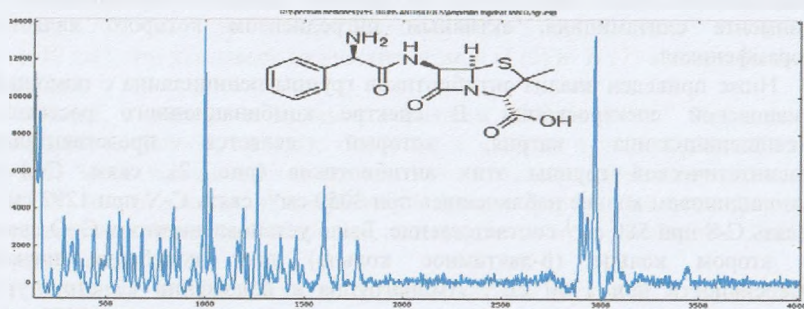


Рис.3. Рамановский спектр таблеток ампициллина тригидрата

Другой представитель этой группы, амоксициллин (рис. 4), отличается от ампициллина тем, что группа $-OH$ присоединена к бензольному кольцу. В его Рамановском спектре в отличие от бензилпенициллина и ампициллина, наблюдается гипсохромный сдвиг интенсивности в колебаниях пара-замещенного бензольного кольца, который соответствует 850 см^{-1} . А при 3380 см^{-1} имеет место слабое колебание группы $-OH$.

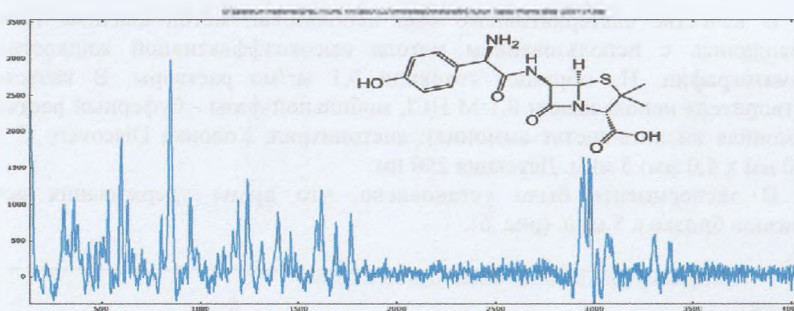


Рис.4. Рамановский спектр порошки амоксициллина

В четвертой главе диссертации, озаглавленной «Основы применения метода Рамановской спектроскопии в фармацевтическом производстве», представлены результаты изучения процесса дегидратации с использованием метода Рамановской спектроскопии на примере антибиотика левофлоксацина. Левофлоксацин является антибиотиком, в форме полугидрата. В дополнение к полугидрату существуют также три кристаллические формы ангидрата (α , β и γ). В процессе сушки эти гидраты и сольваты теряют молекулы растворителя, что, в свою очередь, приводит к образованию десольватного вещества. В процессе производства было обнаружено, что сушка левофлоксацина полугидрата может привести к образованию химически или физически нестабильного аморфного вещества.

В этой связи стандартный образец левофлоксацина полугидрата, высушенную субстанцию левофлоксацина и стандартный образец, а также таблетки офлоксацина, который является оптическим изомером левофлоксацина, анализировали УФ-спектрофотометрическим и ВЭЖХ методами в соответствии с нормативным документом (НД 42 Уз-1467-2017). Для УФ-спектрофотометрического метода готовили растворы 0,01 мг/мл в 0,1 М HCl и измеряли оптическую плотность при длине волны 294 нм.

Обнаружено, что все образцы поглощали свет при 294 нм (рис. 5).

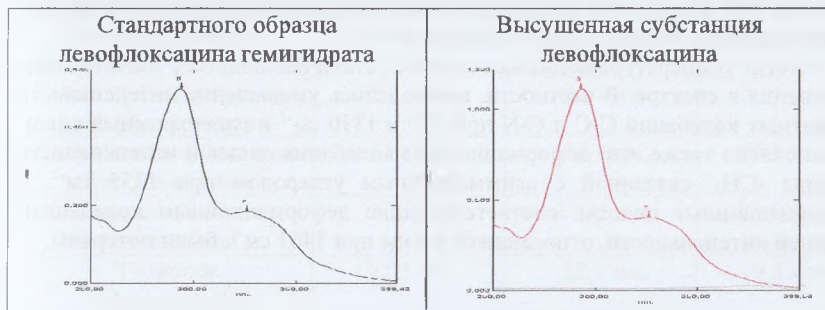


Рис.5. УФ-спектры образцов левофлоксацина

В качестве альтернативного был использован метод анализа также проводились с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Из образцов готовили 0,1 мг/мл растворы. В качестве растворителя использовали 0,1 М HCl, мобильной фазы - буферный раствор (лимонная кислота-ацетат аммония): ацетонитрил. Колонка Discovery C 18 (150 мм x 4,0 мм) 5 мкм. Детекция 290 нм.

В эксперименте было установлено, что время удерживания всех образцов близко к 5 мин. (рис. 6).

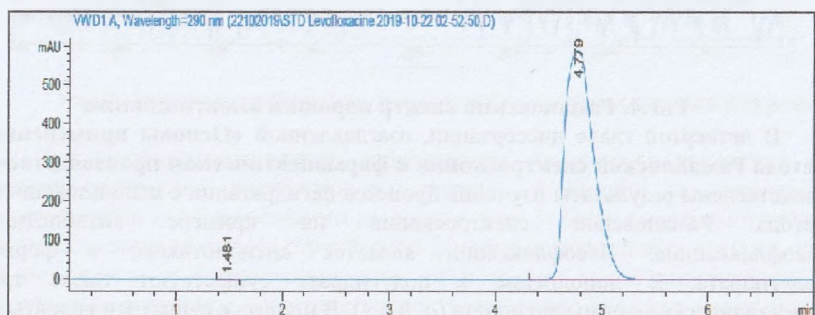
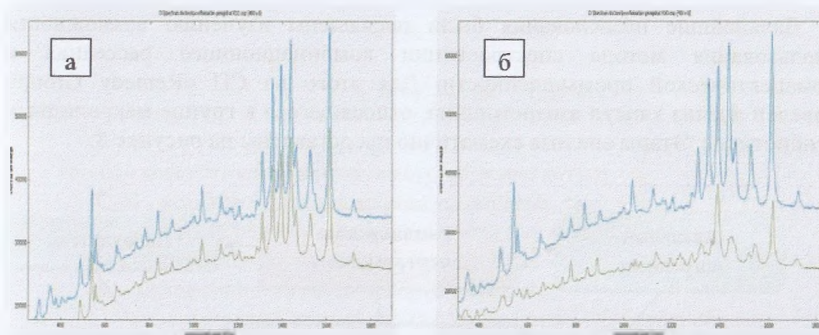


Рис.6. ВЭЖХ хроматограмма стандартного образца левофлоксацина полугидрата

Было показано, что оба метода не позволяют определять содержание воды в левофлоксацине полугидрате и его дегидратацию. Для достижения этой цели был использован метод Рамановской спектроскопии.

Известно, что сушка имеет большое значение на различных стадиях технологического процесса производства лекарственных препаратов. Для этого необходимо понять свойства вещества, образующегося при сушке, дальнейшие исследования были направлены на изучению процессов, происходящих при дегидратации левофлоксацина полугидрата. С этой целью левофлоксацин высушивали в сушильном шкафу при температуре от 60° С до 100° С (рис. 7) и определяли какие изменения происходят в спектре при повышении температуры на каждые 10° С.

Когда температура поднялась до 90° С, стали наблюдаться значительные изменения в спектре. В частности, наблюдались уменьшение интенсивности валентных колебаний С-С и С-N при 539 и 1310 см⁻¹ и гиперхромный сдвиг. Установлено также, что деформационные колебания сильной интенсивности группы -NH₂, связанной с асимметричным углеродом при 1355 см⁻¹, и комбинационные полосы, соответствующие деформационным колебаниям средней интенсивности, относящиеся к воде при 1461 см⁻¹, были потеряны.



**Рис.7. а-Рамановский спектр б-Рамановский спектр высушен-
высушенного левофлоксацина ного левофлоксацина гемигидрата
гемигидрата при температуре 60° С при температуре 90° С**

Только 15% оптически активных доступных сегодня лекарств, являются чистыми веществами, хранящимися в хиральном центре, то есть типом энантиомера. Физико-химические свойства энантиомеров близки друг к другу, их трудно различить, но их биологическая активность может быть совершенно разной. D-офлоксацин и левофлоксацин являются энантиомерами друг друга, а активность левофлоксацина по отношению к различным грамположительным и грамотрицательным патогенам вдвое превышает активность офлоксацина. В приведенной ниже таблице 2 представлены результаты изучения их антибактериальной активности путем диффузии.

Результаты таблицы показывают, что антибактериальная активность стандартного образца левофлоксацина полугидрата несколько выше, чем у высушенного левофлоксацина, в то время как у стандартного образца офлоксацина, который является его оптическим изомером, и его лекарственной формы этот показатель значительно ниже.

Таблица 2

Результаты антибактериальной активности оптических изомеров

Название препарата	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Стандартный образец левофлоксацина	27,3 мм	24,3 мм	23,6 мм
Высушенная субстанция левофлоксацина	27,1 мм	24,1 мм	23,0 мм
Стандартный образец офлоксацина	27,5 мм	23,00 мм	21,0 мм
Таблетки офлоксацина	27,3 мм	22,1 мм	19,5 мм

Дальнейшие исследования были посвящены изучению возможности использования метода спектроскопии комбинационного рассеяния в фармацевтической промышленности. Для этого на СП «Remedy Group» проведен анализ капсул азитромицина, относящегося к группе макролидных антибиотиков. Этапы анализа схематично представлены на рисунке 8.



Рис.8. Этапы контроля качества на основе возможностей метода Рамановской спектроскопии

В пятой главе, озаглавленной «Применение метода Рамановской спектроскопии в количественном анализе», приведены результаты количественного анализа инъекционного раствора амикацина сульфата методом спектроскопии комбинационного рассеяния, проверенным по параметрам правильность, точность, линейность, повторяемость.

В работе использовали стандартный раствор образца в концентрации, соответствующей количеству испытуемого образца. Содержание амикацина сульфата в образце рассчитывали по следующим формулам:

$$C_t = I_s * \frac{C_{rs}}{I_{rs}} \quad (1),$$

$$C_s \% = \frac{C_s}{C_t} * 100 \quad (2),$$

где C_s - концентрация испытуемого образца, мг/мл;

$C_s\%$ - концентрация испытуемого образца, %;

C_{rs} - концентрация стандартного образца, мг/мл;

I_s - интенсивность испытуемого образца;

I_{rs} - интенсивность стандартного образца;

C_t - теоретическая концентрация амикацина сульфата в образце.

Достоверность предлагаемого метода подтверждена на основании сравнения его с существующими методами определения, в частности, высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) и УФ-спектрофотометрией.

В процессе анализа методом ВЭЖХ из образцов готовили растворы 2 мг/мл. Растворитель - вода очищенная, мобильная фаза - ацетонитрил: вода очищенная (70:30). Колонка - «Zorbax Eclipse AAA». Детекция 195 нм. Хромограмма стандартного образца амикацина сульфата приведена на рисунке 9, количество его рассчитывалось по следующей формуле:

$$X = \frac{S_1 * m_0 * P}{S_0 * V_1} \quad (3),$$

где S_1 - площадь пика амикацина на хроматограмме испытуемого образца, mAU;

S_0 - площадь пика амикацина на хроматограмме стандартного образца, mAU;

m_0 - навеска стандартного образца амикацина сульфата, мг;

V_1 - объем препарата, использованного для разведения, мл;

P - содержание амикацина в стандартном образце, %.

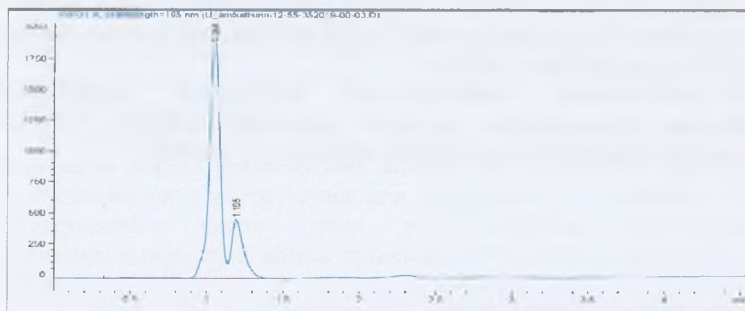


Рис.9. Хромограмма стандартного образца амикацина сульфата

УФ-спектрофотометрический метод выполнен на основе продукта взаимодействия амикацина сульфата с нингидрином в щелочной среде. Оптическую плотность раствора измеряли в области от 350 нм до 800 нм. В результате установлено, что стандартный образец и исследуемый раствор имеют идентичные поглощения при 400 ± 2 нм и 567 ± 2 нм. Содержание амикацина рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot P}{D_0 \cdot V_1} \quad (4),$$

где D_1 - оптическая плотность испытуемого образца;

D_0 - оптическая плотность стандартного образца;

a_0 - навеска стандартного образца амикацина сульфата, мг;

V_1 - объем препарата, использованного для разведения, мл;

P - содержание амикацина в стандартном образце, %.

УФ-спектры образцов показаны на рисунке 10.

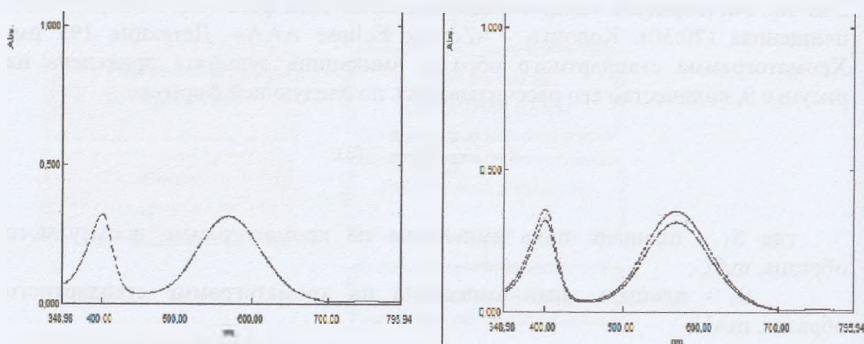


Рис.10. УФ спектры испытуемых и стандартных образцов

Анализ данных, полученных методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и ультрафиолетовой спектрофотометрии, показал надежность результатов предлагаемого метода.

Метрологические характеристики результатов количественного определения инъекционного раствора амикацина сульфата, полученных методом Рамановской спектроскопии, приведены в таблице 3.

Таблица 3

Метрологические характеристики результатов количественного анализа ($n=5$; $P=95\%$; $t(P,f)=2,78$)

X_i	\bar{X}	f	S^2	S	S_x	$\varepsilon\%$	$\bar{\varepsilon}\%$
$X_1=50,2$ $X_2=51,6$ $X_3=50,6$ $X_4=50,8$ $X_5=51,8$	51	4	0,46	0,67	0,30	3,69	1,65

Результаты показывают, что средняя относительная погрешность составляла $\pm 1,65\%$, когда критерий Стьюдента составлял 2,78.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основании анализа антибиотиков группы β -лактама, а именно пенициллинов и цефалоспоринов, проведенного с помощью Рамановской спектроскопии впервые установлено преимущество данного метода в идентификации и дифференциации препаратов этой группы. Показано, что в спектрах веществ строение которых отличается хотя бы одной обеспечивающей активность функциональной группой, метод доказывает соответствующие изменения.
2. Впервые использован метод Рамановской спектроскопии для анализа мягкой лекарственной формы синтамицина, и показано, что в каждом спектре образца были сохранены полосы комбинационного рассеяния с характерной высокой селективностью при 1105, 1345, 1595 ± 2 см⁻¹. Установлены практические возможности использования предлагаемого метода Рамановской спектроскопии для анализа и оценки качества твердых, жидких и мягких лекарственных форм.
3. Доказано, что обезвоживание левофлоксацина полугидрата приводит к некоторым стереохимическим изменениям, что вызывает определенное снижение антибактериальной активности. Данные изменения указывают на целесообразность применения метода Рамановской спектроскопии в анализе левофлоксацина полугидрата.
4. На основании исследования процесса производства капсульной лекарственной формы азитромицина впервые рекомендован эффективный метод Рамановской спектроскопии для применения в различных этапах производственного цикла, таких как первичная идентификация, формирование однородной массы, размещение в капсулах и анализ готовых продуктов.
5. Предложен метод Рамановской спектроскопии количественного определения для инъекционной лекарственной формы амикацина сульфата.

На основании изучения валидационных параметров метода продемонстрированы преимущества Рамановской спектроскопии по сравнению с традиционными фармакопейными методами анализа, а именно его высокая точность, чувствительность и рентабельность.

6. На основании заключения экспертной комиссии по физико-химическим методам исследования впервые разработанная общая фармакопейная статья «Рамановская спектроскопия» включена в первое издание Государственной Фармакопеи Республики Узбекистан (Государственная Фармакопея Республики Узбекистан, первое издание, Том 1, Ташкент 2020, 2.2.48.).

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

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE
LLC SCIENTIFIC CENTRE «MED STANDART»**

SAIDKARIMOVA NODIRA BOTIR QIZI

**IMPROVEMENT OF ANALYTICAL METHODS OF ANTIBIOTIC
GROUP MEDICINES BY USING RAMAN SPECTROSCOPY**

15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

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

Tashkent – 2021

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2019.1.PhD/Far 52.

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute and Scientific centre «Med Standart» LLC.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.pharmi.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and education portal: www.ziyounet.uz.

Scientific supervisor: **Yunuskhodjaev Akhmatkhodja Nigmanovich**
Doctor of pharmaceutical sciences, professor

Official opponents: **Komilov Khojiasror Masudovich**
Doctor of pharmaceutical sciences, professor

Khamdamov Mirzabotir Mirzakhaydarovich
Doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical science

Leading organization: «Institute of Bioorganic chemistry» named after A.S. Sadykov AS RUz

Defence will take place on «12» may 2021 at 13⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aybek str. 45, phone +99871 256-37-38, fax: +99871 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№ 19). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aybek str. 45, phone +99871 256-37-38.

Abstract of the dissertation sent out on «24» April 2021.
(mailing report № 19 on «24» April 2021)



K.S.Rizayev
Chairman of the scientific council on awarding of scientific degrees, doctor of medical sciences

Yo.S.Karieva
Scientific secretary of the scientific council on award of scientific degree doctor of pharmaceutical sciences, professor

F.F.Urmanova
Chairman of the scientific seminar under scientific council on award of scientific degrees, doctor of pharmaceutical sciences, professor

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

The aim of the research is to introduce a new, high-precision method of Raman spectroscopy into the manufacturing process and quality control system of the pharmaceutical field of the Republic of Uzbekistan for the analysis of antibiotics.

The objects of the research are medicinal substances and preparations as benzylpenicillin sodium, ampicillin, amoxicillin, cefazolin sodium, cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime, chloramphenicol, levofloxacin, azithromycin, amikacin sulfate.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time the method of Raman spectroscopy was applied to assess the quality of medicinal substances and final medicinal preparations such as tablet, capsule, liniment, suppository, injection solution of the antibiotic group in the local pharmaceutical market, the main combination scattering bands have been determined in the obtained spectra;

vibration frequencies were identified in the authenticity of ampicillin, amoxicillin, chloramphenicol tablets, benzylpenicillin sodium, cefazolin, cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime powders, azithromycin capsule;

the spectrums of combination scattering were evaluated of the injection solution of amikacin sulfate and the main and excipients of semi-solid drug forms such as syntamycin liniment and metronidazole suppositories;

the phenomenon of dehydration in the technological process was proved on the example of the substance of levofloxacin hemihydrate, which indicates a certain decrease in antibacterial activity.

The implementation of research results. Based on the scientific results obtained by improvement of analytical methods of antibiotic group medicines by using Raman spectroscopy:

«Siazit» capsule is approved for use in medicine by the State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» (ND 42 Uz - 6001 - 2020). As a result, the possibility of producing the preparation with a broad spectrum of activity was allowed by JC «Remedy Group»;

the «General Pharmacopoeial Article of the method Raman Spectroscopy» were included in the State Pharmacopoeia of the Republic of Uzbekistan (letter №. 29 / 02-2403 dated 09.24.2019 State Unitary Enterprise «State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment»). As a result, the Raman spectroscopy method has been applied to determine the quality standards of medicines belonging to the group of antibiotics available in the local pharmaceutical market.

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

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Саидкаримова Н.Б., Юнусходжаев А.Н. Раман спектроскопия усулининг фармацевтик таҳлилда қўлланилиши // Фармацевтика журнали. – Тошкент, 2016.- № 1. – 40-45 б. (15.00.00, № 2).

2. Саидкаримова Н.Б., Юнусходжаев А.Н., Убайдуллаев Қ.А. Раман спектроскопия усули билан антибиотик гуруҳига кирувчи дори препаратларининг сифатини назорат қилиш // Фармацевтика журнали. – Тошкент, 2017.- № 4. – 20-24 б. (15.00.00, № 2).

3. Саидкаримова Н.Б., Юнусходжаев А.Н. Маҳаллий дори препаратлари сифатини назорат қилишда Раман спектроскопия усулининг қўлланилиш истикболлари // Фармацевтика журнали. – Тошкент, 2018.- № 2. – 44-48 б. (15.00.00, № 2).

4. Saidkarimova N.B., Yunuskhodjaev A.N. Nondestructive determination of the ampicillin and amoxicillin tablets by Raman spectroscopy // World journal of pharmaceutical and medical research.-India.- 2019. Volume 5, Issue 11. P. 05-08. (SJIF=5,9).

5. Саидкаримова Н.Б., Юнусходжаев А.Н. Пенициллин гуруҳ антибиотикларининг Раман спектроскопия усули бўйича таҳлили // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. -2019.- № 3. - 49-53 б. (15.00.00, № 4).

6. Саидкаримова Н.Б., Юнусходжаев А.Н. D-трео хлорамфеникол ва синтамициннинг комбинацион сочилиш спектрлари //Фармацевтика журнали. – Тошкент, 2019.- № 3. – 23-27 б. (15.00.00, № 2).

7. Н.Б.Саидкаримова, А.Н.Юнусходжаев. Дегидратация жараёнини Раман спектроскопия ёрдамида ўрганиш // Фармацевтика журнали. – Тошкент, 2019.- № 4. –28-34 б. (15.00.00, № 2).

8. Н.Б.Саидкаримова, А.Н.Юнусходжаев, Қ.А.Убайдуллаев. Амикацин сульфат микдорий таҳлилини Раман спектроскопия усулида ишлаб чиқиш ва валидациялаш // Фармацевтика журнали. – Тошкент, 2020.- № 1. – 33-38 б. (15.00.00, № 2).

II бўлим (II часть; II part)

1. Н.Б. Саидкаримова, А.Н.Юнусходжаев. Цефалоспоринлар таҳлилида Раман спектроскопия усулининг қўлланилиши // «Фармацияда, таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» республика илмий-амалий анжуман материаллари (халқаро иштирокда). -Т., 2016. – 76-78 б.

2. Н.Б. Саидкаримова. Раман спектроскопия усулида левомицетин таҳлили // «Фармация: фан, таълим ва ишлаб чиқариш» республика илмий-амалий анжумани материаллари (халқаро иштирокда). -Т., 2017. –68-70 б.

3. Н.Б. Саидкаримова. Раман спектроскопия усулининг микдорий таҳлилда қўлланилиши // *Farmatsevtika sohasining bugungi holati: muammolar va istiqbollar (xalqaro olimlar ishtirokidagi respublika ilmiy-amaliy anjuman)*. -Toshkent, 2019. - 239-241 б.

4. Н.Б. Саидкаримова. Новый подход к определению подлинности хлорамфеникола в мягкой лекарственной форме // Международная научно-практическая конференция «Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика». -Южно-Казахстанской медицинской академии, Вестник. 2019. -№ 3 (87). -С. 77-79.

5. N.B. Saidkarimova. Determination of levomycetin tablet by Raman spectroscopy // *Материалы III международной научно-практической конференции «Наука и образование в современном мире: вызовы XXI века»*. - НУР-СУЛГАН, 2019. -С. 263-264.

6. Н.Б.Саидкаримова. Идентификация метронидазола в мягкой лекарственной форме методом Рамановской спектроскопии // *Материалы IV международной научно-практической конференции «Лекарства - человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств»*.- Харків: НФаУ, 2020. -С. 480-482.

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

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма № 31/21.

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

