

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ЮСУПОВА ШАҲЛОХОН БАХОДИР ҚИЗИ

ФРУКТОЗА ДИФОСФАТ АСОСИДА МЕТАБОЛИК ЖАРАЁНЛАРНИ
МУВОФИҚЛАШТИРУВЧИ ИНФУЗИОН ЭРИТМАЛАР
ТЕХНОЛОГИЯСИ

15.00.01 – дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Юсупова Шахлохон Баходир қизи

Фруктоза дифосфат асосида метаболлик жараёнларни мувофиқлаштирувчи
инфузион эритмалар технологияси.....3

Юсупова Шахлохон Баходир қизи

Технология инфузионных растворов на основе фруктозы дифосфата,
корректирующих метаболические процессы 23

Yusupova Shaxloxon Baxodir kizi

Technology of infusion solutions correcting metabolic processes based on fructose
diphosphate.....43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works46

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ЮСУПОВА ШАҲЛОХОН БАХОДИР ҚИЗИ

ФРУКТОЗА ДИФОСФАТ АСОСИДА МЕТАБОЛИК ЖАРАЁНЛАРНИ
МУВОФИҚЛАШТИРУВЧИ ИНФУЗИОН ЭРИТМАЛАР
ТЕХНОЛОГИЯСИ

15.00.01 – дори технологияси

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.4.PhD/Far66 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Хайдаров Восилжон Расулович
фармацевтика фанлари номзоди, профессор

Расмий оппонентлар:

Тўхтаев Хаким Раҳманович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Миракилова Дилфуза Ботирали қизи
фармацевтика фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

ЎзР ССВ ҳузуридаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «4» июл соат 10⁰⁰ 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 (____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2023 йил «17» июл куни тарқатилди.
(2023 йил «17» июл даги 45 рақамли реестр баённомаси).



К.С.Ризаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, т.ф.д.

Ё.С. Кариева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, ф.ф.д., профессор

Ф.Ф. Урманова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, сўнгги 20 йил ичида юрак-қон томир касалликларидан вафот этганлар сони 2 млн.дан ортиқ ўсди ва деярли 9 млн.га етди, бугунги кунда юрак касалликларидан ўлим ҳолатлари дунёдаги барча ўлимларнинг 16% ташкил қилади. Шу муносабат билан юрак-қон томир касалликларида, хусусан юрак ишемик касаллигида юзага келадиган гипоксияни даволаш учун метаболик таъсирга эга дори воситалар ассортиментини кенгайтириш, уларнинг янги комбинацияларини яратиш, клиник олди ва клиник изланишлар натижаларига асосан самарадорлигини исботлаш борасидаги тадқиқотларни амалга ошириш муҳим аҳамият касб этади.

Ҳозирги кунда жаҳонда бир дори шаклига бир нечта фаол субстанцияларни киритиб, уларни ўзаро синергизм таъсири ҳисобига терапевтик фаоллигини янада ошириш, уларни замонавий тиббиёт амалиётига татбиқ этиш бўйича кенг кўламда илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада метаболик жараёнларни мувофиқлаштирувчи инфузион эритмаларнинг комбинирланган оригинал таркибларини ишлаб чиқиш, сифатини назорат қилиш, дори воситаси сифатида қайд қилиш мақсадида меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда соғлиқни сақлаш, хусусан, фармацевтика соҳасида олиб борилаётган ислохотлар доирасида фармацевтика саноатини жадал ривожлантириш, аҳолини юқори самарадорликка эга ва безарар дори воситалари билан таъминлаш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясининг иккинчи иловаси, 85-бандида «Фармацевтика саноати маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баробар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80% га етказиш...»¹ каби долзарб вазифалар белгиланган. Бу борада Ўзбекистонда оригинал мураккаб таркибли дори воситаларини яратиш, уларни сифат меъёрларини халқаро талабларга мувофиқ белгилаш, терапевтик самарадорлиги ва турғунлигини таъминлаш, маҳаллий корхоналарнинг ишлаб чиқариш жараёнига татбиқ этиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб бориш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон «2022-2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2019 йил 30 декабрдаги ПҚ-4554-сон «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Инфузион эритмаларни таркибларини танлаш, турғунлигин таъминлаш ва ишлаб чиқаришни йўлга қуйиш бўйича республикамиз олимларидан С.И.Махкамов, М.У.Усуббаев, Х.К.Джалилов, А.Н.Юнусходжаев, Х.М.Юнусова, К.С.Махмуджонова каби ўзбек олимларининг илмий тадқиқотлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунё микёсида эса, турли гуруҳларга оид инфузион эритмаларни технологиясини ишлаб чиқиш, стандартлаш ишларини амалга ошириш, фармакокинетик тадқиқотларни олиб боришда А.Е.Булатов, А.Ю.Буланов, Г.В.Мородецкий, Е.М.Шулутко, Л.И.Митькина, З.С. Шпрах, Е.Л.Ковалева, Е.В.Моисеева, В. В.Мороз, Л.В.Герасимов, А.А.Исакова, В.П.Георгиевского, Ф.А.Конева, И.В.Сакаева, К.А.Биченова, Р.А.Лавренчук, Е.И.Саканян каби олимларнинг илмий изланишларини эътироф этиш мумкин.

Мазкур диссертация иши илк бор юрак қон томир касалликларида, инсултида, шунингдек, организмнинг кучли толиқиши ва фосфор етишмовчилигида қўлланиладиган «Фосфаргинин сукцинат» ва «Динотрил» инфузион эритмаларининг таркибини танлаш, сифат меъёрларини белгилаш, турғунлигини аниқлаш ва тиббиёт амалиётида қўллашга тавсия этиш юзасидан олиб борилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

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

Тадқиқотнинг мақсади метаболик жараёнларни мувофиқлаштирувчи «Фосфаргинин сукцинат» ва «Динотрил» инфузион эритмаларининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш, турғунлигини таъминлаш, сифатини баҳолаш ва маҳаллий фармацевтик ишлаб чиқариш амалиётига татбиқ этишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Ўзбекистон Республикаси Давлат Реестри таҳлили натижаларига асосан фруктоза-1,6-дифосфат ва L-аргинин гидрохлорид сакловчи дори воситаларни ишлаб чиқиш ва маҳаллий фармацевтика корхоналарига жорий қилиш долзарблигини илмий асослаш;

фруктоза-1,6-дифосфат асосидаги «Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг таркибини математик моделлаштириш усули ёрдамида аниқлаш;

метаболик жараёнларни мувофиқлаштирувчи «Динотрил» инфузион эритмасининг оптимал таркибини математик моделлаштириш усули ёрдамида ишлаб чиқиш;

«Фосфаргинин сукцинат» ва «Динотрил» дори воситаларини тўлиқ бўлмаган технологик циклда ишлаб чиқариш технологиясини яратиш ва ишлаб чиқаришда синовдан ўтказиш;

таклиф этилаётган инфузион эритмаларнинг сифат кўрсаткичларини амалдаги меъёрий ҳужжатлар талабларига мослигини ўрганиш;

инфузион эритмалар таркибидаги фаол субстанциялар (фруктоза-1,6-дифосфат, L-аргинин гидрохлорид, қахрабо кислотаси, этилметилгидроксипиридин сукцинат) миқдорини аниқлаш;

«Фосфаргинин сукцинат» ва «Динотрил» дори воситаларини сақлаш шароитларини аниқлаш ва яроқлилиқ муддатини белгилаш;

таклиф этилаётган инфузион эритмаларни тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат олиш ва ишлаб чиқаришга жорий қилиш мақсадида меъёрий ҳужжатлар мажмуасини тайёрлаш ҳамда ЎзР ССВ хузуридаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУКга тақдим этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида фруктоза-1,6-дифосфат, L-аргинин гидрохлорид, қахрабо кислотаси ва этилметилгидроксипиридин сукцинат ҳамда улар асосида олинган комбинирланган инфузион эритмалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети «Фосфаргинин сукцинат» ва «Динотрил» инфузион эритмаларининг таркибини танлаш, ишлаб чиқариш технологик параметрларини белгилаш, сифатини баҳолаш, сақланиш муддати ҳамда ўзига хос таъсири ва ўткир заҳарлилигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни олиб боришда замонавий математик моделлаштириш, технологик, титриметрик, физик-кимёвий (спектрофотометрия), фармакологик усуллардан ҳамда статистик, шунингдек, олинган маълумотларни қайта ишлаш усуллари (Excel, ANOVA, GraphPad Prism) фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор лотин квадрати 3х3 математик моделлаштириш усули ёрдамида «Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг таркиби аниқланган;

такрорланмайдиган икки омили математик моделлаштириш усулида «Динотрил» оригинал инфузион эритмасининг оптимал таркиби ишлаб чиқилган;

фруктоза-1,6-дифосфат сақлаган инфузион эритмаларнинг сифат меъёрлари аниқланган;

«Фосфаргинин сукцинат» ва «Динотрил» инфузион эритмалари таркибидаги фаол моддалар миқдорининг меъёрлари аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

инфузион эритмаларни яратилган технологиялар бўйича корхона шароитида тўлиқ бўлмаган циклда ишлаб чиқариш имкони мавжудлиги исботланган;

«Фосфаргинин сукцинат» ва «Динотрил» инфузион эритмаларининг метаболик жараёнларни юқори даражада мувофиқлаштириши бўйича ўзига хос хоссалари исботланган;

«Фосфаргинин сукцинат» ва «Динотрил» инфузион эритмаларининг яроқлилик муддати аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Олинган натижаларининг ишончилилик даражаси замонавий математик моделлаштириш усуллари, физик-кимёвий, статистик ва клиникагача бўлган фармакологик текширувлардан фойдаланилганлиги, шунингдек, уларни саноат шароитида муваффақиятли синовдан ўтказилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти илк марта метаболик жараёнларни мувофиқлаштирувчи оригинал таркибли «Фосфаргинин сукцинат» ва «Динотрил» инфузион эритмаларининг илмий асосланган таркиби ва технологияси ишлаб чиқилганлиги, шунингдек, ҳар икки дори воситаси учун сифат меъёрлари белгиланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «Temur Med Farm» МЧЖ билан ҳамкорликда «Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг меъёрий ҳужжатлари ишлаб чиқилганлиги ва ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланиб, метаболик жараёнларни мувофиқлаштирувчи дори воситалари ассортиментини маҳаллий корхоналарда ишлаб чиқарилишининг кенгайишига хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Фруктоза дифосфат асосида метаболик жараёнларни мувофиқлаштирувчи инфузион эритмалар технологиясини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмаси учун корхона фармакопоя мақоласи ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз-22796287-3784-2019) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома, № DV/M 02910/12/19). Ушбу меъёрий ҳужжатнинг тасдиқланиши метаболик жараёнларни мувофиқлаштирувчи инфузион эритмалар ассортиментини кенгайтириш имконини берган;

«Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмаси учун саноат регламенти «Temur Med Farm» МЧЖ билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (ПР 42 Уз 03873/22796287-3117-2021). Мазкур ҳужжатнинг тасдиқланиши натижасида метаболик жараёнларни мувофиқлаштирувчи дори препарати учун меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқилиши ва рўйхатга олиниши таъминланган;

«Динотрил» инфузион эритмасининг клиник синовларини ўтказиш учун Этика қўмитаси томонидан рухсат берилган (Этика қўмитасининг 2019 йил 8 августдаги 7/38-1198-сонли хатлари). Натижада, инсон организмидаги метаболик жараёнларни мувофиқлаштириш йўли билан самарали ва хавфсиз даволаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертаци иши бўйича 12 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестацияси комиссияси томонидан фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, шу жумладан 3 та республикада ва 1 та ҳорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертациянинг таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил қилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Фармацевтика саноати, инфузион дори воситалари, метаболик жараёнларни мувофиқлаштирувчи дори воситалар**» деб номланувчи биринчи бобида, фармацевтик ишлаб чиқаришнинг бугунги кундаги ҳолати, метаболик жараёнлар ва уларни мувофиқлаштиришда ишлатиладиган дори воситалари, инъекцион ва инфузион эритмалар, уларнинг тавсифи ва технологияси, инфузион эритмалар турғунлигини таъминлашнинг илмий-амалий асослари ҳар томонлама батафсил ёритилган.

Диссертациянинг «**Илмий-тадқиқот объектлари ва қадоқловчи воситалар**» деб номланган иккинчи бобида, тадқиқот объектларининг маркетинг таҳлили, «Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг таркибий қисмлари, «Динотрил» инфузион эритмасининг таркибий қисмлари, «Фосфаргинин сукцинат» ва «Динотрил» инфузия учун эритма дори воситаларини ишлаб чиқариш учун ишлатиладиган тара маҳсулотлари ва уларнинг сифат меъёрлари келтирилган.

«Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритма дори воситаси таъсир этувчи моддалар сифатида фруктоза-1,6-дифосфат, L-аргинин гидрохлориди ва қаҳрабо кислотасини сақлайди.

«Динотрил» инфузия учун эритма дори воситаси таъсир этувчи моддалар сифатида D-фруктоза-1,6-дифосфат кислотаси ва 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин сукцинат ва сақлайди.

Диссертациянинг «**Фруктоза дифосфат асосида инфузион эритмаларни ишлаб чиқариш технологияси**» деб номланган учинчи боби, «Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг таркибини танлаш, «Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасини ишлаб чиқариш технологияси ва моддий-техник баланси, «Динотрил» инфузион эритмасининг таркибини танлаш,

«Динотрил» инфузион эритмасининг технологияси ва моддий–техник баланси бўйича олиб борилган тажрибаларга бағишланган.

«Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг оптимал таркибини танлашда дастлаб, ҳосил қилинадиган эритманинг осмолярлигига муҳим аҳамият қаратилди ва тажрибаларда ўрганилди (1-жадвал).

1-жадвал

«Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмаси таркибига кирувчи дори ва ёрдамчи моддаларнинг миқдори

т/р	Дори ва ёрдамчи моддалар номи	Модданинг моляр массаси, г/моль	Осмолярлиги, мОсм/л	Таркибга кирувчи моддалар миқдори, г					
				1	2	3	4	5	6
1.	D-Фруктозо-1,6-дифосфат тринатрий тузи	550,18	90,880	5,0	-	5,0	-	5,0	-
2.	D-фруктозо-1,6-дифосфор кислотаси	340,12	110,260	-	3,75	-	3,75	-	3,75
3.	L-аргинин моногидрохлорид	210,70	99,670	2,1	-	2,1	-	2,1	-
4.	L-аргинин глутамат	321,33	124,480	-	4,00	-	4,00	-	4,00
5.	Кахрабо кислотаси	118,09	16,940	0,2	0,20	0,2	0,20	0,2	0,20
6.	Глюкоза моногидрат 5% эритмаси	180,16	277,530	100 мл гача	-	-	100 мл гача	-	-
7.	Натрий хлорид 0,9% изотоник эритмаси	58,44	308,010	-	100 мл гача	-	-	100 мл гача	-
8.	Инъекция учун сув	18,01	-	-	-	100 мл гача	-	-	100 мл гача
9.	Натрий метабисульфит	190,11	1,052	-	-	0,01	-	-	0,01
10.	Натрий гидросульфит	104,06	1,922	-	0,01	-	-	0,01	-
11.	Аскорбин кислотаси	176,13	5,680	0,1	-	-	0,10	-	-
12.	Таркибларни назарий осмотик концентрацияси, мОсм/л		$\sum C_{mO_{cm}}$, меъёри > 285-310	490,7	561,6	208,5	534,9	517,4	252,7
13.	Модел аралашма эритмаларнинг рН кўрсаткичи		Меъёри 3,5-4,0	4,50	5,00	3,50	3,00	5,00	4,50

«Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг модел аралашмаларининг назарий осмотик концентрацияларини ҳисоблаш натижалари (1-жадвал) шуни кўрсатдики, эритувчи сифатида глюкоза моногидрат 5% ва натрий хлорид 0,9% изотоник эритмаларидан фойдаланилганида инфузион эритмалар гиперосмоляр концентрацияни ҳосил қилди (1, 2, 4, 5-таркиблар), шунингдек эритувчи сифатида инъекция учун сувдан фойдаланилганда гипоосмоляр эритма ҳосил бўлиши аниқланди (3 ва 6-таркиблар).

«Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг таркиби ва технологиясини оптималлаштириш мақсадида тажрибаларни математик режалаштириш усулининг 3x3 лотин квадратида фойдаланилди, бу ерда ҳар бир ўрганилган омил такрорий кузатувларсиз уч ўзгариш даражасида ўрганилган. Лотин квадрати 3x3 - бу уч хил каноник шаклдан иборат квадрат жадвал бўлиб, бу ерда квадратларнинг умумий сони 3 га тенг.

Инфузион эритмаларнинг оптимал таркиби ва оптимал технологиясини ишлаб чиқиш жараёнида ушбу ўзгарувчан омиллар: эритувчи тури (А омил), стабилизатор тури (В омил), қадокланадиган идиш материалынинг тури (С омил) асосида тажрибалар ўтказилди. (2-жадвал).

2-жадвал

«Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмаси сифатига таъсир қилувчи ўзгарувчан омилларнинг хусусиятлари

Дараж а-лар	Омиллар		
	Эритувчининг тури (А)	Стабилизатор тури (В)	Қадок идишнинг материали (С)
1	Инъекция учун сув	Натрия гидросульфит	НС-1 маркали шишадан тайёрланган флакон (I тур)
2	Натрий хлориднинг изотоник эритмаси 0,9%	Натрий метабиосульфит	НС-2 маркали шишадан тайёрланган флакон (II тур)
3	Декстроza моногидрат-нинг 5% эритмаси	Аскорбин кислотаси	Полимердан тайёрланган флакон (III тур)

Ушбу омилларнинг аҳамиятини текшириш учун режалаштириш матрицасида назарда тутилган шароитларда экспериментал режага мувофиқ 9 та тажриба ўтказилди.

Оптималлаштириш мезонлари сифатида ушбу омиллар: инфузион эритманинг рН қиймати, Y_1 ; фаол модда Д-фруктоза-1,6-дифосфатнинг миқдори, (мг/мл), Y_2 ; инфузион эритманинг антигипоксик таъсири, фоизда (%), Y_3 қийматлари танлаб олинди. «Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг таркиби ва технологиясини оптималлаштириш бўйича режалаштириш матрицаси ва тадқиқотлар натижалари 3-жадвалда келтирилган.

**«Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмаси технологиясини
оптималлаштириш бўйича тажрибаларни режалаштириш матрицаси ва
тадқиқот натижалари**

Тажри- ба рака- ми	Омиллар			Оптималлаштириш мезонлари			D
	A	B	C	Эритманинг pH , Y ₁	D-фруктоза-1,6- дифосфат миқдори (мг/мл), Y ₂	Антиги- поксик таъсири (эффект,%), Y ₃	
1	a ₁	b ₁	c ₁	4,8	35,16	20,4	0,67
2	a ₁	b ₂	c ₂	3,8	40,25	23,6	0,85
3	a ₁	b ₃	c ₃	5,3	33,53	12,4	0,80
4	a ₂	b ₁	c ₂	4,6	33,01	19,5	0,63
5	a ₂	b ₂	c ₁	4,0	32,7	18,5	0,75
6	a ₂	b ₃	c ₃	5,2	30,35	16,4	0,37
7	a ₃	b ₁	c ₃	3,5	37,20	20,3	0,55
8	a ₃	b ₂	c ₂	3,7	34,80	19,0	0,82
9	a ₃	b ₃	c ₁	4,3	30,25	18,4	0,78

Экспериментал маълумотларга дисперсия таҳлили ўтказилди. Олинган дисперсия қийматларини (4-жадвал) Фишер мезонининг жадвал қиймати билан солиштирганда, "Фосфаргинин сукцинат" инфузион эритмасининг pH қийматига А ва Б омиллари ва Д-фруктоза-1,6-дифосфатнинг миқдорий таркибига (мг/мл) сезиларли таъсир кўрсатиши аниқланди ва антигипоксик таъсирга А, Б ва С барча учта омил таъсир қилиши аниқланди.

Ўрганилган учта омилнинг танланган оптималлаштириш мезонларига таъсирини аниқлашда А ва Б омилларининг сезиларли ўзаро таъсирининг комбинацияси муҳим эканлиги аниқ бўлди.

«Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг таркиби ва технологиясини оптималлаштириш учун ҳар хил ўлчов қийматларига эга учта мезон ўрганилди. Инфузион эритмани тайёрлаш жараёнига барча жавобларнинг таъсир даражасини аниқлаш учун ушбу ўлчов қийматларини битта умумий кўрсаткичга умумлаштириш лози деб топилди ва иккита умумий мақсадга мувофиқлик функцияларни, индивидуал хусусиятларнинг мақсадга мувофиқлигининг геометрик ўртача қиймати сифатида аниқланади (D):

$$D = \sqrt[n]{d_1 d_2 d_3 \dots d_n} \quad (1)$$

4-жадвал

«Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасини оптималлаштирилган дисперсион таҳлили натижалари

Оптималлаштирилган мезонлари	Дисперсия манбаи	Квадратлар суммаси	Эркинлик даражалар сони	Ўртача квадрат	F _{тажрба}	F _{жадвал}
Инфузион эритманинг рН кўрсаткичи	Омил А	52,32	2	28,661	0,008	19,2
	Омил В	80,79	2	40,395	0,006	19,2
	Омил С	375,77	2	187,885	0,028	19,2
	Қолдиқ	13285,22	2	6642,609	-	-
	Умумий миқдори	13799,10	8	-	-	-
D-фруктоза-1,6-дифосфат миқдори (мг/мл)	Омил А	29,97	2	14,989	40,31	19,2
	Омил В	33,45	2	16,725	44,98	19,2
	Омил С	18,98	2	9,489	25,52	19,2
	Қолдиқ	0,744	2	0,372	-	-
	Умумий миқдори	83,14	8	-	-	-
Инфузион эритманинг антигипоксик таъсири (эффekt, %)	Омил А	1,84	2	0,92	0,42	19,2
	Омил В	40,34	2	20,17	9,35	19,2
	Омил С	28,81	2	14,40	6,68	19,2
	Қолдиқ	4,31	2	2,155	-	-
	Умумий миқдори	75,30	8	-	-	-

Тажрибаларда келтирилган турлий табиий ўлчов бирлигига эга қийматларни Харрингтоннинг мойиллик функцияси шкаласи ёрдамида ўлчов бирлиги бўлмаган қийматларига тенглаштирилди.

Мойиллик шкаласини қўриш учун мақсадга мувофиқлик қийматларни нолдан биргача бўлган интервалда миқдорий баҳолаш усулидан фойдаланилди, «Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг маълум сифат даражасини акс эттирувчи оралиқ - мақсадга мувофиқлик қийматлари нуқталарига тўғри келади (5-жадвал).

5-жадвал

Мойиллик функцияси шкаласи бўйича стандарт баҳолар

Имтиёзларнинг эмпирик тизими (мойиллиги)	Имтиёзларнинг рақамли тизими (психологик омиллар тизими)
Жуда яхши	1,00-0,80
Яхши	0,80-0,63
Қониқарли	0,63-0,37
Ёмон	0,37-0,20
Жуда ёмон	0,20-0,00

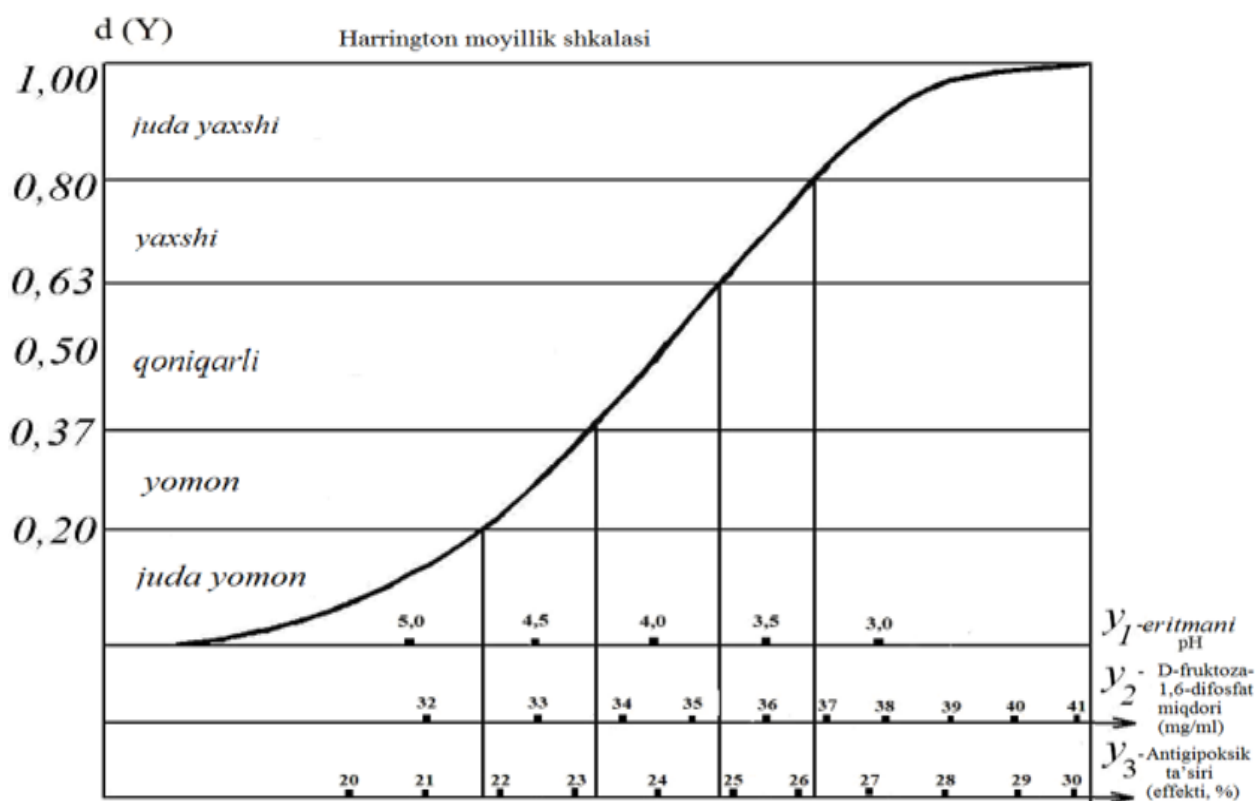
Мойиллик шкаласининг қийматлари 0 дан 1 гача бўлган интервалга эга ва d билан белгиланади (Фр.тилидан “desirable” - керак). Бунда “ i ” - оптималлаштириш хусусий қиймати, ўлчовсиз мойиллик шкаласига ўтказилганида “ d_i ” деб белгиланди ва бунда хусусий мойиллик функцияси: i - жорий омил рақами ($i=1,2,3,\dots$), n – хусусий омиллар сони.

“ $d_i=0$ ” қиймати i -чи оптималлаштириш параметрининг мутлақо номақбул даражасига тўғри келади. “ $d_i=1$ ” қиймати i -параметрнинг энг яхши қиймати ҳисобланади.

Харрингтоннинг мойиллик шкаласига мос келадиган мойиллик функцияси қуйидаги кўринишга эга (бир томонлама чеклаш учун):

$$d = \exp(-\exp(-y')) \quad (2)$$

Мойиллик шкаласини қўриш учун жавоб қийматларининг y_1 , y_2 , y_3 тегишли қисман мойиллик мезонлари d_1 , d_2 , d_3 га нисбати белгиланди, бунда энг ёмон рН кўрсаткичи 5,2 ($d=0$), D-фруктоза-1,6-дифосфат миқдори 30,35 мг/мл ва инфузион эритманинг антигипоксик таъсири 16,4% эффектга тўғри келиши аниқланди. Энг яхши кўрсаткич қуйидаги жавоб қийматларига тўғри келди: $y_1=3,8$, $y_2=40,25$ мг/мл, $y_3=23,6\%$ самарага мос равишда оралиқ жавоблар танланди. Мойиллик функциясининг шкаласи 1-расмда келтирилган.



Расм 1. Мойиллик функциясининг шкаласи

Ушбу мойиллик функциясининг шкаласи ёрдамида y_1 , y_2 , y_3 жавоб қийматлари, хусусий мойиллик d_1 , d_2 , d_3 омилларга айлантирилди ва умумлаштирилган мойиллик функциясининг натижалари (D) аниқланди. 3-жадвалда келтирилган натижалардан маълумки, «Фосфаргинин сукцинат»

инфузион эритмасининг сифат кўрсаткичларига танлаб олинган ёрдамчи моддалар тури ва миқдори аниқ таъсир кўрсатади: эритувчи тури (А), стабилизатор тури (В), шунингдек қадоқланадиган идиш материали (С). Масалан, $F_{0,05} = 4.8$, $F_{\text{тажриба}} < F_{\text{жадвал}}$ шароитда танлаб олинган модель бир чизиқли бўлиб, ўрганилган асосий омилларнинг аҳамияти катта эканлигини кўриш мумкин.

Тажрибаларни математик режалаштириш матрицаси бўйича 9 та тажриба ўтказилди, танланган ёрдамчи моддаларнинг аҳамияти оптималлаштириш мезонларига мувофиқ аниқланди ва қуйидаги тартибда жойлаштирилди: эритувчининг тури – $a_1 > a_2 > a_3$; стабилизатор тури – $b_2 > b_3 > b_1$; қадоқланадиган идиш материали – $c_1 \geq c_2 > c_3$. Бунда мойиллик функциянинг хусусий кўрсаткичлари $d(x)$ 0 дан 1 ўзгаради ва $d_i \approx 0$.

Дисперсион таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, оптималлаштириш мезони учун олинган қиймат D-фруктоза-1,6-дифосфат (мг/мл) – $F_{\text{тажриба}} > F_{\text{жадвал}}$, шунинг учун ушбу кўрсаткич инфузион эритманинг стерилизация қилиш ва сақлаш вақтида барқарорликка сезиларли таъсир кўрсатади деган хулосага қилинди.

Бунда рН қиймати ва антигипоксик таъсири сифатида оптималлаштириш мезонлар қиймати $F_{\text{тажр.}} < F_{\text{жадвал}}$ га тенг бўлди ва бир чизиқли модел орқали таҳлил қилишда турғунлик ва асосий самарадорликни аҳамиятини ҳам текшириш мумкин. Ушбу кўрсаткичлар «Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг таркиби ва технологиясини олдиндан тасдиқлаб берди.

Олиб борилган изланишлар натижасида «Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг мақсадга мувофиқ технологик жараёнини танлаб олиш учун қуйидаги ёрдамчи моддалар танлаб олинди: инъекция учун сув (эритувчи – a_1); натрий метабисульфит (стабилизатор – b_2); НС-2 маркали шишадан тайёрланган флакон (II тур), (қадоқланадиган идиш материали – c_2).

Тажрибаларни математик режалаштириш усули бўйича тадқиқот натижаларига кўра «Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг қуйидаги таркиби (100 мл учун таркиб) ишлаб чиқилди:

Фармакологик фаол моддалар:

D-фруктоза-1,6-дифосфат тринатрийли тузи тригидрати - 5,00 г

(D-фруктоза-1,6-дифосфат кислотасига эквивалент - 3,75 г)

(Ишлаб чиқарувчининг спецификацияси)

L-Аргинин гидрохлорид - 2,10 г

(Евр.Ф., Бр.Ф., АҚШ Ф.)

Қаҳрабо кислотаси - 0,20 г

(Евр.Ф., Бр.Ф., АҚШ Ф.)

Ёрдамчи моддалар:

Натрий метабисульфит - 0,01 г

(Евр.Ф., Бр.Ф., АҚШ Ф.)

Инъекция учун сув - 100 мл гача

(ФМ 42 УЗ-0512-2017)

«Динотрил» инфузион эритмасини таркибини оптималлаштириш учун такрорланмайдиган икки омилли тажрибадан фойдаланилди. Бунда бир марталик такрорланмайдиган тажрибада А ва В омиллар учун ҳар бир комбинация учун фақат битта ўлчам қиймати – инфузион эритманинг рН кўрсаткичи мавжуд бўлади. Такрорланмайдиган икки омиллик тажрибалар учун математик модель қуйидаги тенгама билан ифодаланади:

$$Y_{ij} = \mu + A_i + B_j + E_{ij}$$

Бу ерда μ - умумий ўртача натижа;

A_i – А омилнинг эффекти;

B_j – В омилнинг эффекти;

E_{ij} - тасодифий хато.

«Динотрил» инфузион эритмасининг таркибини ишлаб чиқишда эритманинг барқарорлигини тўлиқ таъминловчи оптимал рН кўрсаткичига стабилизатор тури (А омил) ва қадоқланадиган идиш материали (В омил)нинг таъсири ўрганилди. Тажрибалар матричасини тузиш учун стабилизатор сифатида қуйидагилар ишлатилди: a_1 - натрий гидросульфит, a_2 - натрий метабисульфит; a_3 - аскорбин кислотаси; қадоқлаш идишнинг материали: b_1 - НС-1 маркали шишадан тайёрланган флакон (I тур), b_2 - НС-2 маркали шишадан тайёрланган флакон (II тур); b_3 - полимердан тайёрланган флакон (III тур). «Динотрил» инфузион эритмасининг таркиби ва технологиясини оптималлаштириш бўйича режалаштириш матричаси ва тадқиқотлар натижалари 6-жадвалда келтирилган.

6-жадвал

«Динотрил» модел инфузион эритмаларнинг рН кўрсаткичларини аниқлаш натижалари

А омил	В омил			Қийматлар йиғиндиси
	b_1	b_2	b_3	
a_1	4,9	4,5	4,3	13,7
a_2	4,2	3,7	3,0	10,9
a_3	2,7	2,5	2,7	7,9
Қийматлар йиғиндиси	11,8	10,7	10,0	32,5

Дисперсион таҳлил натижалари (7-жадвал) асосида шундай хулосага келиш мумкинки: Фишер мезонининг жадвал қиймати билан солиштирганда ($f_A = f_B = 2$, $f_{\text{қолдик}}=4$), А омил учун $F_{0,05} = 6,9$, $F_{\text{тажриба}} > F_{\text{жадвал}}$ ташкил этди. Демак, «Динотрил» инфузион эритманинг рН кўрсаткичига стабилизатор тури (А

омил) нинг сезиларли даражада ва қадокланадиган идиш материали (В омил)нинг нисбатан кам таъсири кўрсатиши аниқланди .

7-жадвал

Тажрибаларнинг дисперсион таҳлил натижалари

Ўзгарувчанлик манбаи	Квадратлар йиғиндиси	Эркинлик даражалари сони	Ўртача квадрат	F _{тажриба}	F _{жадвал}
А омил	5,61	2	2.8	28,72	6,9
В омил	0,55	2	0,275	2,82	6,9
Хато	0,39	4	0,0975	-	-
Жами	6,55	8	-	-	-

«Динотрил» инфузион эритма таркибини ишлаб чиқишда эритманинг барқарорлигини тўлиқ таъминловчи оптимал рН кўрсаткичига сезиларли таъсир кўрсатадиган омил - стабилизатор тури (А омил) учун афзаллик қатори тузилди: $a_2 > a_3 > a_1$.

Тажрибалар натижасида «Динотрил» инфузион эритмасининг таркиби ва технологияси ишлаб чиқилди:

«Динотрил» инфузион эритмасининг 100 мл учун таркиби:

Фармакологик фаол моддалар:

D-фруктоза-1,6-дифосфат тринатрийли тузи тригидрати - 5,00 г

(D-фруктоза-1,6-дифосфат кислотасига

эквивалент - 3,75 г)

(Ишлаб чиқарувчининг спецификацияси)

Этилметилгидроксипиридин сукцинат - 0,50 г

(Евр.Ф., Бр.Ф., Ф.США)

Ёрдамчи моддалар:

Натрий метабисульфит - 0,01 г

(Евр.Ф., Бр.Ф., Ф.США)

Инъекция учун сув - 100 мл гача

(ФС 42 Уз-0512-2017)

«Динотрил» инфузион эритмаси 100 мл дан НС-2 шишасига (II тур) қадокланган ҳолда «Temur Med Farm» МЧЖ фармацевтика корхонасида тайёрланди.

Таклиф этилаётган инфузион эритмаларнинг блок схемаси ва ишлаб чиқариш схемаси 2- ва 3- расмларда келтирилган.

Диссертациянинг «**Фруктоза дифосфат асосида инфузион**

эритмаларнинг сифатини баҳолаш, турғунлигини таъминлаш ва сақланиш муддатларини белгилаш» деб номланган тўртинчи бобида, унда «Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг сифатини баҳолаш бўйича таҳлил усуллари ва меёрлари, «Динотрил» инфузион эритмасининг сифатини баҳолаш бўйича таҳлил усуллари ва меёрлари, шунингдек, «Фосфаргинин сукцинат» ва «Динотрил» инфузион эритмаларини турғунлигини таъминлаш борасидаги тадқиқотлар ва уларнинг натижалари келтирилган.

Тайёр дори воситаларининг танланган таркиби, яъни таркиб учун танланган ёрдамчи моддалар тури ва миқдори, шунингдек, ишлаб чиқилган технологиянинг мақсадга мувофиқлиги, унинг сифат кўрсаткичларини амалдаги меъёрий ҳужжатларда келтирилган талабларга мувофиқ эканлиги билан белгиланади.

Шундай экан, таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган «Фосфаргинин сукцинат» ва «Динотрил» инфузион эритмаларининг сифат ва миқдор кўрсаткичлари амалдаги мавжуд бўлган меъёрий ҳужжатларда (тегишли фармакопеялар ва фармакопея мақолалари) келтирилган талаблар асосида ўрганилди.

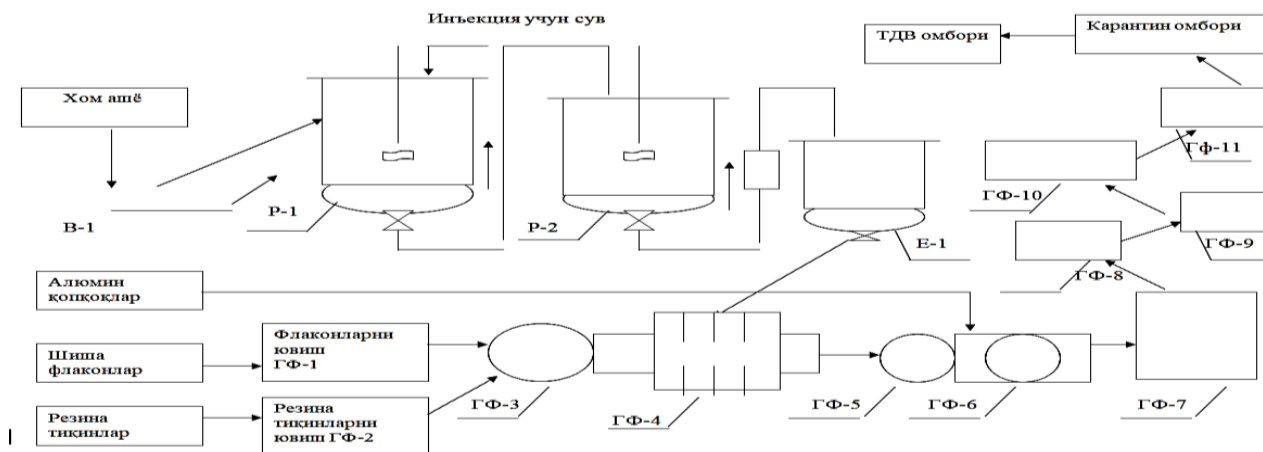
Таклиф қилинаётган ҳар икки инфузион эритма ҳам, таърифи, чинлиги, тиниқлилик, ранги, рН кўрсаткичи, тўлдириш ҳажми, механик заррачалар, ёт моддалар, олтингургут диоксиди қолдиқлари, стериллик, пирогенлик, бактериал эндотоксинлар ва аномал токсиклик каб кўрсаткичлари бўйича қўйилган барча талабларга тўлиқ жавоб бериши аниқланди.

Турғунликни табиий усулда аниқлаш тадқиқотлари лаборатория хонасида $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ ҳароратда тайёр дори воситасини шкаф ва стеллажларда реал вақт давомида сақлаган ҳолда олиб борилди. Намуналар ҳар 6 ой давомида юқорида қайд этилган сифат кўрсаткичлар текшириб борилди. Олинган натижаларда таърифи, чинлик, тиниқлик, ранглилик, олтингургут диоксиди қолдиғи, механик заррачалар, стериллик, заҳарлилик, бактериал эндотоксинлар кўрсаткичлари белгиланган меёрларда эканлиги намоён бўлди.

«Тезлаштирилган эскиртириш» усули билан текшириш 60°C ҳароратда И-42-2-82 сонли йўриқнома асосида олиб борилди. Тадқиқотда ҳар 11,5 суткада намуналар олинди ва бу вақт йўриқномага мувофиқ нормал шароитда сақлаш орқали текшириш усулининг 6 ой сақлаш вақтига тўғри келади. Текширишнинг умумий давомийлиги 46 суткадан иборат. Олинган натижаларнинг барчаси ижобий.



Расм 2. Инфузион эритмалар ишлаб чиқаришнинг технологик жараёнлар блок-схемаси



Расм 3. Ишлаб чиқариш жараёнининг ускуналар схемаси

ХУЛОСАЛАР

1. Ўзбекистон Республикаси Давлат Реестри таҳлиliga асосан метаболлик жараёнларни мувофиқлаштирувчи фруктоза дифосфат ва L-аргинин гидрохлорид сакловчи дори воситалар хорижий давлатлардан келтирилиши аникланиб, ушбу фаол субстанцияларни саклаган оригинал таркибли инфузион эритмалар технологиясини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига жорий қилиш масаласининг долзарблилиги белгиланди.

2. «Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг таркиблари 3x3 лотин квадрати усули ёрдамида илмий асосланиб, бунда консервант сифатида натрий метабисульфитни 0,01% миқдорда қўлланилиши, эритувчи сифатида эса инъекция учун сувдан фойдаланиш мақсадга мувофиқлиги белгиланди. Ушбу таркиб асосида инфузион эритмани олиш технологияси «Temur Med Farm» МЧЖда муваффақиятли синовдан ўтказилди ва ишлаб чиқариш амалиётига татбиқ этилди.

3. Фруктоза дифосфат ва этилметилгидроксипиридин сукцинат саклаган «Динотрил» инфузион эритманинг таркиби математик моделлаштиришнинг такрорланмайдиган икки омили усулида белгиланиб, мўътадил технологияси таклиф этилди.

4. «Фосфаргинин сукцинат» ва «Динотрил» инфузион эритмаларининг сифат ва миқдор кўрсаткичлари амалдаги меъёрий ҳужжатлар асосида инфузион эритмаларига қўйилган умумий ва хусусий талабларга мос келиши исботланди.

5. «Фосфаргинин сукцинат» ва «Динотрил» инфузион эритмаларининг турғунлиги табиий сақланиш ва «тезлаштирилган» эскириш усулларида ўрганилиб, яроқлилик муддати 2 йил деб белгиланди.

6. «Фосфаргинин сукцинат» дори воситаси учун корхона фармакопея мақоласи ЎзР ССВ ҳузуридаги «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан тасдиқланди ва тиббиёт амалиётида фойдаланишга ҳамда ишлаб чиқаришга рухсат этилди. Ушбу дори воситаси учун МЧЖ «Temur Med Farm» корхонасида серияли ишлаб чиқаришнинг амалий масалалари хал қилинди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ЮСУПОВА ШАХЛОХОН БАХОДИР КИЗИ

**ТЕХНОЛОГИЯ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ НА ОСНОВЕ
ФРУКТОЗЫ ДИФОСФАТА, КОРРЕКТИРУЮЩИХ
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ**

15.00.01 – технология лекарств

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

Ташкент – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2022.4.PhD/Far66.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный руководитель:

Хайдаров Восилжон Расулович
кандидат фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Тухтаев Хаким Рахманович
доктор фармацевтических наук, профессор

Миракилова Дилфуза Ботирали кизи
доктор фармацевтических наук

Ведущая организация:

ГУП “Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники” при МЗ РУз

Защита диссертации состоится «4» июня 2023 года в 10⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38. Факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz

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

Автореферат диссертации разослан «17» июн 2023 года.
(Реестр протокола рассылки № 45 от «17» июн 2023 г.)



К.С.Ризаев

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

Ё.С.Кариева

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, д.ф.н., профессор

Урмат

Ф.Ф.Урманова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, д.ф.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 20 лет число случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний возросло более чем на 2 млн. и достигло почти 9 млн., а также отмечено, что на сегодняшний день на долю болезней сердца приходится 16% всех случаев смерти в мире. В связи с этим важно расширение ассортимента лекарственных средств метаболического действия, предназначенных для лечения гипоксии, возникающей при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности при ишемической болезни сердца, создание новых комбинаций данных лекарственных средств, проведение доклинических и клинических исследований, доказывающих их эффективность.

В настоящее время в мире проводится широкий спектр научных исследований по введению нескольких активных субстанций в одну лекарственную форму, дальнейшему повышению их терапевтической активности за счет эффекта синергизма и применению их в современной медицинской практике. В связи с этим особое внимание уделяется разработке оригинальных комбинированных составов растворов для инфузий, корректирующих метаболические процессы, контролю качества, разработке нормативных документов для регистрации в качестве лекарственного средства.

В рамках проводимых в нашей республике реформ в области здравоохранения, в частности в фармацевтике достигаются определенные результаты в части дальнейшего развития фармацевтической промышленности и обеспечения населения высокоэффективными и безопасными лекарственными средствами. В пункте 85 Приложения 2 стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы указаны такие неотложные задачи, как «увеличение объема производства продукции фармацевтической промышленности в три раза и доведение уровня обеспечения внутреннего рынка отечественными лекарственными средствами до 80 процентов». В связи с этим важное значение имеют научные исследования по созданию в Узбекистане оригинальных лекарственных средств сложного состава, установлению соответствия норм качества препаратов международным требованиям, обеспечению терапевтической эффективности и стабильности, внедрению их в производственный процесс отечественных предприятий.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан № УП-55 от 21 января 2022 г. «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах», Постановлением Президента Республики Узбекистан № ПП-4310 от 6 мая 2019 г. «О мерах по дальнейшему развитию медицинского и фармацевтического образования и науки», № ПП- 4554 от 30 декабря 2019 г. «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан», а также другими нормативно-правовыми актами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В области подбора состава инфузионных растворов, обеспечения их стабильности и налаживания производства важное значение имеют научные исследования таких отечественных ученых как С.И.Махкамов, М.У.Усуббаев, Х.К.Джалилов, А.Н.Юнусходжаев, Х.М.Юнусова, К.С.Махмуджонова.

Значимые научные исследования по разработке технологии инфузионных растворов различных групп, проведению стандартизации и фармакокинетических исследований принадлежат ряду ученых мира, таким как А.Е. Булатов, А.Ю. Буланов, Г.В. Морозецкий, Е.М. Шулутко, Л.И.Митькина, З.С. Шпрах, Е.Л. Ковалева, Е.В. Моисеева, В.В. Мороз, Л.В.Герасимов, А.А. Исакова, В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева, И.В. Сакаева, К.А. Биченова, Р.А. Лавренчук, Е.И. Саканян.

Настоящая диссертационная работа является первым научным исследованием, выполненным в области подбора состава, установлении норм качества, определении стабильности и рекомендаций для применения в медицинской практике инфузионных растворов «Фосфаргинина сукцинат» и «Динотрил», применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях, инсульте, а также при тяжелом истощении и дефиците фосфора.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института на тему «Разработка и применение в медицинской практике оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений».

Цель исследования. Разработка состава и технологии инфузионных растворов «Фосфаргинина сукцинат» и «Динотрил», корректирующих метаболические процессы, обеспечение их стабильности, оценка качества и внедрение в отечественное фармацевтическое производство.

Задачи исследования:

по результатам анализа Государственного Реестра Республики Узбекистан научно обосновать актуальность разработки препаратов, содержащих фруктозо-1,6-дифосфат и L-аргинина гидрохлорид, а также внедрения их на отечественных фармацевтических предприятиях;

определить состав инфузионного раствора «Фосфаргинина сукцинат», содержащего фруктозо-1,6-дифосфат, методом математического моделирования;

разработать оптимальный состав инфузионного раствора «Динотрил», корректирующего метаболические процессы, с использованием метода математического моделирования;

разработать и апробировать в промышленных условиях технологии производства препаратов «Фосфаргинина сукцинат» и «Динотрил» в форме неполного цикла технологического процесса;

изучить соответствие показателей качества предлагаемых инфузионных растворов требованиям действующих нормативных документов;

определить количество активных субстанций (фруктоза-1,6-дифосфат, L-аргинина гидрохлорид, янтарная кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат) в инфузионных растворах;

определить условия хранения и установить сроки годности лекарственных средств «Фосфаргинина сукцинат» и «Динотрил»;

на предлагаемые инфузионные растворы подготовить нормативные документы и представить их в ДУК «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз с целью получения разрешения на применение в медицинской практике и внедрение в производство.

Объектом исследования выбраны фруктоза-1,6-дифосфат, L-аргинина гидрохлорид, янтарная кислота и этилметилгидроксипиридина сукцинат, а также комбинированные инфузионные растворы на их основе.

Предметом исследования является подбор состава инфузионных растворов «Фосфаргинина сукцинат» и «Динотрил», установление технологических параметров производства, оценка их качества, определение срока годности, а также специфического действия и острой токсичности.

Методы исследования. В исследованиях использовались современные методы математического моделирования, технологические, титриметрические, физико-химические (спектрофотометрия), фармакологические методы, а также методы статистики и обработки данных (Excel, ANOVA, GraphPad Prism).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые подобран состав инфузионного раствора «Фосфаргинина сукцинат» методом латинского квадрата 3х3 математического планирования эксперимента;

методом двухфакторного математического моделирования без повторных измерений разработан оптимальный состав оригинального инфузионного раствора «Динотрил»;

установлены нормы качества инфузионных растворов, содержащих фруктозо-1,6-дифосфат;

установлены нормы количественного содержания действующих веществ в инфузионных растворах «Фосфаргинина сукцинат» и «Динотрил».

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказана возможность производства инфузионных растворов по разработанным технологиям в условиях предприятия в форме неполного цикла технологического процесса;

доказана специфическая активность инфузионных растворов «Фосфаргина сукцинат» и «Динотрил», проявляющаяся в виде выраженной коррекции метаболических процессов;

определены сроки годности инфузионных растворов «Фосфаргина сукцинат» и «Динотрил».

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных результатов определяется применением современных методов математического моделирования, физико-химических, статистических и доклинических фармакологических исследований, а также их успешной апробацией в промышленных условиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что впервые разработан научно обоснованный состав и технология оригинальных инфузионных растворов «Фосфаргина сукцинат» и «Динотрил», корректирующих метаболические процессы, а также для обоих препаратов установлены нормы качества.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке совместно с ООО «Temur Med Farm» нормативных документов на инфузионный раствор «Фосфаргина сукцинат» и утверждении их ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз, что способствует расширению ассортимента корректирующих метаболические процессы лекарственных средств, производимых на отечественных предприятиях.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов, полученных при разработке технологии инфузионных растворов на основе фруктозы дифосфата, корректирующих метаболические процессы:

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз утверждена фармакопейная статья предприятия на раствор для инфузий «Фосфаргина сукцинат» (ФСП 42 Уз-22796287-3784-2019) и получено разрешение на использование в медицине (удостоверение № DV/M 02910/12/19). Утверждение данного документа позволило расширить ассортимент инфузионных растворов, корректирующих метаболические процессы;

совместно с ООО «Temur Med Farm» разработан и утвержден промышленный регламент на инфузионный раствор «Фосфаргина сукцинат» (ПР 42 Уз 03873/22796287-3117-2021). В результате утверждения данного документа обеспечена разработка в установленном порядке и регистрация нормативных документов на препарат, корректирующий метаболические процессы;

клинические испытания инфузионного раствора «Динотрил» одобрены Этическим комитетом (письмо Комитета по этике № 7/38-1198 от 8 августа 2019 г.). В результате появилась возможность эффективного и безопасного

лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы путем корригирования метаболических процессов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждались на 3 международных и 4 республиканских научных-практических конференциях.

Публикация результатов исследований. Всего по теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4 статьи 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 статьи опубликованы в республиканских журналах и 1 статья в зарубежном журнале.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка литературы и приложений. Объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность темы, описывается цель и задачи, объекты и предметы исследования, показано соответствие приоритетным направлениям развития науки и техники в республике, описывается степень изученности проблемы, научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, приводятся сведения о внедрении результатов исследования, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, названной **«Фармацевтическая промышленность, инфузионные лекарственные средства, лекарственные средства, корректирующие метаболические процессы»**, всесторонне освещено современное состояние фармацевтического производства, метаболические процессы и применяемые при их коррекции лекарственные средства, инъекционные и инфузионные растворы, их описание и технология, научно-практические основы обеспечения стабильности инфузионных растворов.

Во второй главе диссертации, названной **«Объекты научного исследования и упаковочные материалы»**, приведен маркетинговый анализ объектов исследования, компоненты инфузионного раствора «Фосфогинина сукцинат», компоненты инфузионного раствора «Динотрил», упаковочные материалы, используемые для производства инфузионных растворов «Фосфогинина сукцинат» и «Динотрила», и стандарты их качества.

«Фосфогинина сукцинат» раствор для инфузий содержит в качестве действующих веществ фруктозо-1,6-дифосфат, L-аргинина гидрохлорид и янтарную кислоту.

«Динотрил» раствор для инфузий содержит в качестве действующих веществ фруктозо-1,6-дифосфат и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат.

Третья глава диссертации, названная **«Технология производства**

инфузионных растворов на основе фруктозодифосфата», посвящена проведенным экспериментам по подбору состава инфузионного раствора «Фосфоргина сукцинат», технологии производства и расчету материально-технического баланса инфузионного раствора «Фосфоргина сукцинат», подбору состава инфузионного раствора «Динотрил», технологии и расчету материально-технического баланса инфузионного раствора «Динотрил».

При выборе оптимального состава инфузионного раствора «Фосфоргина сукцинат» в первую очередь имело значение осмолярность инфузионного раствора, которая изучалась в экспериментах (табл. 1).

Таблица 1

Количество лекарственных и вспомогательных веществ, входящих в состав инфузионного раствора «Фосфоргина сукцинат»

№	Название лекарственных и вспомогательных веществ	Молярная масса вещества, г/моль	Осмолярность, мОсм/л	Количество веществ, входящих в состав, г					
				1	2	3	4	5	6
1.	Тринатриевая соль D-фруктозо-1,6-дифосфата	550,18	90,880	5,0	-	5,0	-	5,0	-
2.	D-фруктоза-1,6-дифосфорная кислота	340,12	110,260	-	3,75	-	3,75	-	3,75
3.	L-аргинина моногидрохлорид	210,70	99,670	2,1	-	2,1	-	2,1	-
4.	L-аргинин глутамат	321,33	124,480	-	4,00	-	4,00	-	4,00
5.	Янтарная кислота	118,09	16,940	0,2	0,20	0,2	0,20	0,2	0,20
6.	Глюкозы моногидрат 5% раствор	180,16	277,530	до 100 мл	-	-	до 100 мл	-	-
7.	Натрия хлорид 0,9% изотонический раствор	58,44	308,010	-	до 100 мл	-	-	до 100 мл	-
8.	Вода для инъекций	18,01	-	-	-	до 100 мл	-	-	до 100 мл
9.	Метабисульфит натрия	190,11	1,052	-	-	0,01	-	-	0,01
10.	Гидросульфит натрия	104,06	1,922	-	0,01	-	-	0,01	-
11.	Аскорбиновая кислота	176,13	5,680	0,1	-	-	0,10	-	-
12.	Теоретическая осмотическая концентрация ингредиентов, мОсм/л		$\sum C_{\text{мОсм, норм.}} > 285-310$	490,7	561,6	208,5	534,9	517,4	252,7

13.	рН показатель модельных смесей растворов		Норм. 3,5-4,0	4,50	5,00	3,50	3,00	5,00	4,50
-----	--	--	------------------	------	------	------	------	------	------

Результаты расчета теоретических осмотических концентраций модельных смесей инфузионного раствора «Фосфаргина сукцинат» (табл. 1) показали, что при использовании в качестве растворителей 5% моногидрата глюкозы и 0,9% изотонического раствора натрия хлорида инфузионные растворы создавали гиперосмолярную концентрацию (1, 2, 4, 5 составы), а при использовании в качестве растворителя воды для инъекций обнаружено образование гипоосмолярного раствора (составы 3 и 6).

С целью оптимизации состава и технологии инфузионного раствора «Фосфаргина сукцинат» использовали латинский квадрат математического планирования эксперимента 3х3, где каждый изучаемый фактор изучали на трех уровнях варьирования без повторных наблюдений. Латинский квадрат 3х3 представляет собой квадратную таблицу трех различных канонических форм, где общее количество квадратов равно 3.

В процессе разработки оптимального состава и оптимальной технологии инфузионных растворов проводились эксперименты, основанные на таких переменных факторах, как тип растворителя (фактор А), тип стабилизатора (фактор В), тип тароупаковочного материала (фактор С) (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика переменных факторов, влияющих на качество инфузионного раствора «Фосфаргина сукцинат»

Степени	Факторы		
	Тип растворителя (А)	Тип стабилизатора (В)	Материал упаковочной тары (С)
1	Вода для инъекций	Гидросульфит натрия	Флакон, изготовленный из стекла марки НС-1 (I тип)
2	Изотонический раствор натрия хлорида 0,9%	Метабисульфит натрия	Флакон, изготовленный из стекла марки НС-2 (II тип)
3	5% раствор моногидрата декстрозы	Аскорбиновая кислота	Флакон, изготовленный из полимера (III тип)

Для проверки значимости этих факторов было проведено 9 экспериментов согласно плану эксперимента в условиях, предусмотренных матрицей планирования.

В качестве критериев оптимизации использованы значения следующих факторов: значение рН инфузионного раствора, Y_1 ; количество активного вещества D-фруктозо-1,6-дифосфат, (мг/мл), Y_2 ; антигипоксическое действие

инфузионного раствора в процентах (%), Y_3 . Матрица планирования и результаты исследований по оптимизации состава и технологии инфузионного раствора «Фосфоргина сукцинат» представлены в таблице 3.

Таблица 3

Матрица планирования эксперимента и результаты исследований по оптимизации технологии инфузионного раствора «Фосфоргина сукцинат»

Номер эксперимента	Факторы			Критерии оптимизации			D
	A	B	C	pH раствора, Y_1	Количество D-фруктозо-1,6-дифосфата (мг/мл), Y_2	Антиоксидантный эффект (эффект), Y_3	
1	a_1	b_1	c_1	4,8	35,16	20,4	0,67
2	a_1	b_2	c_2	3,8	40,25	23,6	0,85
3	a_1	b_3	c_3	5,3	33,53	12,4	0,80
4	a_2	b_1	c_2	4,6	33,01	19,5	0,63
5	a_2	b_2	c_1	4,0	32,7	18,5	0,75
6	a_2	b_3	c_3	5,2	30,35	16,4	0,37
7	a_3	b_1	c_3	3,5	37,20	20,3	0,55
8	a_3	b_2	c_2	3,7	34,80	19,0	0,82
9	a_3	b_3	c_1	4,3	30,25	18,4	0,78

Дисперсионный анализ был выполнен на экспериментальных данных. Сравнением полученных значений дисперсии (табл. 4) с табличным значением критерия Фишера, было установлено, что факторы A и B, а также количественное содержание D-фруктозо-1,6-дифосфата (мг/мл) существенно влияют на значение pH инфузионного раствора «Фосфоргина сукцинат», причем установлено, что все три фактора A, B и C влияют на антигипоксический эффект.

Выяснилось, что сочетание значимого взаимодействия факторов A и B имеет важное значение при определении влияния трех изучаемых факторов на выбранные критерии оптимизации.

С целью оптимизации состава и технологии инфузионного раствора «Фосфоргина сукцинат» были изучены три критерия с различными значениями измерения. Для определения степени влияния всех реакций на процесс приготовления инфузионного раствора было сочтено целесообразным суммировать значения этих измерений в один общий показатель, а две общие функции пригодности определялись как среднее геометрическое значение соответствия индивидуальных характеристик (D):

$$D = \sqrt[n]{d_1 d_2 d_3 \dots d_n} \quad (1)$$

Таблица 4

Результаты оптимизированного дисперсионного анализа инфузионного раствора «Фосфоргина сукцинат»

Критерии оптимизации	Источник дисперсии	Сумма квадратов	Количество степеней свободы	Средний квадрат	F _{опыт.}	F _{табл.}
Значение pH инфузионного раствора	Фактор А	52,32	2	28,661	0,008	19,2
	Фактор В	80,79	2	40,395	0,006	19,2
	Фактор С	375,77	2	187,885	0,028	19,2
	Остаток	13285,22	2	6642,609	-	-
	Общее количество	13799,10	8	-	-	-
Количество D-фруктозо-1,6-дифосфата (мг/мл)	Фактор А	29,97	2	14,989	40,31	19,2
	Фактор В	33,45	2	16,725	44,98	19,2
	Фактор С	18,98	2	9,489	25,52	19,2
	Остаток	0,744	2	0,372	-	-
	Общее количество	83,14	8	-	-	-
Антигипоксическое действие инфузионного раствора (эффект, %)	Фактор А	1,84	2	0,92	0,42	19,2
	Фактор В	40,34	2	20,17	9,35	19,2
	Фактор С	28,81	2	14,40	6,68	19,2
	Остаток	4,31	2	2,155	-	-
	Общее количество	75,30	8	-	-	-

Величины с разными натуральными единицами измерения, представленные в экспериментах, приравнивались к величинам без единиц измерения с использованием шкалы функции желательности Харрингтона.

Для создания шкалы желательности использован метод количественной оценки показателей пригодности в интервале от нуля до единицы, соответствующих баллам промежуточных – значений пригодности, отражающих определенный уровень качества инфузионного раствора «Фосфоргина сукцинат». (табл. 5).

Значения шкалы желательности находятся в диапазоне от 0 до 1 и обозначаются буквой d («желательная», с французского “desirable”). При этом "i"-собственное значение оптимизации при переводе в безмерную шкалу желательности обозначается как "d_i" и функции личностной желательности: i – текущий номер фактора (i=1,2,3,...), n – количество собственных факторов.

Значение «d_i=0» соответствует совершенно неприемлемому уровню i-го параметра оптимизации. Значение "d_i=1" является лучшим значением i-параметра.

Функция желательности, соответствующая шкале желательности Харрингтона, имеет следующий вид (для одностороннего ограничения):

$$d = \exp(-\exp(-y')) \quad (2)$$

Стандартные баллы по шкалам функции желательности

Эмпирическая система предпочтений (желательности)	Числовая система предпочтений (система психологических факторов)
Очень хорошо	1,00-0,80
Хорошо	0,80-0,63
Удовлетворительно	0,63-0,37
Плохо	0,37-0,20
Очень плохо	0,20-0,00

Для создания шкалы желательности определяли отношение значений откликов y_1 , y_2 , y_3 к соответствующим частичным критериям желательности d_1 , d_2 , d_3 , где наихудший показатель рН равен 5,2 ($d=0$), количество D-фруктозо-1,6-дифосфат – 30,35 мг/мл и антигипоксический эффект инфузионного раствора соответствует 16,4% эффекта. Наилучшие показатели соответствовали следующим значениям ответа: $y_1=3,8$, $y_2=40,25$ мг/мл, $y_3=23,6\%$, и промежуточные ответы были выбраны в соответствии с эффективностью. Шкала функции желательности показана на рис. 1.

С помощью шкалы этой функции желательности значения отклика y_1 , y_2 , y_3 , специфической желательности d_1 , d_2 , d_3 были преобразованы в факторы и определены результаты обобщенной функции желательности (D). Из результатов, представленных в таблице 3, видно, что на показатели качества инфузионного раствора «Фосфаргина сукцинат» отчетливо влияет вид и количество выбранных вспомогательных веществ: вид растворителя (A), вид стабилизатора (B), а также материал упаковочной тары (S). Например, при условии $F_{0,05} = 4,8$, $F_{\text{опыт.}} < F_{\text{табл.}}$ выбранная в таблице модель является однолинейной, и видно, что основные изучаемые факторы имеют большое значение.

По матрице математического планирования экспериментов было проведено 9 экспериментов, определялась значимость выбранных вспомогательных веществ по критериям оптимизации и располагалась в следующем порядке: тип растворителя - $a_1 > a_2 > a_3$; тип стабилизатора – $b_2 > b_3 > b_1$; материал упаковочной тары – $c_1 \geq c_2 > c_3$. При этом собственные значения функции желательности $d(x)$ изменяются от 0 до 1 и $d_i \approx 0$.

Результаты дисперсионного анализа показали, что полученное значение критерия оптимизации D-фруктозо-1,6-дифосфата (мг/мл) – $F_{\text{опыт.}} > F_{\text{табл.}}$, поэтому был сделан вывод, что данный показатель оказывает существенное влияние на стабильность инфузионного раствора при стерилизации и хранении.

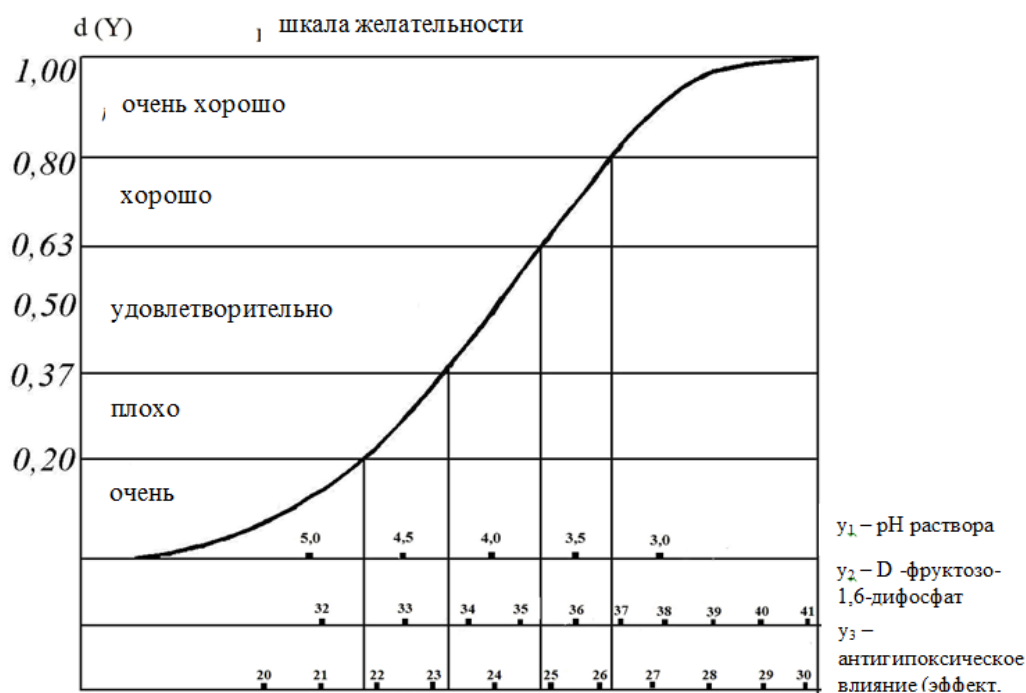


Рис. 1. Шкала функции желательности

При этом значение величины рН и критерий оптимизации как антигипоксический эффект были равны $F_{\text{опыт.}} < F_{\text{табл.}}$, а значимость стагнации и базовой эффективности также можно проверить в анализе с помощью линейной модели. Эти показатели предварительно утвердили состав и технологию инфузионного раствора «Фосфаргина суццинат».

В результате проведенных исследований для выбора соответствующего технологического процесса инфузионного раствора «Фосфаргина суццинат» были отобраны следующие вспомогательные вещества: вода для инъекций (растворитель - a_1); метабисульфит натрия (стабилизатор - b_2); флакон из стекла марки НС-2 (тип II), (материал упаковочной тары - c_2).

По результатам исследований методом математического планирования эксперимента разработан следующий состав инфузионного раствора «Фосфоргина суццинат» (содержание на 100 мл):

Фармакологически активные вещества:

Тригидрат тринатриевой соли D-фруктозо-1,6-дифосфата - 5,00 г
(эквивалент D-фруктозо-1,6-дифосфорной кислоты - 3,75 г)
(Спецификация производителя)

L-аргина гидрохлорид - 2,10 г
(Евр.Ф., Бр.Ф., Ф. США)

Янтарная кислота - 0,20 г
(Евр.Ф., Бр.Ф., Ф. США)

Вспомогательные вещества:

Метабисульфит натрия - 0,01 г
(Евр.Ф., Бр.Ф., Ф. США)

Вода для инъекций
(ФС 42 Уз-0512-2017)

- до 100 мл

Для оптимизации состава инфузионного раствора «Динотрил» использовали неповторяющийся двухфакторный эксперимент. В этом случае имеется только одно значение измерения для каждой комбинации факторов А и В в одноразовом неповторяющемся эксперименте - значение рН инфузионного раствора. Математическая модель для неповторяющихся двухфакторных экспериментов представлена следующим уравнением:

$$Y_{ij} = \mu + A_i + B_j + E_{ij},$$

где μ - общий средний результат;

A_i – эффект фактора А;

B_j – эффект фактора В;

E_{ij} - случайная ошибка.

При разработке состава инфузионного раствора «Динотрил» изучалось влияние вида стабилизатора (фактор А) и материала упаковки (фактор В) на оптимальный показатель рН, полностью обеспечивающий стабильность раствора. В качестве стабилизаторов для создания матрицы опытов использовали: a_1 - гидросульфит натрия, a_2 - метабисульфит натрия; a_3 - аскорбиновая кислота; материал тарной тары: b_1 - флакон стеклянный марки НС-1 (I тип), b_2 - флакон стеклянный марки НС-2 (II тип); b_3 - флакон из полимера (III тип). Матрица планирования и результаты исследований по оптимизации состава и технологии инфузионного раствора «Динотрил» представлены в табл. 6.

Таблица 6

Результаты определения показателей рН модельных инфузионных растворов «Динотрила»

Фактор А	Фактор В			Сумма значений
	b_1	b_2	b_3	
a_1	4,9	4,5	4,3	13,7
a_2	4,2	3,7	3,0	10,9
a_3	2,7	2,5	2,7	7,9
Сумма значений	11,8	10,7	10,0	32,5

На основании результатов дисперсионного анализа (табл. 7) можно сделать вывод, что: по сравнению с табличным значением критерия Фишера ($f_A = f_B = 2$, $f_{остаток}=4$), $F_{0,05} = 6,9$ для фактора А составил $F_{опыт} > F_{таблица}$. Таким образом, установлено, что тип стабилизатора (фактор А) и материал тары (фактор В) оказывают существенное влияние на показатель рН инфузионного раствора «Динотрила».

Таблица 7

Результаты дисперсионного анализа экспериментов

Источник изменчивости	Сумма квадратов	Количество степеней свободы	Средний квадрат	F _{опыт}	F _{таблица}
фактор А	5,61	2	2,8	28,72	6,9
фактор В	0,55	2	0,275	2,82	6,9
Ошибка	0,39	4	0,0975	-	-
Итого	6,55	8	-	-	-

При разработке состава инфузионного раствора «Динотрила» фактором, оказывающим существенное влияние на оптимальный показатель рН, полностью обеспечивающий стабильность раствора, является ряд предпочтения по типу стабилизатора (фактор А): $a_2 > a_3 > a_1$.

В результате экспериментов разработан состав и технология инфузионного раствора «Динотрил»:

Состав инфузионного раствора «Динотрила» на 100 мл:

Фармакологически активные вещества:

Тригидрат тринатриевой соли D-фруктозо-1,6-дифосфата - 5,00 г
(эквивалент D-фруктозо-1,6-дифосфорной кислоты - 3,75 г)
(Спецификация производителя)

Этилметилгидроксипиридина сукцинат - 0,50 г
(Евр.Ф., Бр.Ф., Ф.США)

Вспомогательные вещества:

Метабисульфит натрия - 0,01 г
(Евр.Ф., Бр.Ф., Ф.США)

Вода для инъекций - до 100 мл
(ФС 42 Уз-0512-2017)

Инфузионный раствор «Динотрил» разлит во флаконы НС-2 (II тип) по 100 мл и изготовлен на фармацевтическом предприятии ООО «Temur Med Farm».

Блок схема и производственная схема разработанных инфузионных растворов представлена на рис. 2 и 3.

В четвертой главе диссертации «Оценка качества инфузионных растворов на основе фруктозодифосфата, обеспечение стабильности и определение сроков хранения» приведены аналитические методы и критерии оценки качества инфузионного раствора «Фосфоргина сукцинат», аналитические методы и критерии оценки качества инфузионного раствора «Динотрил», а также представлены исследования стабильности инфузионных растворов «Фосфоргина сукцинат» и «Динотрил» и их результаты.

Выбранный состав готовых лекарственных средств, то есть вид и количество выбранных в состав вспомогательных веществ, а также целесообразность разработанной технологии определяется соответствием ее показателей качества требованиям, изложенным в действующих нормативных документах. Ввиду этого, качественные и количественные показатели состава и технологии разработанных инфузионных растворов «Фосфаргина суццинат» и «Динотрил» изучались на основании требований, указанных в действующих нормативных документах (соответствующих фармакопеях и фармакопейных статьях).

Оба предложенных инфузионных раствора полностью отвечают всем требованиям по определению, подлинности, прозрачности, цвету, показателю рН, объему заполнения, содержанию механических частиц, посторонних примесей, остатков диоксида серы, стерильности, пирогенности, бактериальным эндотоксинам и аномальной токсичности.

Исследования стабильности естественным способом проводились в лабораторном помещении при температуре $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ с хранением готового препарата в режиме реального времени в шкафах и стеллажах. Образцы проверялись на указанные выше показатели качества каждые 6 месяцев. Полученные результаты показали, что параметры определения подлинности, прозрачности, цвета, остатка диоксида серы, механических частиц, стерильности, токсичности, бактериальных эндотоксинов находились в пределах установленных норм.

Испытание методом «ускоренного старения» проводили при температуре 60°C на основании инструкции № И-42-2-82. В ходе исследования пробы отбирали каждые 11,5 суток, что соответствовало 6-месячному сроку годности испытуемого метода при нормальном хранении согласно методическим рекомендациям. Общая продолжительность проверки составляет 46 дней. Все полученные результаты положительные.

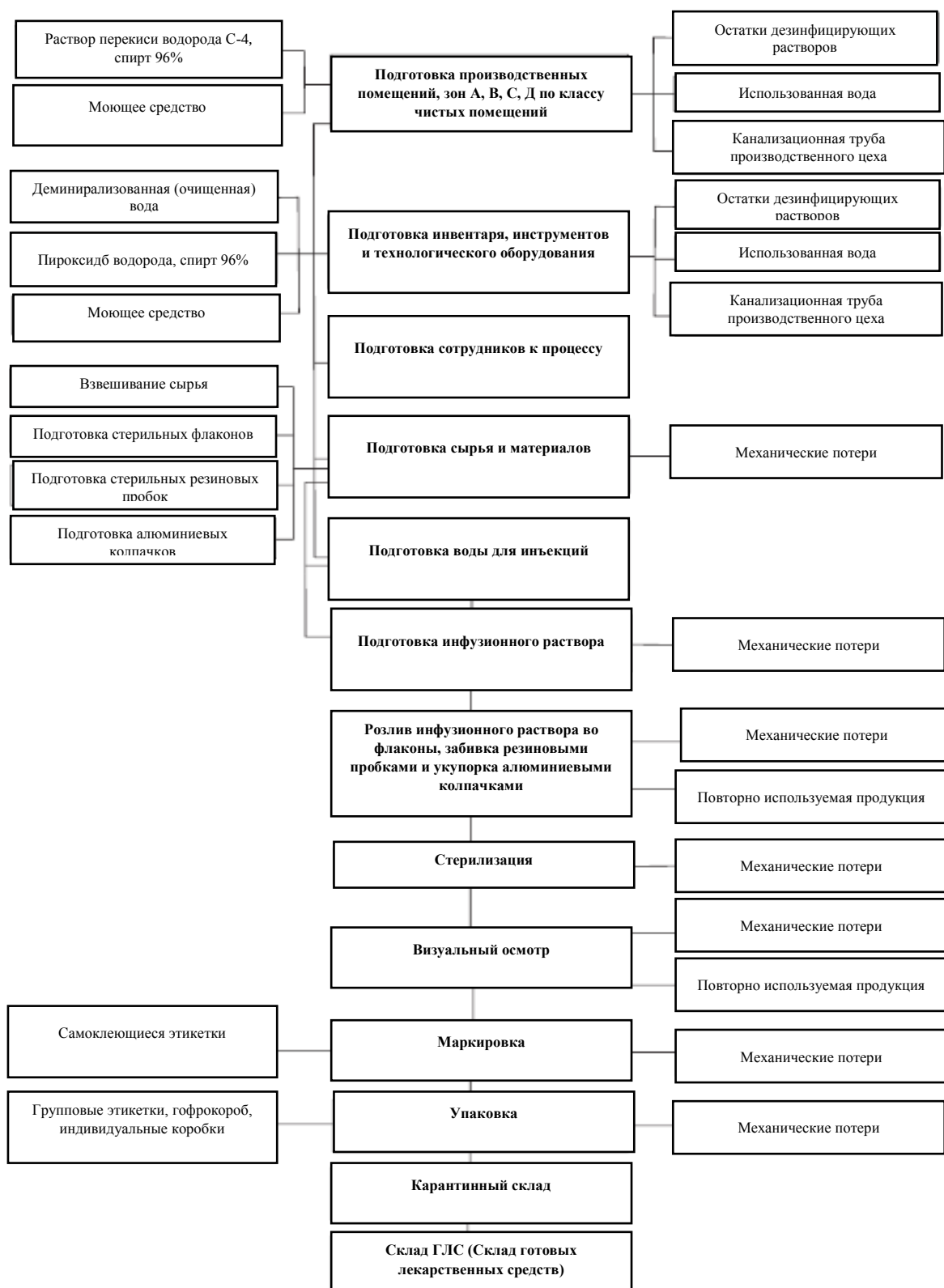


Рис. 2. Блок-схема технологических процессов производства инфузионных растворов

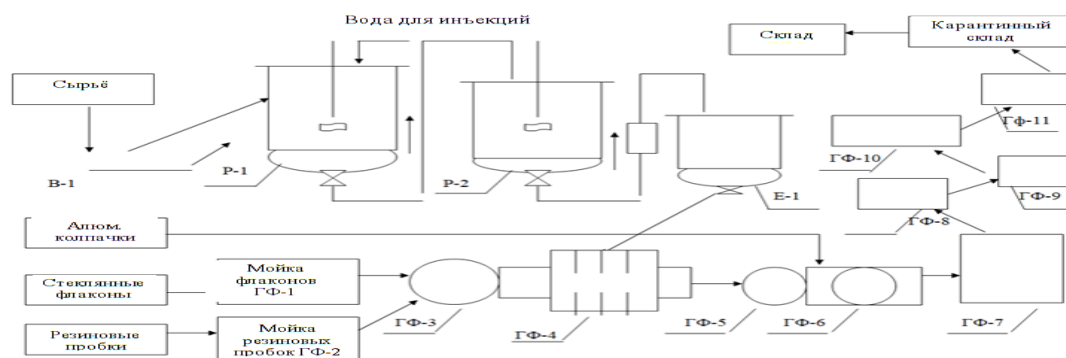


Рис. 3. Схема оборудования производственного процесса

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основании анализа Государственного Реестра Республики Узбекистан установлено, что лекарственные средства, содержащие дифосфат фруктозы и L-аргинина гидрохлорид, корректирующие метаболические процессы, завозятся из зарубежных стран, что подтверждает актуальность разработки технологии инфузионных растворов оригинального состава, содержащих данные активные субстанции, и внедрение их в медицинскую практику.
2. Методом латинского квадрата 3х3 научно обоснован состав инфузионного раствора «Фосфаргина сукцинат»: установлено, что целесообразно применение в качестве консерванта метабисульфита натрия в концентрации 0,01%, а в качестве растворителя – воды для инъекций. На основе данного состава успешно апробирована и внедрена в производственную практику в ООО «Temur Med Farm» технология получения инфузионного раствора.
3. Методом двухфакторного математического моделирования без повторных измерений установлен состав инфузионного раствора «Динотрил», содержащего фруктозу дифосфат и этилметилгидроксипиридина сукцинат, предложена оптимальная технология производства.
4. Доказано, что качественные и количественные показатели инфузионных растворов «Фосфаргина сукцинат» и «Динотрил» соответствуют общим и специальным требованиям к инфузионным растворам, предъявляемым действующей нормативной документацией.
5. Изучена стабильность инфузионных растворов «Фосфаргина сукцинат» и «Динотрил» в условиях естественного хранения и «ускоренного» старения, установлен срок годности равный 2 годам.
6. Фармакопейная статья предприятия на лекарственное средство «Фосфаргина сукцинат» утверждена ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» при МЗ РУз, данный препарат разрешен к производству и применению в медицинской практике. Решены практические вопросы серийного производства лекарственного средства в ООО «Temur Med Farm».

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

YUSUPOVA SHAKHLOKHON BAKHODIR QIZI

**TECHNOLOGY OF INFUSION SOLUTIONS BASED ON FRUCTOSE
DIPHOSPHATE CORRECTING METABOLIC PROCESSES**

15.00.01 – drugs technology

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

Tashkent – 2023

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2022.4.PhD/Far66

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

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

Scientific supervisor:

Khaydarov Vosiljon Rasulovich

Candidate of pharmaceutical sciences, professor

Official opponents:

Tukhtaev Khakim Rakhmanovich

Doctor of pharmaceutical sciences, professor

Mirakilova Dilfuza Botirali qizi

Doctor of pharmaceutical sciences

Leading organization:

State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Defense will take place on "4" July 2023 at 10⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Tel.: ((+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

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

Abstract of the dissertation is distributed on "14" June 2023.

(Protocol at the register № 45 dated "14" June 2023).



K.S.Rizaev

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

E.S.Karieva

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

F.F.Urmanova

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

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

The objective of the research. Development of the composition and technology of infusion solutions "Phosfarginine succinate" and "Dinotril", correcting metabolic processes, ensuring their stability, quality assessment and introduction into domestic pharmaceutical production.

The objects of the research was fructose-1,6-diphosphate, L-arginine hydrochloride, succinic acid and ethylmethylhydroxypyridine succinate, as well as combined infusion solutions based on them.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time the composition of the infusion solution "Phosfarginine succinate" was selected by the method of mathematical modeling Latin square 3x3; by the method of two-factor mathematical modeling without repeated measurements the optimal composition of the original infusion solution "Dinotril" was developed;

quality standards for infusion solutions containing fructose-1,6-diphosphate were ascertained;

the norms for the quantitative content of active substances in the infusion solutions "Phosfarginine succinate" and "Dinotril" were ascertained.

Implementation of the research results Based on the results obtained during the development of technology for infusion solutions based on fructose diphosphate, which correct metabolic processes:

the pharmacopoeial article of the enterprise for the solution for infusion "Phosfarginine succinate" was approved by the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (PAE 42 Uz-22796287-3784-2019) and permission was obtained for use in medicine (certificate no. DV/M 02910/12/19). The approval of this document made it possible to expand the range of infusion solutions that correct metabolic processes;

in cooperation with "Temur Med Farm" LLC, an industrial regulation was developed and approved for the infusion solution "Phosfarginine succinate" (IR 42 Uz 03873/22796287-3117-2021). As a result of the approval of this document, the development in the prescribed manner and registration of regulatory documents for a drug that corrects metabolic processes was ensured;

clinical trials of the infusion solution "Dinotril" were approved by the Ethics Committee (letter of the Ethics Committee No. 7/38-1198 of August 8, 2019). As a result, it became possible to effectively and safely treat diseases of the cardiovascular system by correcting metabolic processes.

The structure and volume of dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙҲАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, part I)

1. Юсупова Ш.Б., Абдуназаров А.И., Хайдаров В.Р., Касимов Э.И. Изучение специфической активности препарата «Фосфоргинин сукцинат» раствор для инфузий //Инфекция, иммунитет и фармакология.-2022.-№1.- С.327-331. (15.00.00.; №6).
2. Юсупова Ш.Б., Абдуназаров А.И., Хайдаров В.Р., Касимов Э.И. Изучение острой токсичности препарата «Фосфоргинин сукцинат» // Инфекция, иммунитет и фармакология. -2022.-№3.- С.404-408. (15.00.00.; №6).
3. Khaydarov V.R., Fayzullayeva N.S., Maksudova F.Kh., Yusupova Sh.B. Optimization of the technology of «Phosfarginine succinate» infusion solution // The American Journal of Applied sciences.- 2022.- Vol. 04, Issue 11. - P. 9-23. (ISSN: 2689-0992; SJIF=6,176).
4. Yusupova Sh.B., Haydarov V.R., Maksudova F.X. O'zbekiston Respublikasida ro'yhatga olingan tarkibida fruktoza-1,6-difosfat va L-arginin gidroklorid saqlagan metabolik dori vositalarining marketing tahlili //Farmatsevtika jurnali. -2022.- №5. -20-24 b. (15.00.00.; № 2).

II бўлим (II часть, part II)

5. Yusupova Sh.B., Fayzullayeva N.S., Maksudova F.Kh., Khaydarov V.R. About researches of technology of preparation of infusion solution «Phospharginine succinate» //Journal of Pharmaceutical Negative Results.-2022.-Vol.13. - P.3972-3979. (ISSN: 0976-9234; Scopus=0,128).
6. Юсупова Ш.Б., Хайдаров В.Р. Определение количества неорганического фосфора в инфузионном растворе фосфоргина сукцината //Сборник V международной научно-практической конференции «Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике». – Ташкент, 2022.-С.79-80.
7. Юсупова Ш.Б. Технология и оценка качества инфузионного раствора фосфоргина сукцината //Матеріали III Міжнародної наукової конференції «Проблеми та перспективи реалізації та впровадження міждисциплінарних наукових досягнень». - Луцьк, Україна, 2022.-С.321-323.
8. Yusupova Sh.B. «Fosfarginin suksinat» infusion eritmasi texnologiyasi //Toshkent farmatsevtika institutining 85 yilligiga bag'ishlangan «Farmatsevtika sohasining bugungi holati: muammolar va istiqbollari» mavzusidagi III xalqaro ilmiy-amaliy anjumani materiallari. - Toshkent, -2022. -52-53 b.

9. Yusupova Sh.B. Development of the infusion solution technology «Phosforginin succinate» // Materials of Scientific conference of young scientists «Actual problems of the chemistry of natural compounds» scientific conference of young scientists.-Tashkent, -2022. - P.62.
10. Юсупова Ш.Б. «Фосфаргинин сукцинат» инфузион эритмасининг сифат кўрсаткичларини ўрганиш. //«Ilmiy tadqiqotlar, innovatsiyalar, nazariy va amaliy strategiyalar tadqiqoti» mavzusidagi respublika ko'p tarmoqli, ilmiy konferensiya materiallari – Toshkent, -2022.-№4. -23-25 b.
11. Юсупова Ш.Б., Хайдаров В.Р. «Динотрил» инфузион эритмасининг таркиби ва технологияси //«Замонавий дунёда илм-фан ва технология» республика илмий-амалий конференцияси материаллари. – Тошкент, 2023.-№5(12). -56-57 б.
12. Юсупова Ш.Б., Хайдаров В.Р. «Динотрил» инфузион эритмасининг сифатини баҳолаш //«Замонавий дунёда илм-фан ва технология» республика илмий-амалий конференцияси материаллари. - Тошкент, - 2023.-№5(12). -54-55 б.

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

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоғи: 2,75. Адади 100 дона. Буюртма № 1/23.

Гувоҳнома № 851684.

«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.