

O`ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG`LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI



TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

**FARMASEVTIK ISHLAB CHIQARISHNI TASHKIL QILISH VA
SIFAT MENEJMENTI KAFEDRASI**

**DORI VOSITALARINI SIFATINI TA`MINLASH FANIDAN
O`QUV-USLUBIY MAJMUA**

Bilim sohasi: 500000 - Sog`liqni saqlash va ijtimoiy ta`minot

Ta`lim sohasi: 510000 - Sog`liqni saqlash

Ta`lim yo`nalishlari: 5510500 – Farmatsiya (turlari bo`yicha)



O`zbekiston Respublikasi Sog`liqni saqlash vazirligi

Toshkent farmatsevtika instituti

Farmasevtik ishlab chiqarishni tashkil qilish va sifat menejmenti kafedrası

DORI VOSITALARINI SIFATINI TA`MINLASH FANIDAN

O`QUV-USLUBIY MAJMUA

Bilim sohasi: 500000 - Sog`liqni saqlash va ijtimoiy ta`minot

Ta`lim sohasi: 510000 - Sog`liqni saqlash

Ta`lim yo`nalishlari: 5510500 – Farmatsiya (turlari bo`yicha)

Toshkent – 2021

Dori vositalarini sifatini ta'minlash fanining o'quv uslubiy majmuasi O'zbekiston Respublikasi Oliy va o'rta maxsus ta'lim vazirligining 2019 yil 12-08dagi 131 -son buyrug'i bilan tasdiqlangan fan dasturi asosida ishlab chiqilgan.

Tuzuvchilar:

F.S.Jalilov – TFI, Farmatsevtik ishlab chiqarishni tashkil qilish va sifat menejmenti kafedrası, farm.f.n., dotsent.
D.T.Gaibnazarova – TFI, Farmatsevtik ishlab chiqarishni tashkil qilish va sifat menejmenti kafedrası, farm.f.n., dotsent
E.E.Raximova – TFI, Farmatsevtik ishlab chiqarishni tashkil qilish va sifat menejmenti kafedrası assistenti

Taqrizchilar:

N.T.Farmonova – Toshkent farmatsevtika instituti farmakognoziya kafedra mudiri, farmatsevtika fanlari nomzodi, dotsent
A.F. Do'smatov –“O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi Farmatsevtika tarmog'ini rivojlantirish agentligining “Ilm izlanishlarni tashkillashtirish, yangi dori vositalarini yaratish Xalqaro standartlar va innovatsion texnologiyalarni joriy etish bo'lim boshlig'i farm.f.d., dotsent

Modulning O'quv uslubiy majmuasi sanoat farmatsiyasi soha uslubiy kengashining 2021 yil 31 " 08" dagi 1 son yig'ilishida muhokama qilingan va tasdiqlashga tavsiya etilgan.

Soha uslubiy kengashi raisi



V.R.Xaydarov

Modulning o'quv uslubiy majmuasi institut Markaziy uslubiy Kengashining ko'rib chiqildi va tasdiqlandi. 2021 yil " 29" iyundagi 11-son yig'ilishida muhokama qilingan va tasdiqlashga tavsiya etilgan.

Markaziy uslubiy kengash raisi



Z.A. Yuldashev

Modulning o'quv uslubiy majmuasi institut Kengashining 2021 yil " 29" iyundagi 11-son yig'ilishida muhokama qilingan va tasdiqlangan.

Kengash kotibi



V.R.Xaydarov

MUNDARIJA

I.	KIRISH.....	6
II.	O`QUV MATERIALLARI.....	7
1-2-Mavzu:	Fanga kirish. Dori vositalari sifatini ta`minlash konsepsiyasi, uning asosiy yo`nalishlari va bosqichlari. Sifat va uning qismlari. Sifatni rivojlanish bosqichlari.....	7
3-4Mavzu:	Dori vositalari sifatini ta`minlashdagi xalqaro standartlar. Maxalliy va chet eldan kirib kelayotgan dori vositalarini ro`yxatdan o`tkazish tartibi	15
5-Mavzu:	Farmatsevtika korxonalarining nazorat tahlil laboratoriyalarida sifatni boshqarish tizimi.....	29
6-Mavzu:	Dori vositalarining sifatini ta`minlashda qo`llaniladigan tahlil usullarining tavsifi.....	35
7-Mavzu:	Dori vositalarining sifatini ta`minlashda qo`llaniladigan tahlil usullariga qo`yilgan talablar.....	39
8-Mavzu:	Farmatsevtik ishlab chiqish. Substansiyalar sifatini baholash.....	46
9-Mavzu:	Dori vositalarining hayotiy davrida sifatni ta`minlash.....	55
10-Mavzu:	Tabiiy xom ashyodan tayyorlangan dori vositalari sifatini ta`minlash.....	59
11-Mavzu:	Me`yoriy hujjatlarni metrologik ekspertizasini tashkil qilish va o`tkazish tartibi.....	64
12-Mavzu:	Steril dori vositalarini sifatini nazorat qilish.....	67
13-Mavzu:	Jixozlar tozaligi va uni aniqlashda qo`llaniladigan analitik usullar.....	75
14-Mavzu:	Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang`ich materiallar va qadoqlov vositalari.....	85
15-Mavzu:	Spetsifikatsiyalar.....	91
16-Mavzu	Sinov laboratoriyalarida sifatni ta`minlash.....	
17-Mavzu	Standart operatsion jarayonlar (SOJ) ning dori vositalarini sifatini ta`minlashda ahamiyati.....	
18-Mavzu	Standart operatsion tizimlarning sifat kursatkichlarini aniqlashda qo`llanilishi.....	
19-Mavzu	Dori vositalari sifatini ta`minlashda qomlaniladigan reaktivlar, indikatorlar, jixozlar asbob-uskunalar sifatini ta`minlash.....	
20-21-Mavzu	Farmatsevtik ishlab chiqish. Substansiyalar sifatini baholash.....	
22-23-Mavzu	Tabiiy xom ashyodan tayyorlangan dori vositalari sifatini nazorat qilish	
24-Mavzu	Steril dori vositalarini sifatini ta`minlash.....	
25-Mavzu	Ko`z tomchilarini sifatini ta`minlash.....	
26-Mavzu	Jixozlar tozaligi va uni aniqlashda qo`llaniladigan analitik usullar.....	
27-28- Mavzu	Yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplari.....	
29-Mavzu	Me`yoriy hujjatlarni metrologik ekspertizasini tashkil qilish va o`tkazish tartibi Yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti (GMP).....	
30-31-	Qattiq dori turlarini sifatini ta`minlash.....	
32	Yumshoq dori turlarini sifatini ta`minlash.....	
33	Tashqi maqsadlar uchun ishlatiladigan dori turlarini sifatini ta`minlash...	
III.	LABORATORIYA MASHG`ULOTLARI UCHUN MATERIALLAR.....	101
1-Mavzu:	Dori vositalarini sifatini ta`minlash faniga kirish, maqsad va vazifalari. GMP, ICH qoidalarini qiyosiy o`rganish.....	101

2-Mavzu:	Dori vositalari sifatini ta'minlashda foydalaniladigan sifat ko'rsatkichlarini aniqlash.....	105
3-Mavzu:	Dori vositalari sifatini xalqaro standartlarga qiyoslab baholash.....	108
4-Mavzu:	Fenotiazin hosilalari guruhiga kiruvchi dori moddalarning chinligini aniqlashda farmakopeyaviy nazorat usullari..(USP, EuroPh, BPh).....	113
5-Mavzu:	Dori vositalari sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan reaktivlar, indikatorlar, jixozlar va asbob-uskunalar sifatini ta'minlash.....	114
6-Mavzu:	Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan fizikaviy tahlil usullariga qo'yiladigan talablar.....	119
7-Mavzu:	Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan kimyoviy tahlil usullariga qo'yiladigan talablar.....	121
8-Mavzu:	Dori vositalarini sifatini baholashda qo'llaniladigan farmakopeyaviy usullar. Chinlikni aniqlashdagi xromagen reaksiyalar. (rangli reaksiyalar).....	126
9-Mavzu:	Dori vositalarini sifatini baholashda qullanadigan farmakopeyaviy usullar. Chinlikni aniqlashdagi xromagen reaksiyalar. (cho'ktiruvchi reaksiyalar).....	128
10-Mavzu:	Farmatsevtik tahlilda buffer tizimlar.....	129
11-Mavzu:	Faol farmatsevtik substansiyalar sifatini ta'minlash. Sulgin substansiyasi tahlili...	133
12-Mavzu:	Faol farmatsevtik substansiyalar sifatini ta'minlash. Yurak glikozidlari guruhiga kirgan substansiya tahlili.....	137
13-14-Mavzu	Vitaminlar guruhiga kirgan substansiyalar va dori vositalari tahlili.....	140
15-16Mavzu:	Alkaloidlar guruhiga kirgan substansiyalar va dori vositalari tahlili.Semestr nazorat ishi.....	142
17-Mavzu:	Standart operatsion jarayonlar (SOJ) ning dori vositalarini sifatini ta'minlashdagi ahamiyati.....	145
18-Mavzu:	Dori vositalarining hayotiy siklida sifatini ta'minlash.....	149
19-Mavzu:	Dori vositalarini olishda foydalaniladigan xom ashyo sifatini baholash.....	153
20-Mavzu:	Tabiiy xom ashyodan tayyorlangan dori vositalari sifatini ta'minlash. Dori vositalari sifatini ta'minlash bosqichlari.....	155
21-Mavzu:	Steril dori turlarini ishlab chiqarishda sifatini ta'minlash.....	158
22-Mavzu:	Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini ta'minlash. Ko'z tomchilari dori preparatlarining sifatini ta'minlash.....	162
23-Mavzu:	Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini ta'minlash. In'yeksion eritmalar sifatini ta'minlash.....	170
24-Mavzu:	Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang'ich materiallari va qadoqlov vositalari.....	171
25-Mavzu:	Dori vositalarini sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan tahlil usullari.....	173
26-27-Mavzu	Qattiq dori turlarini ishlab chiqarish jarayonida sifatni ta'minlash.....	175
28-Mavzu:	Dori vositalari tahlilida kislorod oqimida kuydirish usullarining qo'llanilishi.....	179
29-Mavzu:	Murakkab tarkibli dori vositalar tahlili. Ringerlok in'eksion eritmasi.....	183
30-Mavzu:	Murakkab tarkibli dori vositalar tahlili. Tabletkada dori shakli.....	186
31-Mavzu:	Yumshoq dori turlarini sifatini ta'minlash.....	188
32- Mavzu:	Uchuvchan dori vositalarini tahlilida GX qo'llanilishi: dori vositalari tarkibidagi qoldiq organik erituvchilarni aniqlash. Kamforaning spirtli eritmasi.....	
33- Mavzu:	Dori vositalarini tahlilida kompleks usullarni qo'llanilishi (xromatospektroskopiya va xromatofotoelektrokolorimetriya).....	
IV.	MUSTAQIL TA'LIM ASHG'ULOTLARI.....	193
V.	GLOSSARIY.....	199
VI.	ILOVALAR.....	206
5.1.	Fan	207

	dasturi.....	
5.2.	Fan Ishchi dasturi.....	220
5.3.	Tarqatma materiallar.....	233
5.4.	Testlar.....	235
5.5.	Baholash mezoni.....	255
VII.	ADABIYOTLAR RO'YXATI.....	262

I. KIRISH

O‘zbekiston Prezidentining belgilab bergan vazifalari asosida mazkur soha yuzasidan xorijiy oliy o‘quv yurtlarining dasturlari o‘rganildi va tahlil etildi. Tahlil natijalari asosida ishchi dasturga o‘zgartirishlar kiritildi. Mazkur ishchi o‘quv dasturi OO‘MTV ning 2013 yil 2 avgustdagi 278 – sonli “Oliy ta’lim yo‘nalishlari va mutaxassisliklari-ning davlat ta’lim standartlari asosida fanlar bo‘yicha o‘quv dasturlarini ishlab chiqish va tatbiq etish tartibi” togrisidagi buyrug‘ida keltirilgan talablari va 2011 yilda tasdiqlangan namunaviy dastur hamda xorijiy adabiyotlar asosida qayta ishlab chiqildi. Jumladan, “Farmatsevtik maxsulotlarning sifatini ta’minlash tizimi: nazorat qilish, sifatini ta’minlash (karta Shuxarta) va sifat menejmenti” va “Steril farmatsevtik maxsulotlarning sifatini nazorat qilish” mavzulari yangi adabiyotlardan kiritildi.

1. Hozirgi kunda dori vositalarini sifatini ta’minlash fani muxim ahamiyatga ega bo‘lib, bunga sabab dori vositalarining sifatiga qo‘yilayotgan talabning ortib borishidir. Ya’ni sifat olingan oxirgi maxsulotda emas balki uning xom ashyodan boshlab to bemorga etib borunigacha bo‘lgan barcha bosqichlarni o‘z ichiga oladi. Fanni o‘rganish davomida – GMP, GLP, GCP, ISO, ICH standartlari va PIC/S ko‘rsatmalariga e’tibor qaratiladi. (Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials.Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed. 2010 y.)

Fanni o‘rganish natijasida kerakli bilim va amaliy ko‘nikmalariga ega bo‘lgan farmatsevt, MX talablari asosida dori vositasini sifatiga baho bera olish malakasini egallashdan tashqari dori vositalarini ro‘yxatga olish, ularni olishda foydalanilayotgan xom ashyo, texnologik jarayondagi oraliq mahsulotlar, jixozlar, binolar, saqlash sharoitlari, tashilishi sifatini baholash, dori vositasini olinish jarayonida xavfsizlikni ta’minlash, xar bir jarayon uchun standart operatsion tadbir rejalarini, texnologik reglamentlarni tuzish, ro‘yxatdan o‘tkazish masalalarini ham hal eta oladi. Dori vositalarining sifatini ta’minlashlashda qollaniladigan zamonaviy usullar. Ularning nazariy asoslari vaamaliy qollanilishi, qollaniladigan kimyoviy va fizik- kimyoviy usullarini tanlashni organish va amaliyotga tatbiq etish uchun bilim va ko'nikmalarga ega bolish kabi omillar muhim ahamiyatga ega

II.NAZARIY MATERIALLAR

1-2-MAVZU: FANGA KIRISH. DORI VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASH KONSEPSIYASI, UNING ASOSIY YO'NALISHLARI VA SIFATNI RIVOJLANISH BOSQICHLARI.

Reja:

- 1 Sifatni ta'minlash konsepsiyasi
- 2 Farmatsevtika sohasidagi sifat tizimi (FST)
- 3 Sifatni ta'minlovchi elementlar
- 4 Sifatni nazorat qilish bo'limi (SNQB)

Tayanch iboralar: *sifat, farmatsevtika, dori vositalari, konsepsiya.*

1.1. Sifatni ta'minlash konsepsiyasi

Bugungi kunda mahsulotlarning sifatini ta'minlash muammosi inson hayoti havfsizligini iqtisodiy, sotsial va ekologik jihatdan oshirishning muhim omillaridan xisoblanadi. Mavjud adabiyotlarda va amaliyotda sifat tushunchasiga turlicha ta'rif berilgan.

Masalan, standartlash bo'yicha halqaro tashkilot ISO 9000:2000 standartida "sifat" tushunchasiga quyidagicha ta'rif beriladi: *sifat* - o'ziga xos xususiyatlarni talablarga mos kelish darajasi.

Dori vositalarining sifat mezonlari (**WHO bo'yicha**):

-faolligi va havfsizligi;

-me'yorlar, sinovlar va usullar bo'yicha sifat ko'rsatkichlari talablarga javob berishidir.

Dori vositasining sifati (**FDA AQSH**):

- qo'llanishga yaroqliligi (havfsizlik, samaralilik, foydalanish uchun qulayligi);
- mahsulot va jarayonlar haqidagi ilmiy echimlarning etarlilik;
- iste'molchilar talablariga mosligi.

Dori vositalarining sifati – dori vositalari Davlat sifat standartiga dori vositalarining mos kelishi (RF ning "Dori vositalari to'g'risida"gi qonuni).

Xozirgi kunda dori vositalari muomalasidagi sifat tushunchasini mustahkamlaydigan asosiy xuquqiy hujjat bu O'zbekiston Respublikasining "Dori vositalari va farmatsevtika faoliyati to'g'risida"gi qonunidir (2009 y). Unga ko'ra *dori vositalarining sifati* – dori vositasiga belgilangan maqsadga muvofiq iste'molchilar talablarini qondirish qobiliyatini beruvchi xususiyatlar yig'indisi va uning me'yoriy hujjatlarda ko'rsatilgan talablarga javob berishidir.

Dori mahsulotining talab darajada sifatli bo'lishiga erishmoq uchun faqatgina uni ishlab chiqarish jarayonini tekshirish yordamida emas, balki tadqiqotlarning har bir bosqichida, ya'ni xom ashyo, olinish usuli, foydalanilayotgan reaktivlar va asbob uskunalar-jihozlar, tahlil usullari, ro'yxatdan o'tkazish, saqlanishi, tashilishi, tarqatilishi, klinikagacha va klinikadan so'ngi tadqiqotlar va boshqa bosqichlarda sifat nazorati olib borilishi kerak bo'ladi. Qayd etilgan bosqichlarning barchasida dori vositasi yoki yarim tayyor mahsulotning sifati saqlanishi lozim. Ana shundagina dori vositasining havfsiz va samarador bo'lishiga erishish mumkin bo'ladi.

Havfsizlik va samaradorlik iste'molchining aynan ma'lum bir dori vositasidan qanoatlanishini ifodalaydigan omillardan xisoblanadi. Ya'ni samaradorlik inson organizmiga dorining ijobiy ta'sirini belgilasa, havfsizlik esa uning bezararligini ifodalaydi. Agar har bir dori vositasining tirik organizmga ma'lum darajada salbiy ta'sir ko'rsatishini e'tiborga oladigan bo'lsak, unda u faqat aynan mo'ljallangan bemorga nisbatan havfsiz deb e'tirof etiladi.

Demak, "*dori vositasining sifati*" quyidagi tushunchalarni o'z ichiga oladi:

- samaradorlik

- havfsizlik
- axborot
- saqlanish muddati
- qo'llash qulayligi
- estetikligi

Bugungi farmatsevtika bozori o'z boshidan globallashuv va integratsiya jarayonlarini o'tkazmoqda. Hech bir davlat kasalliklarni davolash uchun jamiki dorilar xajmini ishlab chiqara olmaydi. Har bir davlatning boshqaruv idoralari o'zida ishlab chiqarilayotgan yoki xorijdan kelayotgan dori vositasini ro'yxatdan o'tkazadi yoki marketingiga ruxsat beradi. Har bir davlat o'zining farmatsevtika muomalasini boshqaruvchi tashkilotga ega va bu tashkilot dori vositalarini ekspertizadan o'tkazgandan so'nggina uni sotishga ruxsat beradi.¹

1.1. Sifatni ta'minlash konsepsiyasi

Sifatni ta'minlash konsepsiyasi GMP talabi asosida va GXPni hisobga olgan farmatsevtik mahsulotni sotuvga chiqarish tizimi bo'lib, u keng qamrovli tashkiliy jarayonlar yig'indisidan iborat. Mahsulotning hayot siklini to'la ifodalashi, ya'ni uning sifati, yaratilishi, ishlab chiqarilishi, ishlab chiqarish loyihalarini tuzish, sifat nazorati va sotilishi kabi barcha bosqichlarda teng ta'minlashi zarur. Mazkur tizim sifatni erkin nazorat qilishni ta'minlaydi va tartibga solib turadi.

Sifatni ta'minlash konsepsiyasining asosiy mazmuni - sifat mahsulot tayyor bo'lgan xolida emas balki uning yaratilishi jarayonining barcha bosqichlarida to'la ta'minlanishi kerak.

Sifatni ta'minlash konsepsiyasining omillari

Farmatsevtik sifat tizimining Konsepsiyasi, tashkil etilishi va hujjatlashtirilishi tushunarli va ishlatishga qulay, shuningdek konsepsiya elementlari mahsulotning har bir hayotiy bosqichlari uchun mos bo'lishi kerak.

“Sifatni ta'minlash” tushunchasi “sifatni nazorat qilish”dan farq etadi: sifatni nazorat qilishda oxirgi natijada mahsulotning sifatli qismi sifatsizdan ajratiladi. Sifatni ta'minlash mahsulot sifatini yaxshilash chora-tadbirlarini amalga oshirishdan iboratdir.

Mahsulot sifatini ta'minlash korxonalar rahbariyatining asosiy vazifalaridan xisoblanib, turli bo'limlar xodimlari, shuningdek distribyutor va ta'minlovchilarning ishlab chiqarishning barcha bosqichlarda ishtirok etishini va javobgarligini talab etadi.

Dori vositalarining sifatini ta'minlash uchun quyidagi tadbirlar amalga oshirilishi kerak:

- dori vositalari GMP va GLP talablari asosida ishlab chiqarilgan va tekshirilgan;
- dori vositalarini tayyorlash va sifatni nazorat qilish jarayonlari aniq yoritilgan va GMP qoidalariga mos kelishi;
- rahbariyatning javobgarligi va vazifalari aniq;
- kerakli xom ashyo va materiallarni ishlab chiqarish, etkazish va ishlatilishi bo'yicha tadbirlar o'tkazilgan;
- yarim tayyor mahsulotning nazorati va validatsiyasi o'tkazilgan;
- tayyor mahsulot to'g'ri ishlab chiqarilgan va tasdiqlangan usullar yordamida tekshirilgan;
- DV uchun ro'yxatdan o'tkazish bo'yicha ishlab chiqilgan ma'lumotnoma (registratsionnoe dose) talablari asosida har bir dorining turkumi tekshirilgan bo'lishi va tasdiqlangan shaxs ruxsatisiz mazkur mahsulot sotilmasligi;
- DV yaroqlilik muddati, saqlash, tashish, tarqatish va x.k davrida uning sifati o'zgarmasligini kafolatlovchi barcha tadbirlar o'tkazilgan;
- sifatni ta'minlash tizimining yaroqliligi va faolliligini doimiy baxolash imkonini beruvchi sifat auditori va/yoki o'z-o'zini tekshirish (samoinspeksiya) tizimi mavjud bo'lishi kerak.

1.2. Farmatsevtika sohasidagi sifat tizimi (FST)

1- Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials.Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed. 2010 y.

GMP EC, WHO va ISO 9001 sifat menedjmenti talablarini integratsiyalash maqsadida namunali farmatsevtik sifat tizimi bo'yicha ICH Q10 tavsiyanomasini ishlab chiqdi.

Unga ko'ra FST ning 3 ta asosiy maqsadi belgilab berilgan:

- Mahsulotni sotish
- Bunda patientslar, soha mutaxassislari, xuquq-tartibot organ vakillari tomonidan, ichki va tashqi istemolchilarga sifatli dori vositasini yetkazib berish uchun tizimi ishlab chiqish kerak va bu tizim tatbiq etilishi, qo'llab-quvvatlab turilishi lozim.

- Tizimli nazorat tashkil etish va qo'llab-quvvatlash
- Jarayonlarning ishlashini, belgilangan talablarga mos kelishini doimo ta'minlash, mahsulot sifati va ishlab chiqarish jarayonini nazorat etish, hamda monitoringini olib boruvchi tizim ishlab chiqish va undan foydalanish kerak.

- Doimiy takomillashtirish
- Mahsulot sifati, texnologik jarayonni muntazam yaxshilab borish, o'lchamlar o'zgaruvchanligini kamaytirish, farmatsevtik mahsulot sifati modernizatsiyalash va yaxshilash usullarini tanlab olish zarur.

- FST quyidagi 4 qismdan tashkil topgan:

- GMP ning asosiy elementi
- ISO 9001:2008 ning asosiy elementi
- ISO 9001:2008 ning qo'shimcha elementi:
- mahsulot sifati va texnologik jarayon monitoringi
- tuzatish/ogoxlantirish harakati (SARA)
- rahbariyat tomomnidan tahlil qilish

- farmatsevtik sifat menedjmentiga kiruvchi yordam beruvchi omillar: bilimlarni boshqarish

- sifat sohasidagi havf-xatarlar menedjmenti.

Qayd etilgan qismlar farmatsevtik mahsulot hayotiy davrining barcha bosqichlariga, hattoki farmatsevtik ishlab chiqish jarayoniga ham taalluqlidir.

Farmatsevtika sohasida sifat tizimining rivojlanishi uch bosqichdan iborat: *sifat nazorati, sifatni ta'minlash va sifat menedjmenti (boshqarish)*.

Sifat tizimi (AQSH) bu mahsulot va xizmatlarni iste'molchilar talabini qondirishda sifatligini ta'minlaydigan resurslar, jarayonlarni tashkillashtiradigan boshqaruvni aniqlaydigan, shakllangan biznes amaliyotidir ("Sifat tizimi: GMP talablari"FDA, sentyabr 2004y).

Sifat tizimining ahamiyati shundaki, bunda farmatsevtik ishlab chiqarish soxasida GMP talablarini yanada chuqurroq va faolroq qo'llash imkonini yaratadi, shuningdek tekshiruv vaqtida nazoratchi tomonidan faqatgina sifatni ta'minlash tizimining mavjudligi tekshirilmay, balki GMP talablariga to'liq rioya qilinayotganligi ham nazoratga olinadi.

Birinchi bosqich sifat nazorati – *Quality control- QC* bunda asosan boshlang'ich materiallar va tayyor mahsulot sifati nazorat etilar edi. Bu tizim faqatgina ishlab chiqarilgan Yaroqsiz mahsulotni aniqlashga asoslangan bo'lib, uning sifatni ta'minlash konsepsiyasi asosini iste'molchi faqat yaroqli mahsulotni olishi kerak degan g'oya tashkil etadi.

Sifat nazorati GMP ning bir qismi bo'lib, u dori vositasining sifati kafolatlab beruvchi quyidagi vazifalar bilan bog'liq:

- namunalar olish,
- spetsifikatsiyalar,
- spetsifikatsiyalar talablari asosida tajribalarni o'tkazish,
- ishlarni tashkil etish,
- hujjatlashtirish,
- mahsulotlarni sotuvga chiqarish bilan bog'liq bo'lgan tadbirlarni tashkil etish.

Ikkinchi bosqich **sifatni ta'minlash** *Quality Assurance -QA* XX asrning 20-yillariga to'g'ri keladi. Avvallari dori vositalari faqatgina dorixonalarda sanoqli tayyorlangan va bunda quyidagicha

zanjirli bog‘lanish kuzatilgan: vrach (retsept yozadi) - farmatsevt(dori tayyorlaydi)-bemor (qabul qiladi), uning sifatini nazorat qilish oson bo‘lgan, ya’ni farmatsevt o‘zi dori tayyorlagan va o‘zi tekshirgan.²

Keyinchalik ishlab chiqarishning yuqori texnologiyalarning paydo bo‘lishi, kimyo, farmakologiya, mikrobiologiya sohasidagi yutuqlar, kimyoviy sintezning rivojlanishi, dori turlarining va assortimentining ko‘payishi natijasida farmatsevtik bozorining murakkab zanjiri yuzaga keldi: ishlab chiqaruvchi vrach taqsimlash tarmog‘i: ulgurji savdo tashkilotlari dorixona muassasalari bemorlar yoki ularning oila a‘zolari. Mazkur holatda “sifatni taminlash” tushunchasi paydo bo‘ldi.

Sifatli mahsulot yaratilishini boshqarish uchun alohida tizim kerak – ushbu tizim “Sifatni ta’minlovchi tizim” deyiladi. Sifatli mahsulotni ishlab chiqarishni kafolatlash uchun korxonada “Sifatni ta’minlovchi tizim” tashkil etilgan bo‘lishi kerak. Ushbu tizim dori vositalari yoki boshqa mahsulotni ishlab chiqarish korxonasidagi yoki xizmat ko‘rsatish muassasasida tashkil etilishidan qat’iy nazar bir xil sifatni kafolatlashi aniq.

Faqatgina samarador “Sifatni ta’minlovchi tizim” tashkil etilgan korxonada boshqa standartlar talabiga javob beradigan dori vositasi yoki tibbiyot buyumlarining sifati birdek to‘liq kafolatli bo‘lishi ta’minlanadi.

Farmatsevtik sifat tizimi quyidagi elementlarni o‘z ichiga olishi kerak:

- jarayonlar o‘lchamlari va mahsulot sifatining monitoringi;
- oldini olish va tuzatish bo‘yicha faoliyat olib borish;
- rahbariyat tomonidan o‘zgarishlarni boshqarish va tahlil qilish;
- farmatsevtik sifat tizimi doirasida monitoring olib borishda indikatorlar tasdiqlangan

va foydalanilayotgan bo‘lishi kerak.

“Sifatni ta’minlovchi tizim” ning asosiy maqsadi – bu:

1) ishlab chiqariladigan mahsulot xususiy talablarga doimo javob berishini ta’minlash;

2) “talabga javob bermaydigan” mahsulotni ishlab chiqarishga imkon qoldirmaslik.

Mahsulot sifatini nima kafolatlay oladi? Ushbu tushuncha ishlab chiqarilgan mahsulotni faqat uni o‘ziga xos xususiyatlari talabidan kelib chiqib baholash noto‘g‘ri va bu tor ko‘lamda yondoshishlikni yuzaga keltiradi.

Nafaqat tayyor mahsulot, balki uni ishlab chiqarilishi va sotilishiga ta’luqli bo‘lgan barcha jarayonlar maxsus talablarga javob berishi kerak. Ushbu talablar aniq qilib korxonaning ichki hujjatlarida yozilgan bo‘lishi lozim: xom ashyo va materiallar sifatiga qo‘yiladigan xususiy talablar; asbob-uskunalarga qo‘yiladigan talablar hamda yarim tayyor va tayyor mahsulotga qo‘yiladigan talablar, malakali xodimlar, har jarayon rejalashtirilgan, jarayonlarni olib borish sharoitlari, standart ishlab chiqarish va boshqaruv jarayoni, shuningdek boshqa umumiy faoliyatiga qo‘yiladigan talablar majmuasi.

Korxonada hujjatlarida keltirilgan talablar majmuasi butun ishlab chiqarish bosqichlari hamda mahsulot sifatiga birdek ta’sir ko‘rsatadi. Korxonadagi mavjud hujjatlarga asosan ishlab chiqarishning barcha jarayonlarini tashkil etilganida va ushbu hujjatlarda keltirilgan maxsus talablarga rioya qilinganida tayyor mahsulot to‘liq kafolatlangan, sifatli deb tan olinadi.

Mahsulot sifatini kafolatlash uchun ishlab chiqarish korxonasida mahsulot sifatiga bevosita va bilvosita ta’sir ko‘rsatadigan jarayonlar va ushbu jarayonlarda ishtrok etadigan xodimlar keltirilgan talablarga to‘liq javob berishi lozim va bunga isbot ham bo‘lishi, hamda barcha faoliyat hujjatlashtirilishi kerak.

Sifatsiz mahsulot ishlab chiqarmasligi uchun chora-tadbirlar ishlab chiqarilgan va har bir ishlab chiqarish jarayoni bosqichida paydo bo‘lgan muammoni to‘liq hal etadigan mutaxassislar belgilangan bo‘lishi kerak. Ushbu hodimlar vaziyatni to‘liq tushinishi, muammoni hal eta olishi

2- Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials.Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed. 2010 y.

“Sifatni ta’minlovchi tizim” ni tashkil etish korxonada sifat bo’yicha siyosatni shakllantirishdan boshlanadi. Korxonada rahbariyati, ishlab chiqariladigan mahsulot sifatini ta’minlash maqsadida asosiy yo’nalishi va maqsadni oldindan rejalashtirishi lozim. Ushbu hujjat katta tarbiyaviy ahamiyatga ega, shu sababli uni shior kabi barcha ko’rishi uchun osib qo’yish lozim. Sifat borasidagi korxonada siyosati butun korxonada ishchilariga tushunarli bo’lishi kerak. Rahbariyat va xodimlar ushbu siyosat bilan tanishgan va qo’llab-quvvatlangan bo’lishi kerak.

Korxonaning ishchi xodimlari “Sifatni ta’minlovchi tizim” ni tashkil etish va amalga oshirishda asosiy bosh bo’g’inlardan biri hisoblanadi. Shuning uchun “Sifatni ta’minlovchi tizim” ni korxonada joriy etishda sifatni oshirish bo’yicha qo’yiladigan talablar barchaga tushunarli bo’lishi ushbu tizimni ijobiy o’zlashtirilishi garovidir. “Sifatni ta’minlovchi tizim” ni samarali ishlashida bir fikrga ega jamoa bo’lishi va o’zgarishlar ham jihatlikda o’ztkazilishi kerak.

Xodimlar javobgarligi va vakolatlari

Ishlab chiqariladigan mahsulot sifatini ta’minlashda ishchi xodimlarning javobgarligi, vakolati va bir-biri bilan ish yuzasidan muloqotga kirishishi aniq bo’lishi, korxonadagi xodimlar vakolati va javobgarligi tashkiliy chizma (sxema) va xodimlarning lavozim yo’riqnomalari asosida belgilangan va hujjat orqali tasdiqlangan bo’lishi kerak.³

Korxonaning tashkiliy chizmasi (sxemasi) ni qanday tushunish lozim?

Sifatni ta’minlash tamoillarini aniqlash uchun ishlab chiqarishda qaysi faoliyat mahsulot sifatiga bevosita ta’luqligini aniqlash kerak.

Albatta, bu dastlab – umumiy rahbariyat (direktor) mahsulot sifatiga javob beruvchi shaxs; ishlab chiqarish bo’limi yoki bo’limlari va omborxonada, sifat nazorati bo’limlari, hujjatlarni yuritish bo’limi, savdo bo’limi – xom ashyo va materiallarni hamda asbob-uskunalarini sotib olish uchun me’yoriy bo’lim, tayyor mahsulotni sotuvga chiqarishga mas’ul – logistika bo’limi – injenerlik xizmati – injenerlik va asbob – uskunalarini o’lchov – nazorati uchun mas’ul bo’lim, marketing bo’limi – is’emolchi bilan ishlash bo’limi. Bu ro’yhatni yanada davom ettirish mumkin. Masalan, ilmiy – ishlab chiqarish korxonasi bo’lsa, unda albatta ilmiy tekshirish bo’limlari bo’ladi va hokazo. Korxonada rahbariyati albatta har bir bo’limlardan qay biri ishlab chiqariladigan mahsulot sifatiga ko’proq ta’sir ko’rsatishini biladi va shu sababli o’zi tashkiliy chizmaning tarkibini (elementlarini) belgilaydi. Chizmada bo’limlarni bir-biri bilan bog’lanishi va ularni bir-biriga bo’ysinishi ko’rsatilishi kerak.

Keyingi bosqich - boshqaruv bo’limlari boshliqlari uchun lavozim yo’riqnomasini tuzish va tasdiqlashdir. Lavozim yo’riqnomalarini tuzishda har bir rahbarning etarli vakolatlar bilan ta’minlanganligiga e’tibor berish kerak. Masalan, 1-jadvalda ishlab chiqarishga javobgar shaxs majburiyatlarining eng minimal ro’yhati keltirilgan. Agar xodim ushbu ro’yhatda keltirilgan vazifalarga ko’ra ko’proq vakolatga ega bo’lsa, unda ro’yhat to’ldirilishi lozim.

Ayrim xollarda lavozim yo’riqnomasiga to’liq amal qilish – korxonada sifatli mahsulot ishlab chiqarilishiga ham sabab bo’lishi mumkin. Bunday holatlarda korxonada rahbariyati ushbu masalaga echim topishi zarur va bunda bo’lim boshlig’i vakolatiga putur etmasligi kerak.

1-jadval

Ishlab chiqarishga mas’ul shaxsning vakolati va majburiyatlari

Majburiyatlar	Vakolatlari
- mahsulot sifatiga javob berish;	- ishlab chiqarish jarayonini to’htatishi mumkin, agar:
- hujjat asosida mahsulot ishlab chiqarilishiga mas’ul.	- ishlab chiqarish sharoiti hujjatda keltirilgan sharoitga to’g’ri kelmasa;
- ishlab chiqarish jarayonlarini me’yoriy-texnik va maxsus hujjatlar asosida bajarilishini ta’minlash;	- kerakli xom ashyo bo’lmasa;
	- bevosita ishlab chiqarish jarayonlarni amalga oshiradigan va kerakli kasbiy mahoratga ega

3- ³ Комментарий к руководству европейского союза по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии: Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. / Под. ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, С.В. Максимов. –М. : Изд-во «Леро», 2014.-488с.

<ul style="list-style-type: none"> - mahsulot, jarayonlar va sifat tizimi bo'yicha yuzaga kelgan muammolarni ro'yhatga olishi; - ishlab chiqarish jarayonini nazorat qilish va o'z vaqtida hujjatlashtirishi; - ishchi xodimlarini xavfsizlik texnikasi va sanitariya gigiyena qoidalari bilan ta'lim berish va ularning qoidalariga rioya qilishga mas'ul. 	<ul style="list-style-type: none"> - bo'lgan xodimlarni tanlab olishda ishtirok etish; - ishlab chiqarish jarayoni va kerakli texnologik bosqichlarni amalga oshirish uchun hujjatlar tizimi, ularni kelishish yoki tasdiqlash; - o'zi yo'qligida o'z o'rniga o'rinbosar belgilash.
--	--

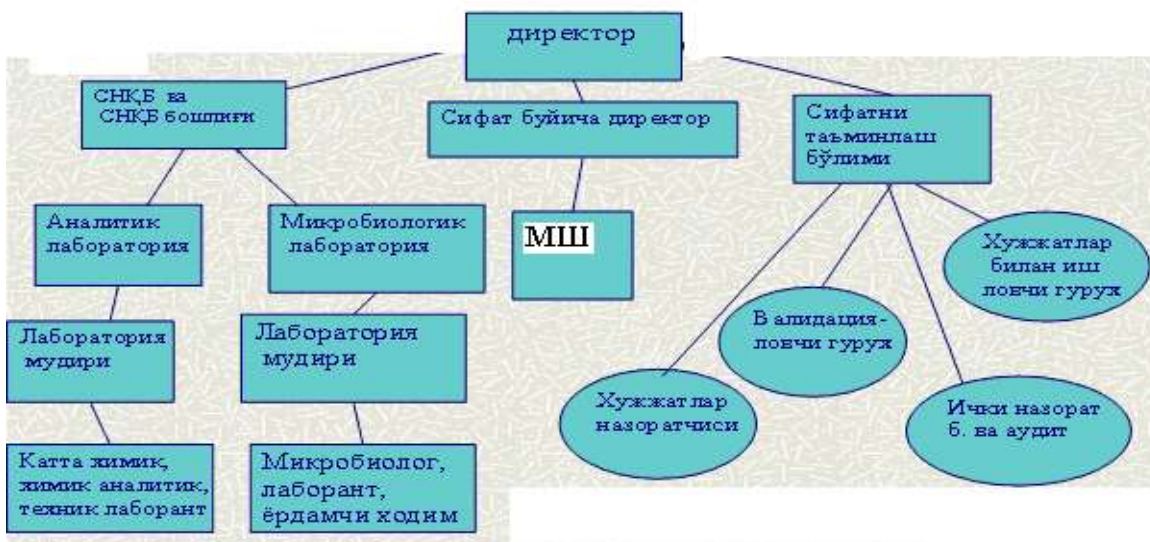
Sifatni ta'minlash uchun amalga oshiriladigan ishlar va vakolatlar taqsimlanganidan so'ng, sifatli mahsulot ishlab chiqarish jarayonini aniq ijro etadigan xodimlar zimmasiga yuklatiladi.

Har bir ishga qabul qilinadigan xodim lavozim yo'riqnomasi bilan tanishishi va o'z roziligini tasdiqlashi kerak. Lavozim egasi bo'lgan xodim o'z majburiyatlari, vazifalari va vakolatlarini bilmasligi mumkin emas. Korxonada mavjud yuridik qonun-qoidalarni hisobga olib, yuz berishi mumkin bo'lgan ko'ngilsiz voqealar va mas'uliyatsizlikni oldini olishi lozim.

Ko'pincha shtatida ko'p sonli ishchilar bo'lgan korxonalar tashkiliy chizma va lavozim yo'riqnomalarini tuzishda, ayniqsa, sifatni ta'minlash tizimi talablarini hisobga olib tuziladigan hujjatlarni tuzishda qiynalishadi. Bu vaziyatda bir xodim yakka tartibda bir-nechta vazifani bajarishiga to'g'ri keladi. Vaziyatdan oson chiqib ketish uchun: - birinchi navbatda mahsulot sifatiga bevosita ta'aluqli vazifalarni aniqlash lozim, keyingi bosqichda aniq bir shaxs, masalan hujjatlar bo'limi boshlig'i, logistika va marketing bo'limini ham boshqarishi mumkin va xokazo. Biroq mavjud xalqaro va mahalliy me'yoriy hujjatlarga asoslangan holda ish yuritilsa – bunda ishlab chiqarish va sifat nazorati bo'limlarini bir xodim boshqara ololmasligi amalda ta'kidlangan.

1.4. Sifatni nazorat qilish bo'limi (SNQB)

Sifatni nazorat qilish bo'limi (SNQB, otdel kontrolya kachestva- OKK) korxonada direktoriga bo'ysunmaydigan erkin faoliyat yurituvchi bo'lim hisoblanadi (sifatni ta'minlash bo'yicha Direktor). Mazkur bo'lim korxonada direktori buyrug'iga ko'ra tuziladi yoki tarqatib yuboriladi. Bo'lim boshlig'i korxonada direktori buyrug'ida asosida tayinlanadi va lavozimidan ozod qilinadi. Bo'lim boshlig'i lavozimiga boshqaruv bo'limida kamida 3 yil faoliyat yuritgan, oliy ma'lumotli farmatsevt, kimyogar-texnolog, biotexnolog va shifokorlarni tayinlash mumkin. SNQB boshlig'i o'z o'rinbosariga ega va uning faoliyati SNQB boshlig'i tomonidan belgilab beriladi. Bo'lim o'rinbosari va boshqa lavozimlarga SNQB boshlig'i tavsiyasi va direktor buyrug'ida asosida ishga qabul qilinadi va lavozimidan ozod qilinadi. Bo'lim o'z faoliyatida korxonaga va sifatni nazorat qilishga oid qonunlar, uslubiy qo'llanmalar, bo'yruqlar va ishlab chiqarishdagi sifatni nazorat qilishga oid hujjatlar bilan ishlaydi. Quyida sifatni nazorat qilish va sifatni ta'minlash bo'limlarining tashkiliy chizmasi keltirildi.



3-rasm. Sifatni nazorat qilish va sifatni ta'minlash bo'limlarining tashkiliy chizmasi

Mavzu yuzasidan savollar

1. O'zbekiston Respublikasining "Dori vositalari va farmatsevtika faoliyati to'g'risida"gi qonuni
2. Sifatni ta'minlash konsepsiyasi
3. Sifatni ta'minlash konsepsiyasining omillari
4. Farmatsevtika sohasidagi sifat tizimi
5. Dori vositalarini ishlab chiqarishning GMP va GLP talablari
6. Sifat nazorati
7. Sifatni ta'minlash
8. Sifatni ta'minlovchi tizimi
9. Sifat menedjmenti
10. Sifatni boshqarish tizimining asosiy elementlari
11. Sifatni ta'minlovchi elementlar
12. Ishlab chiqarishga mas'ul shaxsning vakolati va majburiyatlari
13. Sifatni nazorat qilish bo'limi (SNQB-OKK - otdel kontrolya kachestva)

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

3-MAVZU: DORI VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASHDAGI HALQARO STANDARTLAR

Reja:

1. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (WHO)
2. Insonlar uchun qo'llaniladigan dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazishga qo'yilgan xalqaro talablarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiyalash) bo'yicha Halqaro konferensiya (ICH)
3. Standartlash bo'yicha Halqaro tashkilot (ISO)
4. Farmatsevtik inspeksiya (GMP bo'yicha inspektorlar) bo'yicha hamkorlik konvensiyasi (PIC)
5. Yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti (GMP)

Tayanch iboralar: WHO, ICH, PIC, GMP, GMP bo'yicha inspektorlar.

DV dunyoning barcha mamlakatlarida talab etiladigan universal mahsulot bo'lib, uning sifati inson organizmiga havfsizligi va samara-dorligi bilan belgilanadi. DV ning dunyo bozoridagi narxi 600 milliard AQSH dollardan ortiq baholangan (2009 y), 12% millatlararo farmatsevtik kompaniyalar o'zining mahsuloti bilan qariyb dunyo farmatsevtika bozorining 80% ni ʻamrab olgan va u DV ga dunyoviy ahamiyatga ega bo'lgan mahsulot sifatida qarashga olib kelmoqda. Bu esa

turli region va mamlakatlar o'rtasida dori vositalari muomalasi sohasidagi barcha me'yoriy va qonun chiqaruvchi aktlarni uyg'unlashtirish zarur ekanligini taqazo etmoqda.

Bugungi kunga kelib dori vositalari muomalasi sohasida hujjatlarni tartibga solish bo'yicha bir qancha halqaro va regional tashkilotlar faoliyat yurgazmoqdalar, masalan Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (WHO), farmatsevtik injenering halqaro assotsiatsiyasi ("International Society for Pharmaceutical Engineering"- ISPE), "farmatsevtik inspeksiya (GMP bo'yicha inspektorlar) hamkorlik sxemasi" ("Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme" -PIC/S), halqaro farmatsevtik tashkilot (FIP), regional: DV ro'yxatdan o'tkazishga qo'yilgan texnik talablarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiyalash) bo'yicha Halqaro konferensiya – ICH (International Conference of harmonization, www.ich.org), Osiyo janubi-sharqiy davlatlarining hamdo'stlik tashkiloti (ASEAN), Yevropa farmakopeyasini yaratish bo'yicha Konvensiya va b.

Dunyoning ko'pgina davlatlarda tibbiyotda qo'llashga ruxsat etilgan va foydalanishga kirib kelayotgan DV ning sifati ularni ishlab chiqarish jarayonini litsenziyalash orqali ta'minlanmoqda. Bunda DV yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti - GMP - Good Manufacturing Practice (DV ishlab chiqarish va sifatini nazorat qilishni tashkil etish qoidalari) tamoyillarining talablari asosida ishlab chiqarilishi kerak bo'ladi.

Dori vositalarining dunyo bozori talablariga mos kelishini tasdiqlash uchun muayyan sertifikatlashtirish jarayonini o'tkazish zarur. DV muomalasi sohasidagi sertifikatlashtirish ularning sifati, havfsizligi va samaradorligi, shuningdek sifatni ta'minlash va sifatni boshqarishni mosligini tasdiqlash bilan bog'liq. Halqaro bozordagi savdo-sotiq uchun DV ni sertifikatlashtirish tizimi WHO tomonidan ishlab chiqilgan bo'lib, uning asosiy qismi bo'lib GMP talablariga mos kelishi xisoblanadi. GMP talablariga rioya qilishdan tashqari ishlab chiqaruvchilar uchun mamlakatda dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazuvchi va ularni doimiy tekshiruvchi (2 yilda 1 martadan kam bo'lmagan) inspeksiya tizimi tashkil etilgan va faoliyat ko'rsatayotgan bo'lishi zarur.

2.1. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (WHO)

Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (WHO) Birlashgan millatlar tashkilotining maxsus agentligi sifatida 1948 yilda tashkil topgan. Bugungi kunda 192 ta davlat mazkur tashkilotga a'zo. Uning faoliyatini dunyoning ayrim regionlarida joylashgan 6 ta regional byurodan tashkil topgan shtab-kvartira sekretariati boshqaradi. Tashkilotning salmoqli ishlari a'zo-davlatlar tomonidan olib boriladi. Mazkur ishlarni Sog'liqni saqlash vazirliklari, markazlar, WHO ekspertlari va boshqa manfaatdor tashkilotlar va mutaxassislar bajaradilar.

WHO ning strategik maqsadi quyidagilardan iborat:

- o'lim, kasallanish va ishga layoqatsizlikni kamaytirish;
- sog'lom hayot kechirish tarzini qo'llab – quvvatlash, atrof-muhit va kasalliklar bilan bog'liq bo'lgan havf-xatar omillarini kamaytirish;
- sog'liqni saqlash tizimini rivojlantirish;
- ilg'or sog'liqni saqlash tashkilotlarining siyosatini yurgazish va tashkil etish.

WHO ning Ustaviga (Konstitutsiyasi) binoan uning vazifalariga eng avvalo oziq-ovqat, dori, biologik va boshqa mahsulotlar uchun halqaro standartlarni ishlab chiqish kiradi. Uning me'yoriy hujjatlari majburiy hisoblanmaydi, balki ulardan foydalanish xarakteri milliy darajada, ya'ni WHO ga a'zo har bir davlatning qaroriga ko'ra majburiy, tafsiya darajasida hal etiladi. Tashkilot takliflar, uslubiy ko'rsatmalar va olib borilgan ishlar yuzasidan ma'ruzalar tayyorlaydigan ekspertlar qo'mitalarining ishlarini tashkil etadi va rahbarlik qiladi.

DV uchun ishlab chiqilgan talablarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiya) uchun taklif etilgan tashkilot materiallaridan GMP va GCP qoidalari, farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish tartib - qoidalari bo'yicha takliflar, turg'unligi va bioekvivalentlikni o'rganish bo'yicha uslublar, dori vositalarini ishlab chiqarish korxonalarini va ularni tarqatish yo'llarini inspeksiya (tekshiruvdan) o'tkazish, Halqaro farmakopeyalar, halqaro biologik standartlarni tuzish kabi faoliyatini alohida e'tiborga loyiq deb takidlash joiz.

2.2. Insonlar uchun qo'llaniladigan dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazishga qo'yilgan texnik talablarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiyalash) bo'yicha Halqaro konferensiya (ICH)

Butun dunyoda farmatsevtik ishlab chiqarishda globalashuv jarayonining rivojlanib ketishi, turli davlatlardagi har xil milliy standartlarning mavjudligi dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazishni

qiyinlashishiga olib keldi va bu 1989 yilda WHO ning Parijda dori vositalarini tartibga solish bo'yicha bo'lib o'tgan konferensiyasida mazkur masala o'z echimini topishiga sabab bo'ldi. 1990 yilda AQSH, Yevropa hamjamiyati (EH) va Yaponiya davlatlari agentligining tartibga solish organlari namoyondalari va ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasi tomonidan garmonizatsiyalash bo'yicha Halqaro konferensiya - **ICH** tashkil etildi (www.ich.org) (ICH Jenevadagi farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasining Halqaro federatsiyasi shtab-kvartirasida joylashgan).

Bugunga kunga kelib ICH tarkibiga 6 ta a'zo, 3 ta nazoratchi (ovoz berish xuquqiga ega emas) va farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasining Halqaro federatsiyasi (IFPMA) kirgan.

ICH boshqaruv organida EH, AQSH va Yaponiyadan ikkitadan vakil, bittasi davlatning nazorat organi tomonidan, ikkinchisi esa mazkur davlatning innovatsion farmatsevtika ishlab chiqaruvchilari assotsiatsiyasi-tomonidan faoliyat yurgazadilar. Shuning uchun ushbu tashkilotni ba'zida "uch tomonlama tashabbus" deb ham ataladi.

1. EH dan:

- dori-darmonlarni baholash bo'yicha Yevropa agentligi (EMA);
- farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasining Yevropa federatsiyasi (EFPIA);

2. AQSHdan:

- dori vositalari va oziq-ovqat mahsulotlari bo'yicha Adminstratsiyasi (FDA);
- AQSH farmatsevtika ishlab chiquvchi va ishlab chiqaruvchilari assotsiatsiyasi (PhRMA);

3. Yaponiyadan:

- Yaponiya SSV (MHW)dori vositalari va tibbiy texnika, mehnat va ijtimoiy masalalar bo'yicha Agentligi va sog'liq soxasi bo'yicha Milliy ilmiy instituti;
- Yaponiya farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasi (JPMA).

ICH ning kuzatuvchilariga WHO, erkin savdo qilish Yevropa Assotsia-siyasi va Kanada SSV kiradi.

Bugungi kunga kelib ICH raxbariyati quyidagi 4 ta asosiy yo'nalish bo'yicha faoliyat yuritmoqda:

havfsizlik – S (Safety, bezopasnost)

samaradorlik – E (Efficacy, effektivnost)

sifat – Q (Quality, kachestvo)

soxalararo hujjatlar – M (mejditsiplinarnye dokumenty)

ICH ning asosiy maqsadi:

- inson, biologik va material resurslardan tejamkorlik bilan foydalanish;
- innovatsion preparatlarni tatbiq etish jarayonidagi qiyinchiliklarni bartaraf etish;
- sifat, samaradorlik va havfsizlikni ta'minlashga rioya qilgan holda Yangi dori vositalardan ko'proq foydalanishni amalga oshirish.

ICH ning vazifalari:

- dori vositalarini amaliyotga tezlik bilan kirib kelishini va bemorlarga tez etib borishini ta'minlash maqsadida tartibga soluvchi organlar va ishlab chiqaruvchilar o'rtasida konstruktiv dialog olib borish maqsadida forumlar tashkil etish (dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazishdagi farqlar);
- dori vositalarining monitoringini olib borish va uyg'unlashgan (garmonizatsiya) texnik talablarni Yangilash;
- uyg'unlashtirish (garmonizatsiyalash) yordamida terapiya va Yangi texnologiyalarni rivojlantirish maqsadida dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish texnik talablardagi farqni olib tashlash;
- uyg'unlashtirilgan (garmonizatsiyalash) yo'riqnomalarni tushuntirish va tarqatish;
- talablarni umumlashtirish.

Insonlar uchun dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazishga qo'yilgan texnik talablarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiyalash) texnik muxokamalar, Davlat nazorati, ICH doirasidagi konsultatsiyalar, matnlarni tayyorlash va tasdiqlash, ICH qarorlarini milliy organlar tomonidan qabul qilinishi orqali amalga oshiriladi. ICH doirasida dori vositasining havfsizligini - klinikagacha bo'lgan sinovlar (zaharlilik, kanserogenlik, farmakokinetika, toksikokinetika, reproduktiv

zaharlilikni o'rganish), klinik sinovlarni o'tkazish bo'yicha rejalarni tuzish, havfsizlik monitoringini olib borish, klinik sinovlarni o'rganish rejasini tuzish va nazorat qilishda kommunikatsiya muammolari (faolliligi) va sifat (turg'unlikni o'rganish, analitik usullar validatsiyasi, yot moddalarga sinovlar o'tkazish, farmatsevtik ishlab chiqarish va spetsifikatsiya) kabi savollarga echim topiladi.⁴

ICH Q10- maqsadlari:

- “Mahsulotning bozordagi aylanmasi”- ishlab chiqarish, iste'molchi talablarini ta'minlash (registratsionnoe dose)

- mahsulot sifati va nazoratning jarayonga nisbatan holati
- yaxshilanishlarning uzluksizligi ta'siri
- GMP talablarining ICH bilan bog'liqligi.

Dori vositalari sifatini nazorat qilish

- ICH Q9 (upravlenie riskami kachestva) «Sifat: mahsulot ishlab chiqarish va iste'molchiga etib borguncha bo'lgan jarayonni talabga javob berish darajasi» (ICH Q6A)

- ICH Q6A «Talablar: bemorlar kutayotgan natijalarni beradigan talablar va mahsulot ishlab chiqarish va iste'molchiga etib borguncha bo'lgan jarayonga qo'yilgan talablar».

- ICH Q6A «Sifat: qo'llanishga tavsiya qilingan dori moddasi va dori preparatining yaroqliligi».

shunday qilib ICH doirasidagi uslubiy qo'llanmalarni tuzishda asosan WHO, Yaponiya, Yevropa ittifoqi davlatlari va AQSH ning klinik sinovlarni o'tkazish bo'yicha qoidalardan (GSP) foydalanilgan va unda mazkur hujjatlarning uyg'unlashuvi o'z ifodasini topgan.

2.3. Standartlash bo'yicha halqaro tashkilot (ISO)

Standartlash bo'yicha Halqaro tashkilot (**International Organization of Standardization- ISO**) (www.iso.org) Birlashgan millatlar tashkiloti (OON) tomonidan 1946 y oktyabr oyida tashkil etilgan.

Uning asosiy vazifasi - halqaro savdo-sotiq va ilmiy-texnikaviy tariqqiyot rivojlanishiga ko'maklashadigan halqaro standartlarni (tavsiyanomalar) ishlab chiqish. Jami ISO tarkibida 100 qo'mita-a'zolar, ulardan tashqari a'zo-muxbirlari bor (rivojlanayotgan mamlakatlar uchun). Halqaro standartlarni (tavsiyanomalar) ishlab chiqish uchun qator komissiya va qo'mitalar tashkil etilgan va tasdiqlangan. Bularga:

- Halqaro elektrotexnika komissiyasi (MEK) tibbiyot elektrotexnika vositalarining havfsizligini belgilab beradigan standartlarni ishlab chiquvchi qo'mita.

- Me'yorlashtirish bo'yicha Yevropa qo'mitasi (EKN),
- Elektrotexnikaviy me'yorlashtirish bo'yicha Yevropa qo'mitasi (EKEN),
- Sifatni nazorat qilish bo'yicha Yevropa tashkiloti (EOKK) va boshqalar kiradi.

MEK va ISO da jami tashkil etilgan:

Tibbiyot mahsulotlarini standartlash bo'yicha 14 texnika qo'mitasi; sekretariatlar - 7 tasini Germaniya, 3 - AQSH, 2 – Buyuk Britaniya, 1-shvetsiya va 1- Daniya olib boradi.

ISO ilk bor 1987 y Britaniya standarti 5750 asosida ISO 9000 sifat tizimi bo'yicha halqaro standartini ishlab chiqdi. 1994, 2000 va 2008 yy mazkur standart qayta ko'rib chiqildi va unga standart sifatida emas balki sifat menedjmenti tizimi (SMT) sifatida qaraladigan bo'ldi.

ISO ning tashkiliy tizimi *rahbar organlar va. texnik qo'mitalardan iborat. Rahbar organlarga* General assambleya va kengash kirsa, *texnik qo'mitalarga texnik raxbar byuro, komitetlar osti va texnik konsultativ guruxlar kiradi.*

ISO 9000 seriya qoidalarini 190 tadan ortiq mamlakatlar qabul qilgan. ISO 9000 seriya qoidalari mahsulotning hayotiy davrini barchasini o'z ichiga olib, unda sifatga qo'yiladigan talablar iste'molchining shaxsan ishtirokida ishlab chiqiladi. Sifatni ta'minlashning an'anaviy usullarida sifat

1. ⁴ V.N. Abdullabekova, A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev “Dori vositalarini sifatini ta'minlash” o'quv qo'llanmasi, Toshkent, 2016y. (Toshkent, 2016. Ro'yxatga olish raqami №26-107.OO'MTV ning 2016 y 22 yanvar 26-sonli buyrug'i).

bilan bog'liq bo'lgan muammolarni turli xil tuzatishlar kiritish yordamida hal etilar edi. Endilikda mazkur qoidalarga muammolarni echish bo'yicha talablar kiritildi.

shuningdek, audit jarayoniga ham o'zgartirishlar kiritildi. Agar avvalari auditorning vazifasi faqatgina sifatning qo'yilgan standartda keltirilgan talablarga mos kelishini tekshirishdan iborat bo'lsa, endilikda ISO standartlarining Yangi tahririda SMT tarkibiga sifatni doimiy ravishda mukammallashtirish jarayonini kiritib borish talab etiladigan bo'ldi. Shunday qilib, auditor faqatgina sifatning qo'yilgan standartda keltirilgan talablarga mos kelishini tekshiribgina qolmay, balki olingan natijalarni tahlil etib, doimiy ravishda sifatni oshirib borish ustida ham o'ylashi talab etildi.

Bugungi kunda Yangi ISO 15378:2006 hujjat ishlab chiqildi. Mazkur standart farmatsevtika sohasi ekspertlari ishtirokida ishlab chiqilgan bo'lib, u sifat menejmenti ISO 9001:2000 va tibbiyot mahsulotlarini ishlab chiqish, ishlab chiqarish va birlamchi o'ram materiallarni yetkazib berish bo'yicha GMP tamoillarini o'z ichiga olgan.

ISO 9000 – 3 ta asosiy standart va turli xil rahbar yo'riqnomalarni o'z ichiga oladi.

- ISO 9000:2005 Sifat menejmenti tizimi – Asosiy qoidalar va lug'at;
- ISO 9001:2008 Sifat menejmenti tizimi – talablar (sertifikatlashtirish uchun qo'llaniladigan halqaro standart);
- ISO 9004:2009 Sifat menejmenti tizimi - faoliyatni yaxshilash bo'yicha takliflar (doimiy yuqori yutuqlarga erishish uchun tashkilot rahbariyati sifat menejmenti tizimidan qanday foydalanish kerakligi ifodalangan).

ISO 9004:2009 da ICHQ10 dan foydalanish takliflari berilgan bo'lib, uning asosida PDCA (Plan-reja, Do-bajar, Check-tekshir va Act - harakat qil (vozdeystvuy)) majmuasi yotibdi.

2.4. Farmatsevtik inspeksiya (GMP bo'yicha inspektorlar) bo'yicha hamkorlik konvensiyasi (PIC)

Mazkur Konvensiya 10 ta Yevropa davlatlari va Avstraliyaning Sog'liqni saqlash milliy organlari tomonidan 1970 yilda imzolangan. **PIC** ning asosiy maqsadi:

- GMP bo'yicha inspeksiyalarni o'zaro tan olish;
- GMP talablarini uyg'unlashtirish;
- farmatsevtik inspeksiya tizimining bir xilligini ta'minlash;
- GMP inspektorlarini tayyorlash;
- ma'lumotlar bilan almashish;
- o'zaro ishonch.

O'tgan asrning 90 yillar boshlarida YEvropa ittifoqi va PIC o'rtasida kelishmovchiliklar yuzaga keldi. Bunga sabab PIC a'zosi bo'lgan ba'zi Yevropa ittifoqi davlatlariga Konvensiyaga a'zo bo'lmoqchi bo'lgan Yevropaga kirmagan davlatlar bilan bitim tuzishga ruxsat berilmadi. Bu vaqtda mazkur davlatlar bilan bitim tuzish huquqi faqat PIC a'zosi bo'lmagan Yevropa Komissiyasiga berilgan edi. Shuning uchun PIC ni kengaytirish maqsadida 1995 yilda farmatsevtik inspeksiya bo'yicha hamkorlik sxemasi –PIC/S tuzildi. PIC/S tarkibiga davlatlar emas balki GMP qoidalarga rioya qilishni ta'minlovchi PIC/S a'zosi bo'lgan 26 ta davlatning inspektorlari kirdi.

PIC/S ning maqsadi:

- GMP bo'yicha inspeksiya sohasidagi mas'ul davlat organlari o'rtasidagi o'zaro hamkorlikni mustahkamlash;
- mas'ul davlat organlari o'rtasida ma'lumotlarni taqdim etish va tajriba almashish;
- GMP inspektorlari va ekspertlarini tayyorlashni muvofiqlashtirish;
- dori vositalarini ishlab chiqaruvchilarni inspeksiya jarayonlari va texnik standartlari, shuningdek dori vositalari sifatini nazorat qilish laboratoriyalaridagi nazoratni uyg'unlashtirish va takomillashtirish;
- GMP ni rivojlantirish, uyg'unlashtirish va qo'llab-quvvatlashda ko'maklashish;
- global uyg'unlashtirish maqsadida ekvivalent standartlar va jarayonlar hisobiga mas'ul davlat organlari o'rtasida kooperatsiyani kengaytirish.

PIC/S dori vositalarini ishlab chiqaruvchi korxonalarining GMP talablariga javob berishini tekshiruvchi davlat organlarini inspeksiya nufuzli halqaro organ bo'lib, inspeksiya tizimi,

GMP talablariga mos kelishi haqida xulosa berish; qonuniy talablarning bajarilishi yuzasidan nazoratni, shuningdek inspektorlar va ekspertlarni tayyorlashni ta'minlaydi.

3-jadval

PIC va PIC/S farqlovchi tomonlari

Ko'rsatkich	PIC	PIC/S
qabul qilingan shakli	konvensiya	sxema (tizim)
davlatlarning hamkorlik shakli	rasmiy shartnoma	tasdiqlanmagan shartnoma (norasmiy)
xuquqiy status	bor	yo'q
hamkorlik ob'ektlari	mamlakatlar	sog'liqni saqlash tashkilotlari
asosiy maqsadi	GMP talablari bo'yicha tekshirishlarni tan olish	ma'lumotlar almashinuvi

2.5. Yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti - GMP - Good Manufacturing Practice

GMP – bu sifatni ta'minlash tizimining bir qismi bo'lib, u mahsulotni doimiy ishlab chiqarilishini va sifat standartlari asosida nazorat etilishini ta'minlaydi. GMP qoidalari birinchi navbatda har bir farmatsevtik ishlab chiqarishda bo'lishi mumkin bo'lgan va tayyor mahsulotning nazorat partiyalarini tekshirishlar yordamida yo'qotib bo'lmaydigan havf-xatarni kamaytirishga qaratilgan.

GMP ning ilk qoidalari 1963 yilda AQSH da qabul qilingan va tadbiq etilgan. Unga ko'ra:

- dori vositasi sifati tayyor mahsulot tahlili orqaligina ta'minlanmaydi;
- u dori vositasini ishlab chiqarish jarayonida ta'minlanishi lozim;
- bu jarayonni nazorat qilish lozim;
- GMP farmakopeyaviy nazoratni oshiradi.

Ya'ni GMP bu:

- faqtgina eng yaxshi mahsulotlarni ishlatish;
- o'z vazifalarini to'liq va sidqildan ado etadigan yuqori malakali xodimlar;
- sifatni ta'minlash;
- bajarilishi lozim bo'lgan jarayonlarni rasmiylashtirish, ular asosida bajarish va nihoyat bajarilgan ishlarni rasmiylashtirish;
- xujjatga mos ravishda sifatli mahsulotni ishlab chiqarish kafolatini beruvchi texnologiyalardan foydalanish;
- havf-xatarni oldini olish;
- tozalik va gigienaga amal qilishdir.

Bugungi kunda GMP qoidalaridan 40 tadan ortiq mamlakatlar foydalanmoqdalar va 140 taga yaqin mamlakatlar tan olganlar. Ishtirokchi mamlakatlarning mahalliy GMP qoidalari ham mavjud «Soglasheniya po farm kontrolyu» (GMP PIC), Yevropa Ittifoqi davlatlarining GMP qoidalari (GMP EU), GMP ASEAN (Janubi-sharqiy Osiyo davlatlari ishtirikchilarning Assotsiatsiyasi), shuningdek WHO ning halqaro talablari (GMP WHO) shular jumlasidandir.

GMP elementlari DV hayotiy davrining barcha bosqichlarida tadbiq etilmoqda, ya'ni yaxshi laboratoriya amaliyoti GLP- Good Laboratory Practice, G(Q)CLP - Good (Quality) Control Laboratories Practice, GCP -Good Clinical Practice - yaxshi klinika amaliyoti, GDP-Good Distribution Practice -yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (raspredelenie), GSP // GTDP - // Good Storage Practice // Good Trade and Distribution Practice – yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti,GPP - Good Pharmaceutical Practice - yaxshi farmatsevtika amaliyoti(apteka), GRP - Good Regulation Practice- yaxshi tartibga solish amaliyoti, GEP – Good Education Practice- yaxshi ta'lim olish amaliyoti va GXP-Good X Practice (kodekslar standarti).

GMP talablari asosida ishlab chiqarishning qat'iy nizomlari:

- GMP talablari asosida dori preparatlarini ishlab chiqarish (sifatini nazorat qilish, sifat xatoliklari boshqaruvi) orqali dori vositalari sifatini ta'minlash;
- sifat standartlari asosida mahsulot ishlab chiqarilayotganligi va nazorat qilinayotganligini bildiradigan, sifatni ta'minlovchi tizim mavjudligi.

GMPEU (EMA)–PIC/S talablari-(Directive 2003/94/EC) (PE-009, Part I)

I qism. Dori vositalarini ishlab chiqarishdagi asosiy talablar:

- sifat boshqaruvi (Quality Management)
- xodimlar (Personal)
- jihozlar va joy (Premises and equipments)
- hujjatlashtirish (Documentation)
- texnologik jarayon (Production)
- sifatni nazorat qilish (Quality Control)
- shartnoma asosida ishlash (Contract manufacture and analysis)
- reklama qilish (Complains and product recall)
- ichki nazorat (Self Inspection)

II qism. Dori vositalari ishlab chiqarishda faol farmatsevtik tarkibga qo'yilgan talablar (API):
sifat boshqaruvi (*Quality Management*)

- sifatni ta'minlash
- ishlab chiqarishga qo'yilgan talablar (GMP)
- mahsulot sifati tahlili
- sifat menejmenti (yo'l qo'yilishi mumkin bo'lgan xatoliklar)

xodimlar (*Personal*)

- umumiy talablar
- asosiy xodimlar
- malakasini oshirish
- xodimlar gigienik talablari

jihozlar va joy(*Premises and equipments*)

- joy
- Umumiy talablar
- Ishlab chiqarish zonasi
- Saqlash zonasi
- Sifatni nazorat qilish zonasi
- Qo'shimcha zonalar
- Uskunalar

Hujjatlashtirish (*Documentation*)

- Umumiy talablar
- Zaruriy hujjatlashtirish
- Spetsifikatsiyalar
- Ishlab chiqarish texnologiyasi va texnologik instruksiya
- Qadoqlash instruksiyasi
- Ishlab chiqarilgan seriya bayonnomasi

Texnologik jarayon (*Production*)

- Umumiy talablar
- Validatsiya
- Xom ashyo
- Oraliq texnologik jarayon va qadoqlanmagan mahsulot
- Qadoqlash materiallari
- Qadoqlash jarayoni
- Tayyor mahsulot
- Sifatsiz va qaytarilgan mahsulotlar

Sifatni nazorat qilish (*Quality Control*)

Sifatni nazorat qilish laboratoriyasi talablari

- hujjatlashtirish
- Namuna olish
- Tahlil o'tkazish

- Barqarorligini o'rganish
shartnoma asosida ishlash (*Contract manufacture and analysis*)

- buyurtmachi
- ijrochi
- shartnoma

Reklama qilish va so'rovlar (*Complains and product recall*)

- tamoil
- Reklama qilish
- so'rovlar

Ichki nazorat (*Self Inspection*)

Tamoyillari

GMP WHO (WHO, TRS № 908, 2003) talablari

- Dori ishlab chiqarishda sifat boshqaruvi
- Sifatni ta'minlash
- Farmatsevtik preparatlarni talablar asosida ishlab chiqarish
- Sanitariya va gigiena
- Kvalifikatsiya va validatsiya
- Reklama qilish
- Mahsulot to'g'risida so'rovlar
- shartnoma asosida ishlab chiqarish va nazorat tahlililinio'tkazish
- Ichki nazorat va audit
- Xodimlar
- Malaka oshirish
- Xodimlar gigiyenasi
- Joy
- Uskunalar
- Xom ashyo va mahsulot bilan muomala
- Hujjatlashtirish
- Ishlab chiqarish jarayonining asosiy qoidalari (texnologicheskiy protsess)

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dori vositalari muomalasi sohasida hujjatlarni tartibga solish bo'yicha Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti roli
2. Dori vositalari sifatini ta'minlashda halqaro standartlar. GMP qoidalari
3. GMP talablari asosida ishlab chiqarishning qat'iy nizomlari
4. Dori vositalari sifatini ta'minlashda halqaro standartlar. ICH tavsiyalari
5. tayyor mahsulot va Yangi substansiyalarning turg'unligini o'rganishda ICH tavsiyalari
6. Dori vositalari sifatini ta'minlashda halqaro standartlar. ISO talablari
7. Farmatsevtik inspeksiya (GMP bo'yicha inspektorlar) bo'yicha hamkorlik konvensiyasi-PIC
8. Farmatsevtika sohasiga halqaro standartlarni joriy etishni muvofiqlashtirish bo'limi va uning vazifalari

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 “Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari” Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo’jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

4-MAVZU: MAXALLIY VA CHET ELDAN KIRIB KELAYOTGAN DORI VOSITALARINI RO‘YXATDAN O‘TKAZISH TARTIBI

Reja:

1. Farmatsevtik mahsulotlarni ro‘yxatdan o‘tkazish
2. AQSH da dori vositalarini qayd etish
3. Yevropa Hamdo‘stlik davlatlarida farmatsevtik mahsulotlarni ro‘yxatdan tkazish tartibi

Tayanch iboralar: *ro‘yxatdan o‘tkazish, sifatni nazorat qilish, farmatsevtik maxsulotlar.*

Dori vositalarini ishlab chiqish, ularning xususiyatlarini (fizik-kimyoviy, farmakologik) o‘rganish, ishlab chiqarish, sotish va b. sohadagi globallashuv jarayonlari dori vositalari havfsizligi, faolligi va sifatiga qo‘yilgan halqaro talablarni kuchayishiga, shuningdek uyg‘unlashuviga olib kelmoqda.

Farmatsevtik mahsulotlarni ro‘yxatdan o‘tkazish dori bozorini barcha ko‘rsatkichlari bo‘yicha muvofiqlashtirishda asosiy vazifalardan biri bo‘lib hisoblanadi: ruxsat etilgan vositalar ro‘yxati, ularning faolligi, havfsizligi va sifati, vrachlar va bemorlar uchun yo‘riqnomalar va b. Farmatsevtik mahsulotlarni ro‘yxatdan o‘tkazishning hozirgi kundagi asosiy maqsadi ishlab chiqaruvchining bergan ma’lumotlari asosida mazkur mahsulotni bozorga chiqarishga ruxsat berish kabi muammoni hal etishdan iborat va u GMP qoidalari bilan uzviy bog‘langan.

WHO ning ma’lumotlariga ko‘ra ko‘pgina davlatlar farmatsevtik mahsulotlar muomalasi sohasida kuchli nazorat tizimiga ega.

3.1. Farmatsevtik mahsulotlarni ro‘yxatdan o‘tkazish

Farmatsevtik mahsulotlarni ro‘yxatdan o‘tkazish quyidagi vazifalarni o‘z ichiga olgan: xuquqiy asosi, qayd etish siyosati, ro‘yxatdan o‘tkazish talabnomasining turlari va xajmi, ro‘yxatdan o‘tkazish uchun tayyorlanadigan hujjatlarni rasmiylashtirishi bo‘yicha uslubiy ko‘rsatmalar, ro‘yxatdan o‘tkazish jarayoni, ro‘yxatdan o‘tkazgandan keyingi o‘zgartirishlar va ro‘yxatdan o‘tkazuvchi tashkilot.

Bugungi kunda dori vositalarini qayd etish jarayoni quyidagi vazifalarni o‘z ichiga oladi:

1. qonuniy asoslari;
2. qayd etish siyosati;
3. ro‘yxatdan o‘tkazish uchun talabnoma turlari va ko‘rinishi;
4. qayd etish uchun to‘plangan hujjatlarni tayyorlash bo‘yicha uslubiy ko‘rsatmalar;
5. qayd etish jarayoni;
6. ro‘yxatdan o‘tgandan keyingi o‘zgartirishlar;
7. qayd etuvchi organ.

Mazkur ketma-ketliklarni amalga oshirishda ma’lum regional va milliy farqlar ham mavjud, masalan, Amerika, Yevropa va boshqa mustaqil (Norvegiya, Avstraliya va b.) modellarni olish mumkin. Ba’zi davlatlarda ushbu jarayon farmatsevtik mahsulotlarni litsenziyalash, ba’zilarida – ularni sotish uchun yoki olish uchun ruxsat berish, yoki maqullash (AQSH) deyiladi. Yevropada bu jarayon milliy va regional bosqichlarda amalga oshiriladi va EH davlatlarining barchasiga taaluqli bo‘lib, uni mustaqil ekspertlar amalga oshiradi.

Dori vositalarini qayd etishning qonuniy asoslari. Dori vositalarini qayd etish jarayoni dori vositalari to‘g‘risidagi qonunlarning markaziy qismini tashkil etadi. Davlat dori vositalarini sotish va tarqatishni, shuningdek qaysi dori vositasini ro‘yxatdan o‘tkazish kerakligini tartibga soladi. Rivojlangan mamlakatlarda ro‘yxatdan “dori vositasi” emas balki “farmatsevtik (yoki dorivor)

mahsulot”, ya’ni ma’lum ishlab chiqaruvchining tayyor dori vositasi o‘tkaziladi. Substansiyalar esa ro‘yxatdan o‘tkazilmaydi, ammo farmakopeya talablari (yoki master-fayl) asosida baholanadi. Qonunda qayd etish organlarining vazifalari, qayd etish hujjatlari va ularga qo‘yilgan talablar, ularni ko‘rib chiqish qoidalari va muddatlari belgilangan bo‘ladi.

Dori vositalarini qayd etish siyosati. Dori vositalarini qayd etish siyosati dori vositalari to‘g‘risidagi qonunlarda belgilab berilgan. Bu siyosat liberal (EH davlatlarida kabi) yoki cheklovchi bo‘lishi mumkin. Masalan, Yevropa direktivalariga ko‘ra dori vositasi faqat faolligi, havfsizligi yoki sifati bo‘yicha talablarga to‘g‘ri kelmasa qaytarilishi mumkin. Boshqacha qilib aytganda dori vositasining farmatsevtik bozorda xuddi shunday o‘xshashi bo‘lganligi yoki narxi balandligi sababli ro‘yxatdan o‘tkazmasligi mumkin emas (bunday davlatlarda qayd etilgan dori vositalarining soni 25-25 mingtani tashkil etadi). Norvegiyada esa faqatgina Yangi orginal dori vositalari ro‘yxatdan o‘tkaziladi (qayd etilgan dori vositalarining soni 5 mingta).

Dori vositalarini ro‘yxatdan o‘tkazish uchun talabnoma turlari va ko‘rinishi. Bugungi kunda qayd etish organlarida dori vositalarini ro‘yxatdan o‘tkazish maqsadida talabnomaning 3 xil ko‘rinishi mavjud:

- to‘liq talabnoma (innovatsion yoki orginal preparat uchun);
- qisqartirilgan talabnoma (djeneriklar uchun);
- qayd etilgan preparat talabnomasiga o‘zgartirishlar yoki qo‘shimchalar.

Djeneriklar uchun qayd etish jarayoni qisqartirilgan ko‘rinishda amalga oshiriladi va odatda “havfsizlik” va “faollik” bo‘yicha hujjatlar talab etilmaydi. Taqdim etilayotgan hujjatlar to‘plami “ro‘yxatdan o‘tkazish uchun dose – registratsionnoe dose” deb yuritiladi. Ro‘yxatdan o‘tkazish uchun dose 4 ta asosiy bo‘limlardan iborat: “rezyume dose- dose rezyumesi”(mahsulot va uni ishlab chiqaruvchi to‘g‘risida ma’lumot), “sifat”(mahsulotning fizik, kimyoviy va farmakologik xususiyatlari, ishlab chiqarish va nazorat to‘g‘risida ma’lumotlar), “havfsizlik”(klinikagacha bo‘lgan sinovlar, hayvonlarda yoki b. o‘rganilgan tibbiy-biologik xususiyatlar) va “faollik” (klinik sinovlar natijalari).

Hozirgi kunda ICH talablari asosida “Umumiy texnik hujjat” (общий технический документ- CTD Директива Евросоюза 2003/63/ES от 25 июля 2003 г) ishlab chiqilgan.

“Umumiy texnik hujjat”(CTD) 5 moduldan tashkil topgan:

- 1-modul - regional administrativ ma’lumot;
- 2-modul – sifat, klinikagacha va klinika bo‘yicha rezyume va umumlashtiruvchi ma’lumot;
- 3-modul –“sifat” bo‘limi;
- 4-modul –klinikagacha bo‘lgan sinovlar to‘g‘risida xisobot;
- 5-modul –klinik sinovlar to‘g‘risida xisobot.

shu erda rezyume va umumlashtiruvchi ma’lumot to‘g‘risida aytib o‘tish joiz. Rezyume mustaqil ekspert tomonidan tuziladi va imzolanadi, unda ro‘yxatdan o‘tkazish maqsadida ma’lum bo‘lim ma’lumotlarining yaroqliligini baholash natijalari keltirilgan bo‘ladi. Umumlashtiruvchi ma’lumot esa ariza bergan tashkilot tomonidan ishlab chiqiladi va bunda dose tarkibi umumlashtiriladi.⁵

Qayd etish uchun to‘plangan hujjatlarga talablar. Qayd etish uchun to‘plangan hujjatlarning tarkibi va xajmi, shuningdek tayyorlash bo‘yicha uslubiy ko‘rsatmalar ko‘pgina davlatlarda qonunosti aktlarda belgilangan bo‘ladi. Mazkur talablar sifat tizimining muhim elementlaridan hisoblanadi. Ro‘yxatdan o‘tkazish uchun dose (регистрационное доце – RD) tayyorlangan hujjatlarini tekshirish, ro‘yxatdan o‘tkazish jarayonini yengillashtiradi va tezlashtiradi.

Talablarni 2 ta toifaga bo‘lish mumkin: 1.bor bo‘lgan ma’lumotlar (ishlab chiqarish jarayonining bayoni, tatqiqotlarni (turg‘unlik, biosamaradorlik, farmakologik, toksikologik va b.) olib borish uslublari va ularning natijalari keltirilgan;

1. ⁵ V.N. Abdullabekova, A.N. Yunusxo‘jaev, Q.A. Ubaydullaev “Dori vositalarini sifatini ta’minlash” o‘quv qo‘llanmasi, Toshkent, 2016y. (Toshkent, 2016. Ro‘yxatga olish raqami №26-107.OO‘MTV ning 2016 y 22 yanvar 26-sonli buyrug‘i).

2.EH ning instruktiv-uslubiy ko'rsatmalari. Ular bir qancha bo'limlarda (A.I.S va D) yoritilgan bo'lib, o'nlab hujjatlarni o'z ichiga olgan. Mazkur hujjatlarda Yangi preparatlarning farmatsevtik, farmakologik, ekologik va klinik tatqiqotlar muammolari, shuningdek ishlab chiqarishga tayyorlash va sifatni ta'minlash kabi masalalar yoritilgan bo'ladi.

Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish jarayoni. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish jarayoniga taqdim etilayotgan hujjatlarni ko'rib chiqish qoidasi va muxlati, to'liq talabnoma (innovatsion yoki orginal preparat uchun), qisqartirilgan talabnoma (djeneriklar uchun), qayd etilgan preparat talabnomasiga o'zgartirishlar yoki qo'shimchalar kiritish, apellyasiya mexanizmining mavjudligi, qayd etish to'lovlari va boshqa elementlarni kiritish mumkin.

Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazishda ba'zida qisqartirilgan jarayoni qo'llaniladi, bunda dori vositasining farmatsevtika bozorida tezlik bilan paydo bo'lishi tibbiyot yoki sotsial amaliyotda muhim ahamiyatga ega bo'ladi. Bunday dori vositalari uchun ro'yxatdan o'tkazishning barcha bosqichlarida ushlanib turishlar olib tashlanadi, klinik sinovlarning 3-fazasi tugallanmasdan sotish huquqi beriladi. Ushbu holatda klinik sinovlarning 3 -fazasi 4-fazaga aylanadi.

Talabnomalarni ko'rib chiqish tashqi ekspertlar va nazorat tizimi tomonidan amalga oshiriladi. AQSH da bunday ishlarni davlat organlari amalga oshiradi. Ba'zan taqdim etilayotgan hujjatlar to'plami bir necha nusxalarda bo'ladi va bunda ular turli rangdagi jildlarga joylashtiriladi. Masalan, spetsifikatsiyalar va analitik uslublar qizil rangdagi jildga, ishlab chiqarish bayoni-ko'k jildga, farmakologik-yashil rang va x.k. Bunday saralash registratsion organlarning texnik xizmatchilariga qulaylik yaratadi, ya'ni ularni rangiga qarab osongina taqsimlash imkoni bo'ladi: spetsifikatsiyalar – nazorat-tahlil laboratoriyalariga, ishlab chiqarish bayoni – GMP inspektorlariga va x.k. Shu tufayli bunday hujjatlarni tekshirish tezlashadi.

Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish jarayonida eng qiyin tomonlaridan biri bu talabnomalarni ko'rib chiqish muhlatidir. Belgilangan 6 oy muxlat o'zini oqlamadi, shuning uchun qayd etish jarayonini bosqima-bosqich ko'rib chiqish tizimi joriy etildi (talabnoma hujjatlarini ko'rib chiqish reglamenti - Yevropacha tizim), ya'ni har bir bosqichga alohida vaqt ajratiladi (jami 210 kun), etishmayotgan hujjatlarni etkazish uchun ketgan vaqt umumiy vaqtdan olib tashlanadi ("soatning to'xtab qolishi" tamoili).

Ro'yxatdan o'tgandan keyingi o'zgartirishlar. AQSH va EH davlatlarida sifatsiz mahsulotlarni chiqarish havfi va istemolchiga havf tug'dirishi darajasiga qarab ruxsat etilgan o'zgartirishlarning aniq tasnifi keltirilgan.

EH davlatlarida o'zgartirishlar 2 turga bo'lingan: muhim bo'lmagan I (A va V) jami 47 turi va II-muhim bo'lgan (Yangi talabnoma talab etiladi). Bunday xollarda tartibga soluvchi organ bilan dastlabki ruxsat kelishib olinadi, muhim bo'lmagan xollarda esa to'g'ridan – to'g'ri o'zgartirish kiritiladi.

- Agar dori vositasi uchun Yangi tarkib tanlangan bo'lsa, Yangi talabnoma taqdim etiladi, Yangitdan qayd etiladi va Yangi shaxodatnoma beriladi, shaxodatnoma muxlati unga berilgan vaqtdan boshlab xisoblanadi.

- Muxim bo'lmagan o'zgartirish yoki qo'shimchalar uchun tartibga soluvchi organdan ruxsat olinadi va o'zgartirish uchun talabnoma taqdim etiladi. Bunda avvalgi qayd etish raqami qoladi va muxlati o'zgartirilmaydi.

- Muhim bo'lgan o'zgartirishlar haqida tartibga soluvchi organga xabar beriladi va agar organdan rad etish javobi olinmasa (masalan 2 oy), unda o'zgartirishlar organning ruxsatisiz ham amalga oshiriladi.

- Unchalik muhim bo'lmagan o'zgartirishlar so'ngi habarlarda keltiriladi va ular yillik xisobotlarga kiritiladi.

Ro'yxatdan o'tkazish organi. Rivojlangan mamalakatlar tajribasi va WHO ning tavsiyalariga ko'ra dori vositalarining ro'yxatdan o'tkazish organi SSV qoshida bo'lib, sohaga taaluqli bo'lgan barcha masalalarni o'z qo'liga olgan institut yoki agentlik ko'rinishidagi mustaqil organ bo'lishi kerakligini ko'rsatdi. Aksariyat xollarda mazkur nazorat organlarining nomi va vazifalari qonunlashtirilgan bo'lib, ularning byudjeti parlament tomonidan tasdiqlanadi. Organning rahbari

SSV dan ham yuqori darajada bo'lgan tashkilot tomonidan tayinlanadi va olib tashlanadi. Ya'ni SSV nazorat organining faoliyatiga ta'sir ko'rsata olmaydi.

SSV asosan organning faoliyati, talabnomalarni ko'rib chiqish muddatlari, qabul qilinayotgan qarorlar yuzasidan umumiy nazorat olib boradi, tibbiyotga kerak bo'lgan dori vositalarini qaytarilmasligi va faolligi kam bo'lgan dori vositalarini ro'yhatdan o'tkazmaslikni kuzatib turadi.

Dori vositasini qayd etish uchun taqdim etilayotgan hujjatlar konfidensial bo'lib, ularni hattoki farmakopeya qo'mitasi va komissiya ham ko'rishga yoki ekspertiza qilishga haqqi yo'q, garchi spetsifikatsiyalar loyihalarini tekshirishda tegishli mutaxassislar qatnashishlari mumkin. Shuning uchun organ xodimlari va tashqi ekspertlar tegishli shartnomalarni imzolaydilar.

3.2. AQSH da dori vositalarini qayd etish

AQSH da dori vositalarini qayd etish, ishlab chiqarish korxonalar inspeksiyasi, maxalliy va import qilinayotgan barcha mahsulotlar sifatini nazorat qilish bo'yicha FDA – food and drug Administration shug'ullanadi. Umuman olganda AQSH da dori vositalarini qayd etish tizimi majud bo'lmay, u erda “maqullash” deb ataladi va dori vositalarining reestri ham mavjud emas. Nazorat markazlashgan xolda olib boriladi. Federal ahamiyatga ega bo'lgan qonunlar va farmoyishlarni AQSH kongressi (milliy davlat organi) tasdiqlaydi, uning ijrosi esa FDA tomonidan ta'minlanadi. Dori vositalarining sifatini nazorat etish bo'yicha 4 ta federal qonun ishlab chiqilgan:

Federal Food, Drug and Cosmetic Act

Generic Drug Enforcement Act

Fair Packigning and Labelling Act

Public health Services Act

Dori vositalarini qayd etish quyidagi ketma-ketlikda amalga oshiriladi:

- Yangi dori vositasining klinik sinovlarini o'tkazish uchun talabnoma (IND);
- Yangi dori vositasi uchun arznoma (NDA);
- Yangi dori vositasi (jenerik) uchun qisqartirilgan arznoma (ANDA);
- dori vositasining master-fayli uchun talablar (DMF).

3.3. Yevropa Hamdo'stlik davlatlarida farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish tartibi

Yevropa Hamdo'stlik davlatlarida farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazishda quyidagi huquqiy asoslarga tayaniladi:

Qarorlar (postanovlenie-regulations) barcha EH davlatlariga majburiy xisoblanadi va ular milliy standartlar tarikibiga kiritilishi shart emas.

Qoidalar (rules) va ko'rsatmalar (guidelines) barcha EH davlatlariga majburiy xisoblanadi.

Direktivalar (directives) barcha EH davlatlariga majburiy xisoblanadi va ular milliy standartlar tarikibiga kiritilishi shart.

Qarorlar (dicisions) barcha EH davlatlariga majburiy xisoblanadi .

Takliflar (recomendations) barcha EH davlatlariga majburiy emas, ammo ulardan foydalanish maqsadga muvofiqdir.

Dori vositalari ustidan Davlat nazorati EH ga a'zo mamalakatlarining davlat organlari hamda farmatsevtik inspeksiyalar (faoliyat PIC/S tomonidan muvofiqlashtiriladi) tomonidan amalga oshiriladi. Dori vositalari muomalasini muvofiqlashtiruvchi qoidalar 9 jildda ifoda etilgan. Masalan, 2 jildda dori vositasini qayd etish uchun kerak bo'ladigan xujjatlar ro'yxati, qayd etish dosesi (obshiy texnicheskiy dokument-common technical document-CTD), 3 jildda dori vositasining sifati, bezararligi va faolligi bo'yicha ICH ning yo'riqnomasi, 4 jild-GMP ning umumiy va xususiy talablari va b.

Yevropa davlatlarida farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazishda mintaqaviy va milliy standartlar uyg'unlashtirilgan, va ahamiyatli joyi shundaki, mahsulotni ro'yxatdan o'tkazilayotganda talabnomaga ishlab chiqaruvchiga bog'liq bo'lmagan ekspertlarning mazkur dori vositasining “sifat”, “havfsizligi” va “faolligi” to'g'risida bergan xulosalari ilova qilinishi kerak. Shuningdek, Yevropa modelining o'ziga xos tomonlaridan biri bu “sifat” bo'limining “farmatsevtik ishlab chiqarish” qismi, sifat “dose” bo'limida spetsifikatsiya qismini Yevropa farmakopeyasini xisobga olgan xolda baholash, dozalangan dori vositalari uchun xom ashyo sifatida foydalaniladigan

farmatsevtik substansiyalarning sifatini ta'minlash-ning o'ziga xos xususiyatlari – "Master-fayl"(DMF) ning Yevropacha varianti va "Yevropa farmakopeyasining sertifikatidir".

Yevropa Davlatlarida farmatsevtik mahsulotlarning yagona bozorini tashkil etish maqsadida EES/2309/93 qaror bilan 1995 y Yevropa parlamenti tomonidan tibbiyot mahsulotlari sifatini nazorat etish bo'yicha Yevropa agentligi tashkil etildi –The European Agency for the Evaluation of Medical Products – EMEA.

EMEA asosiy vazifasi:

➤ tibbiyot mahsulotlarining sifatini ob'ektiv baholashni ta'minlash muammolari bo'yicha shug'ulanayotgan ilmiy salohiyotdan foydalanish;

➤ soha mutahassislari va iste'molchiga dori vositalari haqida kerakli ma'lumotlarni taqdim etish;

➤ yagona Yevropa bozoriga kirib kelayotgan Yangi dori vositasini iste'molchiga etib borishi jarayonini ishlab chiqish;

➤ Farmakonadzor tashkiloti tomonidan dori vositalari havfsizligini nazorat etish.

EMEA 2 ta ilmiy qo'mita va doimiy faolyat yurituvchi sekretariatdan tashkil topgan (dori vositalarini patentlash va veterinariya uchun qo'llaniladigan mahsulotlar bo'yicha).

Yevropa Davlatlarida dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish va sotish uchun litsenziya olish bo'yicha 4 jarayon qabul qilingan: markazlashgan va markazlashmagan, milliy va o'zaro tan olish jarayoni.

Markazlashgan jarayon asosan biotexnologik va innovatsion yo'l bilan olingan, hamda orfan (kam uchraydigan kasalliklar) dori vositalari uchun qo'llaniladi. Farmkompaniya EMEA ni qayd etishdan 7 oy oldin markazlashgan jarayon asosida o'z dori vositasini ro'yxatdan o'tkazishi haqida xabardor qiladi. Mazkur davlatning nazorat etuvchi organining eksperti hujjatlarni ilmiy o'rganib chiqadi va xisobot tayyorlaydi. Hujjatlar STD formatda tayyorlanadi. Ro'yxatdan o'tish uchun tayyorlangan hujjatlar taqdim etilayotgan ma'lumotlarning to'liqligiga yaxshilab tekshiriladi (210 kun). Agar davlat mazkur dori vositasiga extiyoj sezsa u ekspertiza jarayonining tezlashtirilgan turidan foydalanishi mumkin (150 kun). Ekspertiza tugagandan so'ng arizachiga xulosalarni jo'natadi. Xulosa ijobiy yoki aksi bo'lishi mumkin. Agar javob ijobiy bo'lsa dori vositasi uchun ro'yxatdan o'tganligi to'g'risida shaxodatnoma beriladi va 5 kundan so'ng talabgor dori vositasi to'g'risida ma'lumot, yorliqlash va tibbiyotda qo'llash bo'yicha yo'riqnoma (EH 20 xil tilda) taqdim etishi kerak bo'ladi. EMEA har yili ro'yxatdan o'tkazish bo'yicha olib borgan ishlari yuzasidan ma'lumotlarni chop etadi.

Har bir EH davlati o'zining qayd etuvchi milliy organi va tizimiga ega. Bunda farmkompaniya EH xoxlagan davlatida o'z mahsulotini qayd etishi mumkin.

Markazlashmagan jarayonda farmkompaniya dori vositasini ro'yxatdan o'tkazish maqsadida bir vaqtning o'zida talabnomani bir necha davlatlarga taqdim etishi mumkin. Dori vositasi bir davlatda ro'yxatdan o'tgandan so'ng keyinchalik EH ning boshqa davlatida ham tan olinishi mumkin (o'zaro tan olish). Dori vositasini ilk qayd etgan mamlakat referent davlat bo'lib xizmat qiladi va u boshqa davlatlarga bu haqda habar beradi. Dori vositasining sifati, havfsizligi va faolligi bo'yicha olingan xulosalar nusxalarini boshqa qiziqqan davlatlarga etkazadi. Dori vositalarini bozorda sotishga ruxsat olish uchun ularni ro'yxatdan o'tkazish uchun kerak bo'ladigan barcha hujjatlar taqdim etiladi: javobgar shaxs, kerak bo'lsa ishlab chiqaruvchi korxonaning doimiy turar joyi, dori vositasining nomi, sifati to'g'risi ma'lumotlar, olinish texnologiyasi, terapevtik faolligi, dozasi va b., shuningdek o'zi yashayotgan davlatda dori vositasini sotish uchun olgan ruxsatnomasi, uchinchi davlat tomonidan mazkur dorini sotish uchun berilgan boshqa ruxsatnomalar, ekspertlarning xisobotlari va hujjatlar ekspertizasi.

EMEA taqdim etilgan hujjatlarni yaxshilab tekshiradi, kerak bo'lsa boshqa ekspertlarni taklif etadi. Ruxsatnoma 5 yilga beriladi. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish va litsenziya olishning markazlashmagan turida bir davlatda dori vositasini sotish uchun litsenziya olgan farmatsevtik kompaniya Yevropa hamdo'stligi a'zosi bo'lgan boshqa davlatlariga olingan ruxsatnomani tan olishlarini so'rab murojaat etadi.

Havf xatarlarni oldini olish maqsadida EH davlatlaridagi doimiy ravishda ishlab chiqaruvchi korxonalarida GMP talablari bo'yicha tekshiruvlar olib boriladi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dori soxasidagi standartlash ishlarini tashkil etish va muvofiqlashtirish
2. Farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish.
3. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish uchun talabnoma turlari va ko'rinishi
4. Dori vositalarini qayd etishning qonuniy asoslari.
5. Dori vositalarini qayd etish siyosati
6. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish uchun talabnoma turlari va ko'rinishi
7. Qayd etish uchun to'plangan hujjatlarga talablar
8. Ro'yxatdan o'tgandan keyingi o'zgartirishlar
9. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish jarayoni
10. Farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish. Halqaro tajriba

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

5-MAVZU: FARMATSEVTIKA KORXONALARNING NAZORAT TAHLIL LABORATORIYALARIDA SIFATNI BOSHQARISH TIZIMI

Reja:

1. Farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarida sifatni boshqarish
2. Sifatni nazorat qilish bo'limi faoliyatining tamoillari
3. Nazorat tahlil laboratoriyalarida (dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari) dori vositalari sifatini nazorat qilish

Tayanch iboralar: *Sifatni nazorat qilish bo'limi, Nazorat tahlil laboratoriyasi, dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari.*

5.1. Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida sifatni boshqarish

Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida sifatni boshqarish deganda mahsulotni belgilangan tartibda ishlab chiqarilishini ta'minlash va tayyor dori vositasini ishlab chiqarish hayotiy davrini nazorat etib borish tushiniladi va u quyidagi qismlardan iborat:

- sifatni ta'minlash
- yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti
- sifatni nazorat qilish.

Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida seriyalab (turkum) chiqarilayotgan dori vositalarining texnologiyasi va sifatini nazorat qilishda asosiy hujjat bu ishlab chiqarish reglamentidir. Mazkur reglament ishlab chiqaruvchi korxonalar bilan sohaning ilmiy-tadqiqot institutlari hamkorligida ishlab chiqiladi. Reglament tarkibida dori vositasining sifatiga qo'yilgan talablar keltiriladi va ular xuddi FM, VFM va KFM kabi huquqiy hujjat bo'lib hisoblanadi. Belgilangan talablarni bajarilishi sifatni nazorat qilish bo'limiga yuklatiladi. Sanoat reglamenti bosqichma-bosqich ishlab chiqiladi:

1. Laborator reglamenti (laboratoriya sharoitida ishlab chiqarish).

2. Tajriba – sanoat reglament va loyixa hujjatlari asosida (tajriba uchastkasida dori vositasini ishlab chiqarish va uning sifatini baholash).

3. Tajriba-sanoat reglamenti va texnik-iʼytisodiy koʻrsatkichlari asosidagi loyiha hujjatlari boʻyicha Yangi dori moddasi yoki dori shaklini ishlab chiqish (puskavoy reglament).

4. Sanoat reglamenti.

Sanoat reglamenti bir necha qismlardan iborat, jumladan texnik va analitik nazorat oʻtkazish qismi. Mazkur qismda sifatni nazorat etish tartibi aniq qilib belgilangan, yaʼni nazorat obʼekti va vositalari, nazorat etilishi shart boʻlgan oʻlchamlar, ularning meʼyorlari, tozalash usullari va takrorlanishi.

Mazkur reglamentning “ishlab chiqarish nazorati” qismida nazoratning bosqichma-bosqich oʻtkazilish tartibi va ketma-ketligi bayon etiladi. Texnologik jarayonning tahlil uchun namuna olish nuqtalari va namunalarni tahlil qilish usullari, shuningdek tekshirilishi shart boʻlgan oʻlchamlar roʻyxati keltiriladi. Reglamentda yana xom ashyo, yarim tayyor, oraliq mahsulot, yordamchi vositalar va tayyor mahsulotlarni nazorat qilish tizimi yoritiladi, xom ashyo va yordamchi vositalar nazorati ishlab chiqarishdan avval olib boriladi.

Reglamentning “oxirgi (tayyor) mahsulot tavsifi” boʻlimida mahsulotning xossalari, turi va qadoq shakllari, turgʻunligiga taʼsir etuvchi omillar (yorugʻlik, namlik, kislorod va karbonat angidridi, bosim, rN va x.k.) va b. bayon etiladi.

Qayd etilgan xolatlarda eng muhim oʻrinni analitik tahlil usullari egallaydi. Analitik tahlil 3 xil darajada olib boriladi:

Birinchi lokal daraja - faqat bitta jarayon (bitta reaksiya, bugʻlatish, filtrlash va b.) nazorat etiladi. Mazkur holatda oraliq mahsulot hosil boʻladi va u keyingi tozalash bosqichiga oʻtkaziladi. Bunday holatlarda tezkor usullar, yaʼni jarayonni toʻxtatib qoʻyolmaydigan refraktometriya, kolorimetriya, rN metriya, GSX va YUSSX uslublardan foydalaniladi.

Ikkinchi bosqichda nazorat yoki analitik tahlil texnologik jarayonning barcha bosqichlarida, shuningdek tozalash va ajratib olish kabi jarayonlarda olib boriladi. Ushbu bosqichda yarim tayyor mahsulot hosil boʻladi. Ushbu holatlarda selektiv fizika-kimyoviy usullardan foydalanish maqsadga muvofiqdir: xromatografiyaning barcha turlari, spektrofotometriya, polyarografiya, potensiometrlik titrlash va b. Mazkur nazoratning maqsadi keyinchalik ishlab chiqarishda tuzatish mumkin boʻlgan oʻlchamlarni aniqlashdir.

Nazoratning eng yuqori 3-darajasida tayyor mahsulotning sifati va sonini, shuningdek xom ashyo va energiyaning sarf-harajatini ham aniqlash imkonini berishi lozim. Tahlillar MH (FM, VFM, KFM) asosida olib boriladi va bunda usulning selektivligi hamda aniqligi ahamiyatga ega boʻladi.

Ishlab chiqarishning barcha bosqichlarida analitik nazoratni olib borish sifatni nazorat qilish boʻlimi yoki texnik nazorat boʻlimi (SNQB) zimmasiga yuklatiladi. SNQB yuqori malakali xodimlar, zamonaviy asbob-uskunalar toʻplami, reaktivlar, MH da keltirilgan analitik usullar va bosqichli nazoratni oʻtkazish yoʻriqnomalari bilan taʼminlangan boʻlishi kerak.⁶

SNQB xodimlari tasdiqlangan yoʻriqnomalar asosida xom ashyo, yordamchi va qadoqlovchi mahsulotlar, yarim tayyor va tayyor mahsulotlardan namuna oladilar va MH muvofiqligi boʻyicha kirish nazoratini olib boradilar.

SNQB tarkibi ishlab chiqarish xajmi va xususiyatlaridan kelib chiqqan holda aniqlanadi. Uning tarkibiga koʻpincha nazorat tahlil (kontrolno-analiticheskaya), biologik, toksikologik va boshqa laboratoriyalar kiradi. SNQB korxonada direktoriga boʻysunmaydigan erkin faoliyat yurituvchi boʻlim hisoblanadi (sifatni taʼminlash boʻyicha Direktor). Boʻlim korxonada direktori buyrugʻi asosida tuziladi va tarqatib yuboriladi. SNQB boshligʻi korxonada direktori buyrugʻi asosida tayinlanadi va lavozimidan ozod qilinadi. SNQB boʻlimi boshligʻi sifatida boshqaruv boʻlimida 3 yil faoliyat yuritgan, oliy maʼlumotli farmatsevt, ximik-texnolog, biotexnolog va tibbiyot xodimlarini tayinlash mumkin. SNQB boshligʻi oʻz oʻrinbosariga ega va uning faoliyati SNQB boshligʻi tomonidan

1. ⁶ V.N. Abdullabekova, A.N. Yunusxoʻjaev, Q.A. Ubaydullaev “Dori vositalarini sifatini taʼminlash” oʻquv qoʻllanmasi, Toshkent, 2016y.
(Toshkent, 2016. Roʻyxatga olish raqami №26-107.OOʻMTV ning 2016 y 22 yanvar 26-sonli buyrugʻi).

belgilab beriladi. O‘rinbosar va boshqa lavozimlarga xodimlar SNQB boshlig‘i tavsiyasi va direktor buyrug‘i asosida ishga qabul qilinadi va lavozimidan ozod qilinadi. Bo‘lim o‘z faoliyatida korxonaga va sifatni nazorat qilishga oid qonunlar, uslubiy qo‘llanmalar, bo‘yruqlar va ishlab chiqarishdagi sifatni nazorat qilishga oid hujjatlar bilan ishlaydi.

5.2. Sifatni nazorat qilish bo‘limi faoliyatining tamoillari

Farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarida yaxshi laboratoriya amaliyoti sifatni ta‘minlash tizimining eng asosiy bo‘limlaridan biri bo‘lib hisoblanadi, u GMP talablari asosida tashkil etilgan va faoliyat ko‘rsatishi kerak. Korxonada sifatni ta‘minlash tizimi faol ishlashi uchun sifatni nazorat qilish bo‘limi (SNQB) va sifat nazorati laboratoriyasi tashkil etilgan bo‘lishi kerak. Sifatni nazorat qilishga qo‘yilgan talablar sifat menejmenti tizimining bo‘linmas qismi bo‘lib hisoblanadi.

Korxonada sifatni nazorat qilish uchun tegishli tuzilish, shtat va hujjatlar mavjud bo‘lishi kerak, chunonchi:

- instruksiyalar va ishlarni to‘g‘ri bajarish uchun SOJ (SOP)
- xizmat vazifasi bilan bog‘liq bo‘lgan instruksiyalar
- hujjatlar aylanishining tartib qoidalari
- uslubiy ta‘minot.

SNQB va laboratoriya kerakli xonalar, jixozlar, asbob-uskunalar, reaktivlar, standart namunalar, jonivorlar va materiallar bilan ta‘minlangan bo‘lishi kerak.

SNQB ning asosiy vazifalariga quyidagilar kiradi:

- kirish nazorat
- ishlab chiqarishning bosqichli (postadiynnyy-operatsionnyy) nazorati
- xodimlar nazorati
- atrof-muhit nazorati
- ishlab chiqarish binolari va jixozlarining nazorati
- tayyor mahsulot nazorati
- to‘g‘rilash harakatlarining nazorati
- shikoyatlar nazorati.

Tarozlar turgan joy vibratsiya va elektromagnit nurlanishlardan yiroqda joylashgan; namunalar olinadigan va xromatografik asbob-uskunalar joylashgan xonalarda tortadigan mo‘rilar bilan ta‘minlangan; namunalar olinadigan, spektral va xromatografik asbob-uskunalar joylashgan xonalar bir – biridan ajratilgan, shuningdek, arxiv namunalar, reaktivlar, standart namunalarni saqlash xonalari alohida joylashgan bo‘lishi lozim.

Mikrobiologik va fizik-kimyoviy tahlil laboratoriyalari alohida-alohida joylashgan, mikrobiologik laboratoriya xonasi havoni tozalovchi blok va havoni tortib oluvchi mo‘ri bilan jixozlangan bo‘lishi kerak.

Laboratoriyalarda foydalanilayotgan asbob-uskunalar, tahlil usullari barchasi validatsiyalangan bo‘lishi lozim. Shuningdek, asbob-uskunalar, barcha qo‘llanilayotgan kimyoviy o‘lchov idishlari Davlat standartining reestriga kiritilgan va sertifikatlashtirilgan bo‘lishi talab etiladi. O‘lchov asboblari yilda bir marta kalibrlanib turilishi kerak.

Nazorat tamoillari:

- malakali xodimlarning bo‘lishi
- rahbariyatga so‘zsiz bo‘ysinish
- sifatli ish
- ichki audit

SNQB korxonaning boshqa bo‘limlari, jumladan korxonada rahbariyati, mas’ul shaxs va sifatni ta‘minlash kabi bo‘limlar bilan hamkorlikda ishlaydi. Laboratoriyalarda faoliyat yuritayotgan xodimlar doimiy ravishda o‘z malakalarini oshirib borishlari lozim. Buning uchun malaka oshirish rejasi tuziladi, malaka oshirish imtixon topshiriladi va attestat olish bilan tugallanadi.

SNQB ning vazifalari:

- Dori vositalari ishlab chiqarishini tashkil etish, loyixasini tuzish, muxandislik tizimi, jihozlanganlik darajasi, atrof-muhit ta’siri, namuna tanlash, tajribalarni olib borilishi, usullarni validatsiyalash va hujjatlashtirish

- Hujjatlar asosida har bir ishlab chiqarilayotgan mahsulot seriyasining sifatini ta'minlash
- VFM talabiga javob bermaydigan dori vositalarining ishlab chiqarishni to'xtatish
- Analitik tahlilda har bir jarayonning standartlar asosida to'liq bajarilishini ta'minlash
- Ishlab chiqarishda sifatini ta'minlaydigan jarayonlarni samaradorligini oshirish
- Xom ashyo, qadoqlov materiallari va yarim tayyor mahsulotlarning sifatligini ta'minlash
- Tayyor mahsulot sifatini nazorat qilish, saqlanish jarayonidagi turg'unligini kuzatish
- Xom ashyo, qadoqlov materiallari va yarim tayyor mahsulotlarning sifatligini hujjatlashtirish

- Ishlab chiqarish jarayonida yuzaga keladigan muammolarni boshqaruv bulimiga ma'lum qilib, ularni hal etish yoki jarayonni to'xtatish

- Ishchi instruksiyalarni ishlab chiqish (SNQB faoliyatiga tegishli standart operatsion jarayon -SOJ).

- Texnologik reglamentlar asosida dori vositalari sifatini ta'minlanayotganini ichki nazorat va audit o'tkazish bilan aniqlash

- Joy va jihozlarning validatsiyasida qatnashish.

- Xodimlarning malakasini oshirish va attestatsiya jarayonida qatnashish.

- Ishlab chiqarilayotgan dori vositasi uchun me'yoriy hujjatlar ishlab chiqish (FSP, texnologik reglamentlar, spetsifikatsiyalar) va o'zgartirishlar kiritish

- Mahsulot sifati hisobi, ishlab chiqarilgan mahsulot talabga javob bermagan taqdirda tahlil xatoliklarini aniqlash, ishlab chiqarishdagi muammolarni hal qilish va hisobini olib borish.

- Dori vositalari ishlab chiqarishda mikrobiologik monitoring o'tkazish

- Texnologik jarayonda ishlatiladigan maxsus kiyimlar nazorati

- Tozalangan va in'eksiya uchun ishlatiladigan suvning biologik, fizik-kimyoviy nazorati

- Sifatsiz bo'lgan dori vositalarning yo'qotilishini ta'minlash

- Har bir seriya mahsulotlarning namunalari talab etilgan sharoitlarda arxivda saqlash

- Yangi analitik tahlil usullar sifatini nazorat qilishni ta'minlash va ularni validatsiyalash

- Qadoqlash va yorliqlashni nazorat qilish

- Mahsulot turg'unligi nazoratini ta'minlash

- Mahsulot sifatiga tegishli reklamatsiyalar ishlab chiqish.

Nazorat tahlil laboratoriyasi ixtiyorida mahsulot sifatiga qo'yilgan talablar va ularni tahlil usullari keltirilgan hujjatlar, me'yoriy hujjatlar (FM, VFM, KFM, DF, TH), o'lchov vositalari va asboblarni ishlatish bo'yicha, tadqiqotlar natijalari va ma'lumotlarni saqlash tizimini belgilovchi va tahlillarni olib borish tartibi keltirilgan hujjatlar bo'lishi kerak. Shuningdke qayd etish tizimiga, jumladan tahlil uchun tushgan dori vositalarining namunalari, tahlil natijalari, xisoblari, tahlil protokollari, namunalarni olgan shaxslarni qayd etish va x.k.

5.3. Nazorat tahlil laboratoriyalarida (dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari) dori vositalari sifatini nazorat qilish

Dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari (yoki laboratoriyalar) regional akkreditatsiyadan o'tkazilgan bo'lishi va u tashkiliy-uslubiy, shuningdek ishlab chiqarish kabi faoliyat yurgazadi. Markaz faoliyati bo'yicha litsenziyaga, xodimlari esa akkreditatsiyadan o'tgan bo'lishi kerak. Uning vazifalari SSV tomonidan belgilangan bo'lishi kerak.

Kimyo-farmatsevtik, radiofarmatsevtik, hayvon va o'simliklardan olingan gormonlar, vitaminlar, ferment preparatlar, antibiotiklar, tashxis qo'yish uchun mo'ljallangan vositalarning davlat nazorati SSV qoshidagi bosh boshqarmasi tomonidan dori vositalarini standartlash va ekspertiza qilish Davlat markazi yoki boshqa akkreditatsiyadan o'tgan Markazlar orqali amalga oshiriladi.

Davlat nazoratidan O'zbekistonda ishlab chiqarilgan va import orqali kelayotgan barcha dori vositalari, tibbiyot texnikasi va tibbiyotda ishlatiladigan mahsulotlar o'tkaziladi.

Dori vositalari sifatining Davlat nazorati quyidagi tartibda olib boriladi:

- dastlabki nazorat;
- keyingi tanlab nazorat o'tkazish;
- arbitraj nazorat.

Dastlabki nazoratdan quyidagi dori vositalari o'tkaziladi:

- O'zRSSV tomonidan birinchi marta tibbiyotda ishlatishga ruxsat etilgan;
- sanoatda birinchi marta seriyalab ishlab chiqarilayotgan;
- birinchi marta Yangi texnologiya bo'yicha olingan Yangi dozada, dori shaklda va tarkibda seriyalab ishlab chiqarilayotgan;
- sifati yomonlashgani sababli Bosh Boshqarma tomonidan shu nazoratdan o'tkazish talab etilgan dori vositalari.

Ishlab chiqaruvchi korxonada Yangi dori vositasini ishlab chiqarish haqida bosh Boshqarmaga ma'lum qilib, undan dastlabki nazorat o'tkazish va preparatni qayd etish haqida ruxsatnoma olishi, dastlabki seriyalardan (5 ta dan kam bo'lmagan) namunalar yuborishi kerak.

Seriyalardan dastlabki nazorat uchun namunalar olish ishlab chiqaruvchi korxonadagi nazorat qiluvchi xizmat tomonidan olib boriladi. Namunalar Boshqarmaga tasdiqlangan ro'yxat bo'yicha yuboriladi. In'eksion eritmalar va ko'z tomchilari mavjud instruksiyalar talabiga binoan «Механические включения» ko'rsatkichi bo'yicha tekshirilgan bo'lib, olingan natijalar nazorat tahlil laboratoriyalari tomonidan Boshqarmaning ko'rsatmalariga asosan yozma ravishda keltirilgan bo'lishi kerak, hamma ishlab chiqarilgan dori vositalarining namunalari Boshqarmaga O'zRSSV da qayd etilgan ularning dori moddasi (substansiya), shuningdek ularning sifatini baholovchi hujjat bilan birgalikda taqdim etiladi. Qayd qilish guvoxnomasini yoki ruxsatnomasini olmaguncha barcha seriyalab ishlab chiqarilgan dori vositalari sotuvga ruxsat etilmaydi. Dori vositasi sifatida (5 ta seriyadan kam bo'lmagan) me'yoriy hujjat (MX) talablariga javob bergan taqdridagina Boshqarma tomonidan ushbu dori vositasi dastlabki nazoratdan keyingi nazoratga o'tkaziladi. (yozma ravishda "qayd qilish varaqasi").

Agar dori vositasining sifati talabga javob bermasa, u dastlabki nazoratdan yana qayta o'tkaziladi, bunda seriyalar soni Boshqarma tomonidan ko'rsatiladi. Dastlabki nazorat shartnoma asosida ekspertiza markazi tomonidan o'tkaziladi.

Keyingi tanlab o'tkaziladigan nazoratdan barcha seriyalab chiqariladigan dori vositalari o'tkaziladi.

Ushbu nazoratdan o'tkazish uchun namunalar ishlab chiqaruvchi korxonaning sifatini baholovchi mutaxassislar tomonidan dori vositasini olishning barcha bosqichlarida, ya'ni xom ashyodan tortib to saqlash jarayonigacha olib boriladi.

Tayyor mahsulot sifatini baholovchi Davlat standarti – Davlat farmakopeyasining "Tabletkalar", "In'eksion dori turlari" va boshqa umumiy maqolalari, shuningdek xususiy me'yoriy hujjatlar (VFM, FM) bo'yicha baholanadi.

Xozirgi kunda sanoatda ishlab chiqarilgan dori vositalari dorixona retsepturasining 95% dan oshig'ini tashkil etib, ularning ishlatilishi yanada oshib bormoqda. Sanoatda ishlab chiqariladigan dori vositalarining farmatsevtik tahlili birinchi navbatda ishlab chiqaruvchi korxonaning NTB (nazorat texnik bo'limi (OTK)) da, keyinchalik NTL (nazorat tahlil laboratoriyalarda (KAL)) olib boriladi.

Sanoatda ishlab chiqariladigan dori shakllari, individual dori moddalardan farq etib, ular ko'p komponentli, ya'ni ta'sir etuvchi moddalar bitta bo'lmay, bir nechta, shuningdek ular tarkibida to'ldiruvchilar – shakar, kraxmal, talk, glyukoza, natriy gidrokarbonat va boshqalar ham bo'lishi mumkin. To'ldiruvchilar indifferent bo'ladilar, ammo ularning fiziko-kimyoviy xossalari tanlangan tahlil usuliga, dori vositasining turg'unligiga, tashqi ko'rinishiga, saqlanishiga ta'sir etishi mumkin. Shuning uchun sanoatda ishlab chiqariladigan dori vositalarining tahlil usullarini tanlash nixoyatda katta ahamiyatga ega va bunda ushbu dori vositasi tarkibiga kirgan har bir dori moddaning fizikaviy-kimyoviy xususiyatlari e'tiborga olinishi kerak.

Namunalar ushbu korxonaning nazorat qiluvchi xizmati va Boshqarmaning (farminspeksiya) vakillari bilan birgalikda olinadi. Namunalarni shuningdek Boshqarmaning ko'rsatmasiga binoan boshqa korxonalarining vakillari bilan birgalikda ham (davolash korxonalari, dorixonalar) olish mumkin.

Namunalar qadoqlangan birliklar bo'yicha tashqi ko'rikdan (qadog'i va yorlig'i buzilmagan) o'tgandan so'ng 3 ta bosqichda olinadi:

- 1-bosqich: qadoqlangan o'ramlardan (yashik, qop, korobka va b.) birlik olish;

2-bosqich: o‘ramlar ichidagi qadoqlangan (flakon, banka, korobka va b.) birlik olish;

3-bosqich: birlamchi qadoqdagi mahsulotdan namuna olish (ampula, flakon, tub va b.).

Birlamchi qadoqdagi mahsulotning tashqi ko‘rinishi tekshirilgandan so‘ng sifatni MH asosida sinovlardan o‘tkazish maqsadida namuna tahlillar olib borish uchun etarli miqdorda olinadi.

O‘rtacha namuna olish “o‘rtacha namuna olish akt”i bilan tugallanadi. Aktda dori vositasining nomi, seriya tartib raqami, dori vositasining tahlil uchun olingan umumiy miqdori ko‘rsatilishi shart. Akt SNQB boshlig‘i va nazorat-tahlil laboratoriyasi vakili (yoki talabgor) kiritilgan xayat tomonidan tuziladi va imzolanadi.

Namunalar korxonaning xati, o‘rtacha namunani olish haqidagi akti hamda ushbu dori vositasining sifatini tasdiqlovchi hujjatlar bilan birgalikda Markazga yuboriladi. Dori vositasining sifati talabga javob bermagan taqdirda Boshqarma ishlab chiqaruvchi korxonaga yozma xulosa va tahlil bayonnomasini taqdim etadi.

Arbitraj nazorat o‘tkazish. Dorilar sifati to‘g‘risida shubha tug‘ilib, uni yetkazib beruvchi korxonaga bilan qabul qilib oluvchi muassasa o‘rtasida kelishmovchiliklar bo‘lganda arbitraj nazorat o‘tkaziladi.

Davlat inspeksiyasi tibbiyot sanoati va farmatsiya birlashmasiga qarashli barcha muassasalarda dori moddalari sifati ustidan nazorat o‘tkazishni tashkil qiladi va uning qay darajada yo‘lga qo‘yganligi, korxonalarining dorilar ishlab chiqarish jarayonida Davlat standartlari, texnik shartlar, Davlat farmakopeyasi va boshqa meyoriy hujjatlar talabiga rioya qilishini tekshirib turadi. Davlat nazorat inspeksiyasi meyoriy hujjati bo‘lmagan yoki unda ko‘rsatilgan talablarga to‘la javob bermagan dori-darmon va tibbiyotga zarur texnika vositalarini ro‘yxatdan chiqarish hamda ularni taqiqlash huquqiga ega.

Kirish nazoratidan korxonaga omborxonasiga kelib tushgan barcha xom ashyo va yordamchi mahsulotlar o‘tkaziladi. Ulardan namunalar olinadi. Namunaning bir qismi tahlil uchun ishlatiladi, ikkinchi qismi esa 3 yildan kam bo‘lmagan muddatda saqlanadi. Yordamchi mahsulotlar 3 yil saqlanadi.

Tahlil natijalari ijobiy bo‘lgan taqdirda material-texnik ta‘minoti bo‘limiga xom ashyoni ishlab chiqarish bo‘limiga o‘tkazish uchun ruxsat beriladi. Bunda xom ashyoni “ishlatish mumkinligi to‘g‘risida xabar xati” rasmiylashtiriladi.

Agar tahlillar natijasi salbiy bo‘lsa SNQB ga xabar beriladi, SNQB “talablarga javob bermasligi to‘g‘risida xabar xati” rasmiylashtiradi va xom ashyo seriyasi “Yaroqsiz”deb yorliqlanadi. Yaroqsiz deb topilgan mahsulotga akt tuziladi va uni buyurtmachi, ta‘minlovchi va arbitraj nazorati vakillari imzolaydilar.⁷

Bosqichma-bosqich (operatsion) korxonaga ichidagi nazoratini o‘tkazish tartibi. Mazkur nazorat ishlab chiqarish tarkibiga kirib, u jarayonni nazorat etish va kerak bo‘lganda ishlab chiqarish parametrlarini tuzatish uchun mo‘ljallangan jarayondir. Bosqichma-bosqich korxonaga ichidagi nazorat ishlab chiqarish reglamentiga texnologik jarayonlarning mosligini tekshirish va parametrlardan chetlanishlarni o‘z vaqtida aniqlashni amalga oshiradi.

Tanlab nazoratni o‘tkazishda quyidagi vasifalar amalga oshiriladi:

- me‘yoriy hujjat talablariga uskunalar tavsifi va nazorat-o‘lchov apparatlarining mos kelishi;
- texnologik jarayonlarning rioya etilishi va oraliq mahsulotlarning sifati;
- texnik hujjat talablariga xom ashyo va yordamchi mahsulotlarning mos kelishi;
- ish joylarida me‘yoriy hujjatlarning mavjudligi va ularning xolati;
- ish joylari va sexlarning sanitar xolatlari.

Mazkur nazorat bevosita ishlab chiqarish sexlarida sex xodimlari, kerak bo‘lsa sex yoki uchastka boshlig‘i ishtirokida olib boriladi.

1. ^{7 7} V.N. Abdullabekova, A.N. Yunusxo‘jaev, Q.A. Ubaydullaev “Dori vositalarini sifatini ta‘minlash” o‘quv qo‘llanmasi, Toshkent, 2016y.
(Toshkent, 2016. Ro‘yxatga olish raqami №26-107.OO‘MTV ning 2016 y 22 yanvar 26-sonli buyrug‘i).

Nazoratlarning yana bir turi bu xodimlar nazoratidir. Bunda ularning belgilangan talab asosida ishlab chiqarishdagi o'z kasbiga mosligi, gigiyenasi, texnologik kiyimini kiya olish va undan foydalana olishi kabi tomonlari nazorat etiladi.

Xodimlarning kvalifikatsiyasiga qo'yilgan talablar korxonalarda ishlab chiqilgan kasbiy yo'riqnomalarda, gigienik talablar esa korxonadagi ichki farmoyishlarda belgilangan bo'ladi va ular xodimlarga etkaziladi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida sifatni boshqarish
2. Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida analitik tahlil
3. Sifatni nazorat qilish bo'limi faoliyatining tamoillari
4. SNQB ning asosiy vazifalari
5. Nazorat tahlil laboratoriyalarida (dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari) dori vositalari sifatini nazorat qilish
6. Dori vositalari sifatining dastlabki nazorati
7. Dori vositalari sifatining keyingi tanlab nazorati
8. Dori vositalari sifatining arbitraj nazorati
9. Kirish nazoratini o'tkazish tartibi

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

6-MAVZU. DORI VOSITALARINING SIFATINI TA'MINLASHDA QO'LLANILADIGAN TAHLIL USULLARINING TAVSIFI

Reja:

1. Usulning aniqligi yoki to'g'riligi (accuracy) va o'zaro mos kelishi (precision)
2. Usulning o'zgarmasligi (turg'unligi) yoki ishonchliligi (robustness or ruggedness)
3. Usulning chiziqiligi va diapazoni (linearity u range), o'ziga xosligi yoki nlanganligi (specificity, selectivity)

Tayanch iboralar: *Usulning aniqligi yoki to'g'riligi, usulning o'zgarmasligi, usulning tanlanganligi.*

Analitik usullar quyida keltirilgan tavsiflar bo'yicha belgilanadi va aniqlanadi. Ushbu tavsiflarning hammasi qo'llanilishi shart bo'lmay, ko'p narsa usulni qo'llashdan ko'zlangan maqsadga bog'liq bo'ladi.

- aniqligi yoki to'g'riligi (accuracy)
- o'zaro mosligi (repeatabiliny), takroriylik (takroriylik, laboratoriya ichidagi takroriylik va qaytaruvchanlik)
- o'zgarmasligi yoki ishonchliligi (robustness or ruggednes)
- chiziqiligi (linearity)
- diapazoni (range)

- o'ziga xosligi (precision)
- sezgirligi (sensitivity)
- aniqlash chegarasi (detection limit - DL)
- moddani miqdorini aniqlash chegarasi (quantification limit).
- tanlanganligi (selectivity)

6.1. Usulning aniqligi yoki to'g'riligi (accuracy) va o'zaro mos kelishi (precision)

Usulning aniqligi yoki to'g'riligi (accuracy) - Ushbu usul yordamida olingan natijalarning haqiqiy qiymatga mos kelishi yoki qay darajada yaqinligi bilan belgilanadi. Mazkur ko'rsatkich etalon (farmakopeyaviy) usul bilan taqqoslash orqali aniqlanadi.

A. Miqdoriy tahlil usulining aniqligi yoki to'g'riligi (assay) Substansiyalar uchun usulning to'g'riligini belgilash.

1. Tozalik darajasi ma'lum bo'lgan etalon moddani baholash va olingan natijani aniq qiymat bilan solishtirish;

2. Avvaldan aniqligi ma'lum bo'lgan boshqa va muqobil usullar yordamida olingan qiymatlarni solishtirish yo'li bilan;

3. Usulning qaytaruvchanligi, chiziqiligi va xususiyligi ma'lum bo'lgan taqdirda uning aniqligi yoki to'g'riligi haqida xulosa beriladi.

Tayyor dori turlari uchun usulning to'g'riligini belgilash

1. Aniq miqdordagi substansiyaning saqlovchi dori vositasini baholash;

2. Dori vositasi tarkibida aniqlanayotgan ingredientlar miqdori qo'shimchalar qo'shish yordamida, yot birikmalarning namunalari bo'lmaganida yoki ularning tuzilish formulasi noma'lum bo'lgan xollarda to'g'riligi aniq bo'lgan boshqa analitik usuldan foydalanib olingan qiymatlarni solishtirish yo'li bilan;

3. Usulning qaytaruvchanligi, chiziqiligi va xususiyligi ma'lum bo'lgan taqdirda uning aniqligi yoki to'g'riligi haqida xulosa beriladi.

V. Dori turidagi yot aralashmalar tarkibiga aniq miqdorda yot aralashma qo'shilgan substansiya namunalari yoki dori vositasini baholash yoki to'g'riligi aniq bo'lgan boshqa analitik usuldan foydalanib olingan qiymatlarni solishtirish yo'li bilan aniqlanadi.

S. Usulning to'g'riligini aniqlash mezonlari. To'g'rilik 9 tadan kam bo'magan tahlil natijalariga ko'ra analitik soxa atrofida kamida uch xil konsentratsiyada baxolanishi lozim. (3 xil konsentratsiyada 3 martadan qaytarilib). Usulning to'g'riligi analit usulda topilgan modda miqdorini ma'lum bo'lgan qiymatga nisbatan olingan foiz miqdori bo'lib hisoblanadi.

Usulning o'zaro mos kelishi (precision) - o'rtacha qiymatdan ayrim olingan natijalarning chetlanishi bilan o'lchanib odatda standart chetlanish bilan ifodalanadi. Bir xil material namunalarining natijalari asosida 3 xil darajada aniqlanadi.

- **takroriylik (repeatability)** - bir xil sharoitda (aynan bir xil reaktivlar, uskunalar, o'lchamlar, laboratoriya) bitta analitikning qisqa vaqt oralig'ida tahlil usulini qo'llash natijasida olingan qiymatlari orasidagi yaqinlikdir (hamma sharoit bir xil);

- **laboratoriya ichidagi takroriylik** - qaytariluvchanlik turli sharoitda, odatda bitta laboratoriyalarda bir xil turkum modda namunasini, turli tahlilchilar, turli xil uskunalardan foydalanilgan xolda har xil vaqtda tahlil qilishi natijasida olingan qiymatlarning bir-biriga mos kelishi orqali baxolashdan iborat (bitta laboratoriya, har xil sharoit) ;

- **laboratoriyalar ichidagi qaytaruvchanlik** - qaytariluvchanlik turli sharoitda, odatda turli laboratoriyalarda bir xil turkum modda namunasini, turli tahlilchilar, turli xil uskunalardan foydalanilgan xolda har xil vaqtda tahlil qilishi natijasida olingan qiymatlarning bir-biriga mos kelishi orqali baxolashdan iborat (turli laboratoriyalarda).

Takroriylik (repeatability): bir xil sharoitda qiymatlarning o'zgarish darajasi bo'lib, u 2 xil usulda aniqlanishi mumkin:

- kamida 9 ta namunadan 3 xil konsentratsiyada (masalan, 85, 100 va 105% har biri uchun 3 tadan namuna);

- yoki 100% konsentratsiyada 6 ta namunaning miqdoriy tahlili o'tkaziladi.

Namunalar iloji boricha bitta analitik tomonidan bir xil sharoitda olinishi kerak.

Mohiyati - usulning chetlanishini baholashdan iborat.

Laboratoriya ichidagi takroriylik (intermediate precision) bir xil sharoitda omillarning ta'siri natijasida tahlil qiymatlarining o'zgarish darajasi xisoblanadi.

Qaytariluvchanlik (reproducibility) - tahlil qiymatlarining o'zgarish darajasi xisoblanadi, u standart chetlanish, qiymatning o'zgarish koeffitsienti va ishonchlilik oralig'i bilan ifodalanadi. Qaytariluvchanlik mazkur usulni ishlab chiqish jarayonida aniqlanib, tanlangan o'lchamlarda usulning ishonchli ekanligini tavsiflaydi. Tahlil sharoitida olingan o'lchamlar bir-biridan farq qilgan taqdirda tahlil usuliga tegishli izox beriladi. Xromatografik usullarda qaytariluvchanlik erituvchilar sistemasining yaroqlilik o'lchamlari bilan kafolatlanadi.⁸

6.2. Usulning o'zgarimasligi (turg'unligi) yoki ishonchliligi (robustness or ruggedness) - tahlil sharoitining (ish sharoiti yoki tashqi sharoit omillarining) o'zgarishidan qat'iy nazar tahlil usulidan foydalanib bir xil turkum modda namunasi tahlil qilinganda, tegishli (yuqori darajada) to'g'rilikdagi va aniqlikdagi qiymatlarini o'zgarishdan iborat. Mazkur ko'rsatkich usulni ishlab chiqish jarayonida aniqlanadi va u konsentratsiyaga bog'liq. Bir xil turkum modda namunasi turli sharoitlarda tahlil qilinadi va kerak bo'lganda sharoitlar sun'iy tarzda o'zgartirilishi mumkin.

Agar usul tashqi sharoit yoki boshqa omillarga (analitikning tajribasi, havoning namligi va temperaturasi, reagentlar, rN muxiti, qo'zg'aluvchan faza va b.) ta'sirchan bo'lsa, unda usul bayonida ushbu xolat ko'rsatilishi kerak. Agar mazkur xolatlar ko'rsatilmagan bo'lsa, masalan harorat, u xolda quyidagi (Yevropa farmakopeyasi) qiymatlardan foydalaniladi:

- liofil quritish -15 gradusdan past;
- sovutgichda 2 dan 8 gradusgacha;
- sovutgich yoki boshqa sovuq sharoit 15 dan 25 gradusgacha.

6.3. Usulning chiziqiligi va diapazoni (linearity u range), o'ziga xosligi yoki tanlanganligi (specificity, selectivity)

Usulning chiziqiligi namunalardagi tahlil qilinayotgan modda konsentratsiyasiga to'g'ri proporsional bo'lgan qiymatlar bera olish qobiliyati. Usulning diapazoni esa tahlil qilinayotgan moddani tegishli to'g'rilik, aniqlik va chiziqlikda aniqlay olishning quyi va yuqori konsentratsiyalari oralig'idir. Bu tavsiflar tegishli diapazondagi turli konsentratsiyalarga ega bo'lgan modda namunalari (kamida 5 ta) ushbu usul yordamida tahlil qilish orqali aniqlanib, agar moddaning konsentratsiyasi va olingan natija orasidagi nisbat chiziqli bo'lsa (to'g'ri chiziqning qiyalik burchagi), standartlash kalibrlangan grafik yordamida ta'minlanadi.

Usulning o'ziga xosligi yoki tanlanganligi (specificity, selectivity) –tahlil namunasidagi boshqa komponentlar ta'siridan xoli ravishda tahlil qilinayotgan moddani aniqlay olish qobiliyatidir. Boshqa komponentlar texnologik aralashmalar, moddaning parchalanish mahsulotlari, tahlil qilinishi lozim bo'lgan moddadan boshqa ingradientlar bo'lishi mumkin. Tanlanganlikning mavjudligi yoki mavjud emasligi tegishli miqdordagi boshqa komponentlar qo'shib va qo'shmasdan olingan natijalarni o'zgarish birligi bilan baxolanadi. Boshqa komponentlar ma'lum va ular bor bo'lgan taqdirda, namunani berilgan tahlil usuli yordamida tahlil qilish orqali olingan natijalarni tahliliga xalaqit berishi mumkin bo'lgan moddalarni qo'shmasdan tayyorlangan model namuna tahlili natijalari bilan solishtirib tanlanganlik aniqlanadi. Qo'shimcha komponentlar identifikatsiyalanmagan yoki ularni topish qiyin bo'lgan xollarda esa toza aniqlanuvchi moddani ajratib olib tanlanganlik o'lchanadi.

Tanlanganlik tekshiriluvchi namuna va dori shaklidagi dori moddani identifikatsiyalash, yot aralashmalarni va miqdorini aniqlashda qo'llaniladigan usullarni validatsiya qilinganda aniqlanadi.

6.4. Usulning sezgirligi (sensitivity) va analitik soxasi

Usulning sezgirligi (sensitivity) – konsentratsiyadagi eng kichik o'zgarishlarni ham qayd eta olish qobiliyati bo'lib, kalibrlangan grafikdagi og'ish demakdir. Usulning sezgirligi moddaning chinligini aniqlash chegarasi va miqdorini aniqlash chegarasi bilan ifodalanadi.

1. Йоахим Эрмер, Джон Х., Мак Б., Миллер. Валидация методик в фармацевтическом анализе. Примеры наилучших практик, 1-е изд.: Пер. с англ. - М. : Группа компаний ВИАЛЕК, 2013-512с.

A. Moddaning chinligini aniqlash chegarasi (Limit of detection) – tahlil qilinayotgan moddani identifikatsiyalash mumkin bo‘lgan miqdoridan iborat bo‘lib, aniqlash talab etilayotgan tajriba sharoitida turli usullarda (vizual, signal/shum, natijalarning standart chetlanishi va og‘ish burchagi, kalibrlangan grafik yordamida) olib boriladi. Bu miqdoriy chegara namunadagi aniqlanuvchi moddaning konsentratsiyasi bilan (masalan mg/l. larda) ifodalanadi. Aniqlash uskuna yordamida olib borilsa fondagi halaqit beruvchi omillarni (signal-shum) ham e‘tiborga olish lozim. Moddaning chinligi aniqlanganda uning aniqlash chegarasi foizlarda yoki grammning millionadan bir ulushlarida *rrm* ifodalanishi ham mumkin. Nouskunaviy usullarda moddani aniqlash chegarasi vizual usul bilan aniqlansa, uskunaviy usullarda esa tahlil qilinayotgan moddani qayd etish mumkin bo‘lgan eng kichik konsentratsiya belgilanadi. Bunda moddaning analitik va fon signallarining nisbati 2:1 yoki 3:1 bo‘lishi kerak. Uskunaviy usullar uchun moddani aniqlash chegarasi standart chetlanish qiymati va kalibrlangan grafikdagi og‘ish burchagi bilan belgilanadi.

$DL = 3,3\sigma / S$, bu erda σ - natijalarning standart chetlanishi, S - kalibrlangan grafikning og‘ish burchagi.

V. Moddaning miqdorini aniqlash chegarasi (quantification limit). Tegishli aniqlik va qaytaruvchanlikda moddaning eng kam (minimal) miqdorini aniqlash mumkin bo‘lgan xususiyat. Moddaning miqdorini aniqlashning chegarasi tahlil qilinayotgan moddaning namunadagi konsentratsiyasi (foizlarda yoki *rrm*) bilan ifodalanadi. Ushbu o‘lcham namunadagi konsentratsiyasi juda kichik bo‘lgan moddaning miqdorini aniqlash usulini tavsiflaydi (dori moddasidagi yoki dori shaklidagi yot aralashmalarni) va tahlil qilinishi lozim bo‘lgan moddaning miqdori kamayib boruvchi namunalarda, tegishli to‘g‘rilik darajasiga erishish mumkin bo‘lgan eng kam miqdoriy darajani aniqlash orqali o‘lchanadi. Bu o‘lcham vizual yoki uskunaviy usul bilan standart chetlanish kattaligi va kalibrlangan grafikdagi og‘ish burchagini xisoblash yo‘li bilan aniqlanishi mumkin.

$QL = 10\sigma / S$ bu erda σ - natijalarning standart chetlanishi, S - kalibrlangan grafikning og‘ish burchagi.

Ko‘pchilik xollarda modda miqdorini aniqlash chegarasi, uni identifikatsiyalash chegarasi qiymatidan kamida ikki marta ko‘p bo‘ladi.

Usulning analitik soxasi - tegishli to‘g‘rilik va qaytariluvchanlikni ta‘minlovchi, chiziqli bog‘lanish kuzatilgan, tahlil qilinayotgan moddaning konsentratsiyadagi yuqori va quyi chegaralari oralig‘idan iborat. Odatda usulning analitik soxasi xam tahlil natijalari ifodalangan birliklarda-foizlarda yoki million bo‘laklarda ifodalanadi. Usulning analitik sohasi aniqlanganda quyidagilarga e‘tibor qaratish lozim:

- namunadagi yoki dori turidagi tahlil qilinayotgan moddaning miqdorini aniqlash uchun, aniqlanuvchi qiymatning 80-120 %;

- «bir xilda dozalanganligi» ko‘rsatkichi uchun aniqlanuvchi qiymatning 70-130% i;

- me‘yoriy hujjatda keltirilgan «eruvchanlik» ko‘rsatkichini aniqlash uchun aniqlanuvchi qiymatning $\pm 20\%$ oralig‘ida;

- dori moddasi tarkibidagi yot aralashmalarni aniqlash uchun aniqlanuvchi qiymatning 50-120% i oralig‘ida.

Agar dori moddasining miqdori bilan uning tarkibidagi yot aralashmalar bir vaqtda aniqlanadigan bo‘lsa va buning uchun 100% li standart namunadan foydalanilsa, usulning analitik sohasi me‘yoriy hujjatda ko‘rsatilgan darajada uning 120% igacha oraliqda belgilanadi.

Tizimning yaroqliligi - ko‘pgina analitik usullarning integral xosilasi bo‘lib, tahlilni bajarish sharoitida uning qay darajada ishonchli ekanligini ko‘rsatadi. Tizim yaroqliligining o‘lchamlari tahlil jarayonida ba‘zi bir ichki laboratoriya o‘zgarishlari bo‘lgan holatda ham usulning validligiga amal qilinishini ta‘minlaydi. Masalan, YUSSX usulida tahlil qilinuvchi eritmaning barqarorligi, qo‘zg‘aluvchan fazaning rNi, uning tarkibi, kolonkalarining turi, harorat, oqim tezligi kabi o‘zgarish ehtimolligi qo‘proq bo‘ladi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dori vositalarining sifatini ta‘minlashda qo‘llaniladigan tahlil usullarining tavsifi
2. Usulning aniqligi yoki to‘g‘riligi (accuracy)
3. Substansiyalar uchun usulning to‘g‘riligini aniqlash.

4. Usulning to'g'riligini aniqlash mezonlari.
5. Usulning o'zaro mos kelishi
6. Usulning qaytariluvchanligi
7. Usulning o'zgarimasligi (turg'unligi) yoki ishonchliligi
8. Usulning chiziqchiligi va diapazoni
9. Usulning sezgirligi
10. Usulning analitik soxasi

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

7-MAVZU: DORI VOSITALARINING SIFATINI TA'MINLASHDA QO'LLANILADIGAN TAHLIL USULLARIGA QO'YILGAN TALABLAR

Reja:

1. Analitik usullarning ishlash qobiliyatini tekshirish
2. Analitik usullar attestatsiyasi (validatsiyasi)
3. Analitik usullarga qo'yilgan talablar

Tayanch iboralar: *Analitik usullar, usullar attestatsiyasi -validatsiyasi.*

Farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarida muhim bo'g'inlardan biri bu nazorat tahlil laboratoriyalari va ularda qo'llaniladigan tahlil usullari hisoblanadi. Tahlil usullari nafaqat materiallar, oraliq va tayyor mahsulotlar sifatini baholashda, balki tozalash jarayonlarini attestatsiya qilishda va boshqa xolatlarda ham qo'llaniladi.

Farmatsevtik vositalar yoki dori preparatlaridagi ayrim ingredient-lar uchun ularning saqlanish muddati davomidagi havfsizligi va samarador-ligini kafolatlovchi analitik nazorat usullari bo'lishi shart.

Aslida bunday nazorat dori preparatini ishlab chiqish vaqtida qabul qilinib, validatsiyadan o'tkazilgan usullarga binoan amalga oshiriladi. Bu esa sifat spetsifikatsiyasining farmatsevtik mahsulot tarkibidagi ta'sir etuvchi moddaning biologik tavsifini belgilash bilan bir qatorda sotuvga chiqarilgan tayyor dori vositalari uchun ham qo'llash mumkinligini kafolatlaydi. Preparatning biotibbiy ekspertizasi tugallangach, mahsulotning barcha keyingi turkumlarining sifati ushbu sertifikatlar bo'yicha baholanadi. Analitik validatsiyadan asosiy maqsad tanlab olingan analitik usul yordamida ishonarli va qaytariluvchan natijalar olishga erishishdan iboratdir. Usulning qo'llanish sharoiti va usulni qo'llashdan qo'zlangan maqsad aniq belgilab olinib, bu tamoyillar ishlab chiqarish korxonalarida qo'llaniladigan barcha farmakopeyaviy va nofarmakopeyaviy usullarga tegishli bo'ladi.

Analitik usul turli sharoitlarda, turli xil asboblarda va turli xodimlar tomonidan bajarilganda bir xil natijalar berishi kerak. Buning uchun usulning o'zi unga qo'yilayotgan talablarga javob berishi, asoslangan va tasdiqlangan bo'lishi, asbob-uskunalar ko'zda tutilgan tartibda ishlashi, xodimlar o'z sohasini bilishi va vijdonan ishlashi lozim. SHuningdek, analitik usullar, jixoz va asbob-uskunalar

attestatsiyadan (validatsiyadan) o'tgan, aynan ushbu usul hamda asbob-uskunalarini tekshirish imkonini beruvchi usulning ishlash qobiliyati baholangan bo'lishi kerak.

Analitik usullar va asbob-uskunalarini attestatsiyadan o'tkazish tartibi keskin farq qiladi.

Analitik usullar farmakopeyaviy va nofarmakopeyaviy usullarga bo'linadi.

Farmakopeyaviy usullar farmakopeyalarda keltirilgan bo'lib, ular turli davlatlarda turlichadir. Bugungi kunda farmakopeyaviy usullarga bir xil umumiy yondashuv talab etilmoqda. Bunday yondashuvlar AQSH farmakopeyasi (USP), Evropa farmakopeyasi, shuningdek WHO va ICH hujjatlarida keltirilgan. Farmakopeyaviy usullar "compendial method" deb ataladi.

AQSH va Evropa farmakopeyalarida, boshqa hujjatlarda keltirilgan farmakopeyaviy va boshqa amaliyotda o'zini oqlagan usullar asoslangan va attestatsiyadan o'tgan bo'ladi. Bunday usullarni foydalanish joyida attestatsiyadan o'tkazish talab etilmaydi. Ushbu ko'rsatmalar AQSH va Evropa farmakopeyalarida, shuningdek GMP qoidalarida keltirilgan. Ammo ularning muayyan joyda ishlash qobiliyati tekshiriladi. Farmakopeyaviy va nofarmakopeyaviy usullarning muayyan joyda ishlash qobiliyatini tekshirish tartibi turlicha bo'lib, ular 4 - jadvalda keltirilgan.⁹

4 – jadval

Farmakopeyaviy va nofarmakopeyaviy usullarning muayyan joyda ishlash qobiliyatini tekshirish tartibi

Analitik usul	Ishlab chiquvchilar	Foydalanuvchilar
farmakopeyaviy:		
- attestatsiya (validatsiya)	Ishlab chiqish tarkibiga kiritilgan	yo'q
- ishlash qobiliyatini tekshirish	ha*	ha
nofarmakopeyaviy :		
- attestatsiya (validatsiya) - ishlash qobiliyatini tekshirish	Ishlab chiqish tarkibiga kiritilgan Ha* Ishlab chiquvchi foydalanuvchi bo'lib xizmat qiladi.	

* attestatsiya vaqtida usulning ishlash qobiliyati tekshiriladi.

USP ga muvofiq yangi ishlab chiqilgan usulga ishlab chiquvchi quyidagi ma'lumotlarni taqdim etishi lozim:

- usulni ishlab chiqishning asoslanishi (rationale), uning imkoniyatlari (capability) va ma'lum usul bilan solishtirishi, uning boshqa usuldan afzallik tomonlari;
- usulning batafsil bayoni, operatorning uni takroriy o'tkazish imkoniga egaligi; reaktivlarni tayyorlash, xisoblash formulalari, extiyotkorlik choralari va b.;
- usulga qo'yilgan talablarni asoslab beruvchi attestatsiya uchun zarur bo'lgan sinchiklab tuzilgan barcha hujjatlar.

Foydalanuvchining vazifalari:

korxonada o'zi tahlil usulini ishlab chiqmaydi, u faqat ishlab chiqilgan va tasdiqlangan usulni o'z sharoitida tekshirib ko'radi (asbob-uskunalar, xodimlar, xujjatlashtirish va b.) va uni to'g'ri ishlayotganligini ko'rsatib beradi. Bu jarayon "verification" ya'ni analitik usulning ishlatilishini tekshirish deb ataladi.

1. ⁹ Йоахим Эрмер, Джон Х., Мак Б., Миллер. Валидация методик в фармацевтическом анализе. Примеры наилучших практик, 1-е изд.: Пер. с англ. - М. : Группа компаний ВИАЛЕК, 2013-512с.



Farmakopeyaviy usulning ishlamaslik sabablari: yomon asbob-uskuna, xodimlar o'rgatilmagan, kerakli materiallarning yo'qligi va b.

Nofarmakopeyaviy usullar – bu yuqorida qayd etilgan hujjatlar tarkibiga kiritilmagan usullar. Mazkur usullar asosan yangi dori vositasini ishlab chiqish, klinik sinovlarni o'tkazish vaqtida ishlab chiqiladi va attestatsiyadan o'tkaziladi. Agar ushbu yangi dori vositasini korxonada ishlab chiqarish ko'zda tutilayotgan bo'lsa, u holda ishlab chiqilgan tahlil usulidan foydalanish mumkinligini isbotlashi kerak bo'ladi. Nofarmakopeyaviy usullar dori vositalarini ishlab chiqaruvchi yoki boshqa tashkilot tomonidan ishlab chiqilishi mumkin, u nazoratchi organ tomonidan tasdiqlangan va registratsiya uchun dose tarkibiga kiritilgan bo'lishi kerak. Bunday usullar uchun farmakopeyalarda attestatsiyadan o'tkazish tartibi belgilangan bo'ladi (masalan, mikrobiologik tahlil usullari uchun AQSH va Evropa farmakopeyalarida).

Ba'zi xollarda alternativ usullardan ham foydalanish mumkin. Bunda ushbu usuldan foydalanishning sababi va asoslanishi kerak bo'ladi.

7.1. Analitik usullarning ishlash qobiliyatini tekshirish

Analitik usullarning ishlash qobiliyatini tekshirish tartibi (verification procedure) USP (1226) da keltirilgan bo'lib, unga ko'ra:

- laboratoriyada kerakli asbob-uskunaning mavjudligi, to'g'ri o'rnatilgan, kalibrovka qilingan, ishga solingan va sozlangan;
- xonalar yoki joylarning tozaligi, tahlil natijalariga halal bermasligi;
- farmakopeyada keltirilgan reaktivlardan foydalanilgan;
- usullar bo'yicha hujjatlar;
- ishning nazorati yo'lga qo'yilgan va olingan natijalarning ikkinchi shaxs tomonidan tasdiqlangan (o'z ko'zi bilan ko'rib);
- tahlil usuli bo'yicha aniq va to'g'ri ishlayotgan va o'rgatilgan xodimlar;
- etalon materiallar bo'yicha ishlash qobiliyatini tekshirilgan;
- tahlil natijalari to'g'ri rasmiylashtirilgan bo'lishi kerak.

Qayd etilgan ishlar bayonnoma bilan rasmiylashtiriladi.

Ba'zi xollarda usulning murakkabligiga yoki xodimlarning tayyorgarlik darajasi yoki tajribasi etarli bo'lmaganda qo'shimcha ishlar bajariladi yoki hammasi ham tekshirilavermaydi.

7.2. Analitik usullar attestatsiyasi (validatsiyasi)

Analitik usullar attestatsiyasi ushbu usulni ishlab chiqqan shaxs yoki korxonada xodimlari tomonidan olib boriladi. Attestatsiya – bu usulning o'rnatilgan talablarga mos kelishini tasdiqlashdir. Analitik usullarni attestatsiyadan o'tkazish uchun qo'yilgan umumiy talablar ICH va WHO dasturlarida, xususiyl talablar esa farmakopeya maqolalarida (monografiyalar) keltirilgan.

Dori vositasining sintez jarayoni, tayyor dori vositasi tarkibi va analitik usulga o'zgartirishlar kiritilganda takroriy attestatsiya o'tkaziladi.

5 - jadval

ICH va WHO dasturlari asosida usullarning attestatsiyadan o'tkazish tavsiflari

Analitik usul vsvifi	Chinligi aniq-lash	YOt aralashmalarni aniqlash		Tahlil: -eruvchanligi(faqat lchash) -tarkib/faolligi
		miqdorini niqlash	me'yorini bo'yicha zorat	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Identifika- yalash	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Fiz-kim tahlil: -yorug'likni tish	-	-	+	-	-	-	-	-	-
-zarrachalar ttaligi	-	-	+	-	-	-	-	-	-
-va b.	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-
Yot moddalar ulfatli kul, og'ir etallar)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kation va anionlar tarkibi: -eruvchanlik sti	+	-	+	-	+	+	+	-	-
-ionose-lektiv ektrod	+	+	+	-	+	+	+	-	-
-atom spektros- kopiyasi	+	+	+	-	+	+	+	-	-
Tarkib: -yupqa qatlam tomatografiya (UQX)	+	-	+	+	+	+	-	+	+
YUSSX	+	+	+	+	+	+	+	+	+
GX	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Suv miqdori: - iritishda massaning o'qotilishi	+	-	+	-	-	-	-	-	-
-K.Fisher o'yicha titrlash	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Kimyoviy tahlil: -titrlash	+	-	+	+	-	-	-	+	-
yorug'likni tish	+	+	+	+	-	-	-	+	-
xromatografiya	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Erituvchilar qoldig'ini niqlash GX	+	+	+	+	+	+	+	+	+

8 - jadval

Tayyor dori vositalari uchun foydalaniladigan analitik usullarni attestatsiyadan o'tkazish mezonlari

usul	aniql i	chi- q-lili-gi	tak- r-lani- i	qay- ta- vchan k	o'ziga os-ligi	aniq- sh nega- si	modda iqdorini niqlash nagarasi	analit va zim rg'un-ligi
Identifika- yalash	-	-	-	-	+	-	-	-

Eruvchanlik: -tarkibni zgartirmay	+	+	+	+	+	-	-	+
-tarkibni zgartirib	+	+	+	+	+	-	-	+
Konservantlar hlili: -yorug'likni tish	+	+	+	+	-	-	-	+
- xromatogra- ya	+	+	+	+	+	-	-	+
Tarkib: -yupqa qatlam omatografiya (UQX)	+	-	+	+	+	+	-	+
YUSSX	+	+	+	+	+	+	+	+
GX	+	+	+	+	+	+	+	+
Faol ingri- entlar tahlili: -yorug'likni tish	+	+	+	+	-	-	-	+
-xromatogra- ya	+	+	+	+	+	-	-	+

7.3. Analitik usullarga qo'yilgan talablar

Ayrim ingredient (dori moddasi yoki yordamchi modda) yoki dori shakli uchun spetsifikatsiyani asoslash uchun analitik usullar bo'yicha tavsiya etilgan har qanday ma'lumot uchta asosiy bo'limni o'z ichiga oladi.

1. Tadqiqot uchun tavsiya etilgan usul boshqa usullar bilan solishtirilib ko'rilgan bo'lishi kerak. Agar tavsiya etilayotgan usul o'zgacha bo'lsa ilmiy asoslab berilishi lozim. Amaldagi usul boshqa usulga almashtirilgan taqdirda, solishtirish ma'lumotlari qo'rsatiladi.

2. Usulning bayoni to'liq berilib, etarli malakaga ega bo'lgan xodim osonlik bilan bajara oladigan bo'lishi kerak. Talab etilayotgan reaktivlarni tayyorlash atroflicha yoritilgan yoki chop etilgan manbalarga ishora berilgan bo'lib, lozim bo'lgan standart namunalarda xaqida to'la ma'lumot berilgan bo'lishi kerak. Usul analitik kimyoning barcha ma'lum bo'lgan tamoillariga asoslangan bo'lsa, natijalarni xisoblash formulalarini keltirish shart emas, ammo usul nisbatan murakkab xollarda xisoblash formulasi keltirilib, formulaga kirgan belgilarning tavsifi ko'rsatiladi.

3. Validatsiya ma'lumotlari qo'llanilayotgan ma'lum bir usulga tegishli bo'lgan har bir analitik tavsif, tajriba ma'lumotlari bilan muxokama qilinib mustaxkamlanadi. Dori preparatini ro'yxatga olish uchun tavsiya etilgan ma'lumotlar belgilangan farmakopeyaviy usullarni qo'llash natijasida olingan va bu farmakopeyaviy usullar avval tegishli tartibda validatsiyadan o'tkazilgan bo'lsa, validatsiyani tasdiqlovchi ma'lumotlar tavsiya etilmasa ham bo'ladi. Tadqiqot materiali dori shakli bo'lgan taqdirda olingan ma'lumotlarni tasdiqlovchi ma'lumotlar bo'lishi kerak.¹⁰

Analitik usul bayonida quyidagilar bo'lishi kerak:

- namunalarni olish tartibi (namunaning xajmi va miqdori, namunani olish metodikasi, namunalar joylashtiriladigan konteynerlar, namunalarga dastlabki ishlov berish ko'rsatmalari va b.);
- kerak bo'lganda namunalarni ayrim saqlash sharoitlari;
- reagentlarga talablar;
- asbob-uskunalarining bayoni;

4-¹⁰ Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials.Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed. 2010 y.

- asbob-uskunalarning ishlash qobiliyatini tekshirish uslubi (metodika);
 - usulning ishlash qobiliyatini tekshirish uslubi (metodika);
 - nazoratni olib borish sharoitiga talablar, reaksiyalarni olib borish sharoiti va ulardan foydalanish;
 - ehtiyotkorlik choralari;
- Olingan natijalarga ishlov berish, kerak bo'lganda statistik usul, etalon namuna va materiallar ko'rsatiladi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dori vositalarining tahlilida qo'llaniladigan farmakopeyaviy usullar
2. Dori vositalarining tahlilida qo'llaniladigan nofarmakopeyaviy usullar
3. Analitik usullarning ishlash qobiliyatini tekshirish
4. Analitik usullar attestatsiyasi (validatsiyasi)
5. Tahlil usullarining attestatsiyadan o'tkazish tavsiflari
6. Balk formadagi kimyoviy substansiyalar uchun foydalaniladigan analitik usullarni attestatsiyadan o'tkazish mezonlari
7. Tayyor dori vositalari uchun foydalaniladigan analitik usullarni attestatsiyadan o'tkazish mezonlari
8. Analitik usullarga qo'yilgan talablar

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

8- MAVZU: FARMATSEVTIK ISHLAB CHIQISH. SUBSTANSIYALAR SIFATINI BAHOLASH.

Reja:

1. Substansiyalarning fizik xususiyatlari
2. Substansiyalarning sifatiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlar va ularning tahlili
3. Substansiyalarning havfsizligiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlar va ularning tahlili

Ko'pgina xorijiy davlatlarda substansiyalarga tayyor mahsulotlarni olishda foydalaniladigan yordamchi moddalar kabi xomashyo sifatida qaraladi. Ularni ba'zi xorijiy manbalarda faol ingridiyentlar deb atalmoqda. Bunga tibbiyot amaliyotida sanoatda ishlab chiqarilayotgan tayyor dori vositalarining (95% gacha) hamda dorixonalarda ekstemporal tayyorlanadigan dori vositalarining (5% gacha) ishlatilayotganligi, shuning hisobiga substansiyalardan dori vositasi sifatida kam foydalanilayotganligi sabab bo'lmoqda. Shuning hisobiga substansiyalarning sifatiga e'tibor kamayib ketdi. Substansiyalarning sifatiga javobgarlik asosan tayyor dori vositalarini ishlab chiqarayotgan ishlab chiqaruvchilar zimmasiga yuklatilgan. Farmatsevtik mahsulot ishlab chiqaruvchilar turli yo'llar bilan olingan substansiyalarning fizik-kimyoviy va texnologik (yot aralashmalar, polimorfizm, kristallar ko'rinishi va b.) xususiyatlarini o'rganish yuzasidan izlanishlar olib bormoqdalar. Olingan natijalar asosida spetsifikatsiyalar tuzib chiqiladi.

Bugungi kunda substansiyalarning sifatiga qo'yilayotgan talablar tayyor dori vositasining sifatiga

qo'yilayotgan talablar bilan bir qatorda oshib bormoqda: miqdori 0,1% dan ortiq bo'lgan barcha organik yot moddalarni identifikatsiyalash, o'ta havfli aralashmalarni aniqlash, erituvchilar qoldig'i, radionukliotidlar, og'ir metallar va b. miqdorini aniqlash, shuningdek tahlil usullarni takomillashtirish, validatsiyalash, standart namunalardan foydalanish va h.k.

Xorijda substansiyalar tayyor dori vositalari kabi ro'yxatdan o'tkazilmaydi. Ko'pgina davlatlarda tibbiyotda foydalanishga ruxsat berilgan substansiyalar (listed) ro'yxati mavjud. Ular o'zi emas balki boshqa preparatlar tarkibiga kiritilgan holda ro'yxatdan o'tkaziladi.

Shu bilan birgalikda, sanoati yuqori darajada rivojlangan davlatlarda ro'yxatdan o'tkazish uchun talab etilayotgan hujjatlar tarkibida faol ingridiyentlarning sifat spetsifikatsiyasi, olinish manbai, olinish texnologiyasi, kirish nazorati kabi ma'lumotlar talab etiladi. Ko'pincha tayyor dori vositasini ishlab chiqaruvchi korxonalar substansiyalarni sotib oladi. Bunda nazorat organiga substansiyalarni ishlab chiqaruvchi ta'minlovchi yetishmayotgan hujjatlarni (drug master file-dori preparati uchun asosiy dose) taqdim etadi. Shu kabi hujjatlar yordamchi moddalar, yorliqlovchi mahsulotlar uchun ham tavsiya etiladi. Eng qizig'i shundaki bunday hujjatlar muvofiqlashtiruvchi organlar tomonidan tekshirilmaydi va tasdiqlanmaydi. Ammo ular ishlab chiqarish korxonasini inspeksiya qilinayotganda e'tiborga olinadi.

Substansiyalar ishlab chiqaruvchi korxonalarga litsenziya berish va inspeksiya qilish turli industrial davlatlarda turlicha olib boriladi. Ba'zi davlatlarda (AQSH) litsenziya berilmaydi, lekin doimiy inspeksiya qilinadi. Ba'zi yevropa davlatlarida (Finlyandiya, Angliya, Italiya) ham litsenziya beriladi, ham inspeksiya qilinadi. Sifatini nazorat qilish qoidalari turli davlatlarda turlicha, masalan AQSH da namunalar olish va ularni tekshirish shart, ayniqsa agar ular chet davlatlarida ishlab chiqarilgan bo'lsa, Yevropa davlatlarida esa xususiy laboratoriyalar tomonidan substansiyalar tanlab tekshiriladi.

Farmatsevtik ishlab chiqarishning 6 ta tizimi mavjud:

- xomashyo;
- joy va jihoz;
- ishlab chiqarish;
- tahlil laboratoriyasi;
- qadoqlash.

"Farmatsevtik ishlab chiqish" haqida ICH ning ICH Q8 bo'limida alohida to'xtalib o'tilgan bo'lib, unga ko'ra mahsulot va uni ishlab chiqarish to'g'risida to'liq ma'lumotga ega bo'lish tartibga soluvchi organlarga ishlab chiqarishning qaysi holatlarini qanday nazorat etish kerakligi va shunga yarasha moslashuvchi yo'l topish imkonini yaratadi.

Mazkur mahsulotni ishlab chiqaruvchi davogari uning dozasi, shakli va texnologiyasi aynan ushbu preparat uchun yaroqli ekanligi to'g'risida to'liq ma'lumot berishi kerak. Bunda faol farmatsevtik ingridiyent (FFI) haqida, to'ldiruvchilar, qadoq va ishlab chiqarish to'g'risida ma'lumot beriladi. Mazkur vositalar mahsulotning sifatiga bevosita ta'sir ko'rsatadi va natijada nazorat strategiyasini belgilab beradi.

10-jadval

ICH Q8 ga muvofiq dori preparatini ishlab chiqish jarayonida inobatga olinishi kerak bo'lgan jihatlar

**Dori preparati
komponentlari**

Inobatga olinishi kerak bo'lgan jihatlar

Faol farmatsevtik gridiyent	<p>Faolligi yoki texnologiyasiga (eruvchanlik, suv miqdori, zarralar kattaligi, istallar xususiyatlari, biologik faolligi va oʻtkazuvchanlik) taʼsir etuvchi har qanday fizik-kimyoviy va biologik xususiyatlar.</p> <p>Ushbu xususiyatlar orasidagi bogʻliqlik.</p> <p>Dori vositasi tarkibidagi taʼsir etuvchi moddalarning (agar tarkibda bir nas bir necha birikmalar saqlasa) bir-biriga mos kela olishi.</p> <p>Dori vositasi tarkibidagi taʼsir etuvchi moddalar va toʻldiruvchilarning bir-riga mos kela olishi.</p>
Toʻldiruvchilar, ordamchi moddalar	<p>Mahsulot sifatiga (turgʻunligi, biologik jihatidan bir-biriga mos kela olishi, xnologikligi) taʼsir etishi mumkin boʻlgan toʻldiruvchilarni hamda ularning konsentratsiyasi va xususiyatlarini tanlash.</p> <p>Bir necha toʻldiruvchilardan foydalanilganda ularning bir-biriga mos kela olishi.</p> <p>Saqlanish muddati davrida toʻldiruvchining oʻzgarmaslik xususiyati.</p> <p>Toʻldiruvchining bezararligi toʻgʻrisidagi maʼlumot adabiyotlardagi maʼlumotlar bilan tasdiqlangan boʻlishi kerak.</p>

10-jadvalning davomi

Texnologiyani ishlab chiqish	<p>Ishlab chiqish jarayonlari boʻyicha dastlabki konsepsiyadan kirgi loyihagacha boʻlgan kritik sifat koʻrsatkichlarini aniqlashni oʻz ichiga olgan rezyume.</p> <p>Substansiya texnologiyasiga kirgan toʻldiruvchilarni asoslash.</p> <p>Klinik bezararligi, taʼsir faolligi, biologik jihatdan bir-biriga mos kela olishi, biologik ekvivalentligi asosida foydalanilgan texnologiyalar boʻyicha tadqiqotlar rezyumesi.</p> <p>Klinik sinovlar va dastlabki foydalanilgan texnologiyalar shuningdek savdoga moʻljallangan texnologiyalar oʻrtasidagi har qanday oʻzgarishlarni tushintirish.</p> <p>Savdoga moʻljallangan texnologiyalar munosabati bilan ichki va tashqi qoʻllanish boʻyicha olib borilgan solishtirma tadqiqotlar rezyumesi .</p> <p>Har qanday dizayn xususiyatlarining bayoni va undan foydalanishning asoslanishi.</p>
Ruxsat etilgan dozadan yuqori doza (передозировка, которая не одобряется) ishlab chiqarish jarayoni	<p>Mahsulot faolligi va bezararligi, ruxsat etilgan dozadan yuqori dozani asoslash va uning qiymatlariga taʼrif berish.</p> <p>Ishlab chiqarish jarayonining sodda variantini, shuningdek foydalanish uchun moʻljallangan jihozlarni tanlash sabablarini aniqlash.</p> <p>Ishlab chiqarish jarayonini takomillashtirish maqsadida optimallashtirish va uzluksizligini oʻrganish.</p> <p>Jarayonning monitoringi va nazoratini talab etuvchi kritik parametrlarini aniqlash.</p> <p>Har qanday oʻzgarishlarni oʻrganish va muhokama qilish.</p> <p>Talab etilgan sifatga ega boʻlgan mahsulotni ishlab chiqarish jarayonini baholash.</p>

Qadoqlash tizimi (saqlash sharoiti va katta miqdordagi mahsulotni tashish)

Qadoqlash tizimini asoslash (saqlash sharoiti va katta miqdordagi mahsulotni tashish) shartlari

Substansiyalarning fizik xususiyatlari

Bugungi kunda DV 90% xorijdan keltirilayotgan substansiyalar ishlab chiqarilmoqda (asosan, Xitoy va Xindiston davlatlari).

Ma'lumki, DV sifati substansiyaning sifati bilan uzviy bog'liqdir. Substansiyalarning asosiy ko'rsatkichlaridan biri bu zarralar shakli va kattaligi, ularning polimorf xususiyatidir.

Substansiyalarning kristallari katta, kichik va amorf bo'lishi mumkin. Moddalarning amorf ko'rinishi kristallik turiga qaraganda rivojlangan yuzaga ega, shuning uchun ular havo kislorodi yoki namlik ta'siri natijasida tezlik bilan destruksiya uchraydi.

USP substansiyalarning kristallik holatini mikroskop yordamida aniqlash usuli keltirilgan (97 monografiya). RF da esa u "tasvirlanishi" ko'rsatkichining ichiga kiritilgan va faqat ma'lumot uchun keltirilgan.

Substansiyalarning polimorfligi ularning farmako-texnologik, biofarmatsevtik xususiyatlari va turg'unligiga ta'sir ko'rsatadi. Polimorf moddalar turlicha farmakologik faollikka ega. Polimorfizm molekular massasi 350 dan kam va suvda kam eriydigan moddalarga xos. Masalan, karbomazalin, rimantadin gidrokslorid, indometatsin va b.

Substansiyalarning ushbu holati rentgenostruktur va difraktometriya tahlil usullarida, shuningdek erish haroratini aniqlash yordamida amalga oshiriladi. Hozirda 140 taga yaqin moddalar uchun polimorfizm xosligi aniqlangan (indometacin, nimodipin, Phenobarbital, pentobarbital, tetracaine hydrochloride va b.).

ICH Q6A da polimorflik xususiyatiga ega bo'lgan substansiyalar uchun talablar keltirilgan. Unga ko'ra agar dori moddasi uchun polimorflik aniqlangan bo'lsa (elektron mikroskopiya, differensial skanerlash kolorimetriya usuli, termooptik tahlil, IQ-spektroskopiya, rentgenostruktur tahlil usullari yordamida), u holda ularning farqlari (eruvchanlik, erish harorati, turg'unligi bo'yicha) belgilangan va havfsizlik, faollik va boshqa farmakologik xossalari o'rganilgan bo'ladi.

Substansiyalarning polimorfligini nazorat qilishda "yot moddalar", "eruvchanlik", "moddalar turg'unligin o'rganish" usullaridan foydalaniladi.

Ma'lumki, tabletkalarni ishlab chiqarishda ta'sir etuvchi va yordamchi moddalarning sochiluvchanligi, to'kiladigan massasi, presslanishi kabi ko'rsatkichlar aniqlanadi. Bu ko'rsatkichlar ularning zarralari kattaligi va dispersligi bilan bog'liqdir. Masalan, to'g'ridan-to'g'ri presslash usuli uchun izometrik shaklga ega bo'lgan kristallar eng maqbul hisoblanadi. Aminalon tabletkalari uchun kristallar kichik bo'lishi kerak. Glibenklamid uchun esa mikronizirlangan kristallar to'g'ri keladi. Xuddi shu holat atsetilsalitsil kislotasi uchun ham xos ekan, bunda uning qo'shimcha xossasi kamayib farmakologik faolligi kuchayadi.

Etambutol gidrokslorid (suvda yaxshi eriydi) va rifampitsin (suvda kam eriydi) shamcha va surtma tarkibidan ajralib chiqishiga zarralar kattaligi 65–90 mkm oralig'ida bo'lishi kerak.

Agar zarralar kattaligi moddaning eruvchanligi, turg'unligi, va biologik samaradorligiga ta'sir ko'rsatib, mahsulotni ishlab chiqarish texnologiyasining kritik ko'rsatkichi bo'lib hisoblansa, uni MH tarkibiga kiritish zarur.

Moddalar dispersligi elash, mikroskopiya, zarralarning lazer analizatori, lazer difraktometriya usullari yordamida aniqlanadi.

Ko'pgina substansiyalar xiral moddalar hisoblanadi. Ularning ratsemat yoki enantiomerlari mavjud bo'lib, faqat bittasi DV tarkibiga kiritilgan.

Ratsematlarning farmakologik faolligi past, bitta enantiomer saqlagan DV kichik dozalarda chiqariladi (amlodipin besilat – levamlodipin, omeprazol – ezomeprazol va b.).

EF da agar ham ratsemat ham enantiomer ruxsat etilgan bo'lsa, ratsemat monografiyasiga "burish

burchagi” (“testlar”) hamda “identifikatlash” bo‘limida esa kerakli havola beriladi. Agar faqat enantiomer berilgan bo‘lsa, unda “identifikatlash” bo‘limida “burish burchagi” yoki “enantiomer tozalik” testiga havola etiladi. Xiral birikmalar xiral suyuqlik xromatografiyasi usuli yordamida aniqlanadi.

Substansiyalarning sifatiga ta’sir etuvchi ko‘rsatkichlar va ularning tahlili

Substansiyalarning yana bir sifat ko‘rsatkichlaridan biri bu ularning tozaligi (kimyoviy va mikrobiologik).

Kimyoviy yot moddalar (YOM) quyidagi guruhlariga bo‘linadi:

- organik (sintez va substansiyalar texnologiyasi bilan bog‘liq bo‘lgan, parchalanish mahsulotlari):

- noorganik (sulfatlar, xloridlar);
- erituvchilar qoldig‘i.

EF da organik YOM “related substances” test nomi bilan keltirilgan. Agar ushbu test bilan organik YOM ni aniqlash imkoni bo‘lmasa, u holda boshqa spetsifik test yordamida aniqlanadi.

EF va ICH Q6A da yo‘riqnomalarida YOM ularning zaharliyligi, farmakologik faolligi, kunlik maksimal dozasi, qabul qilish davomiyligiga qarab kiritiladi. Agar YOM miqdori belgilangan me’yordan yuqori bo‘lsa, uni nazorat etish talab etiladi. Agar uning miqdori $>0,10\%$ va kunlik maksimal dozasi $>1,0$ mg bo‘lsa, u faqat identifikatsiya qilinadi.

Agar YOM miqdori belgilangan $>0,15\%$ yoki kunlik maksimal dozasi $>1,0$ mg bo‘lsa, unda u faqat kvalifikatsiya qilinadi, ya’ni YOM ning biologik havfsizligi yoki belgilangan me’yordagi YOM larning profilini belgilovchi umumiy zaharliylik, genotoksik sinovlar, klinik muhim qo‘shimcha ta’sirlari to‘g‘risida ma’lumotlar olinadi va baholanadi.

11-jadval

YOM me’yorini aniqlash va o‘rnatish mezonlari

DV tarkibidagi substansiyaning maksimal kunlik dozasi, kun/g	YOM nazorati alab etiladi, agar uning miqdori, %	Identifikatlash zarur, agar uning miqdori	Kvalifikatsiyalash erak, agar uning miqdori
≤ 2	$>0,05$	$>0,10\%$ yoki kunlik ste’mol $>1,0$ mg bo‘lsa (2 dan kam) $>0,05\%$	$>0,15\%$ yoki kunlik ste’mol $>1,0$ mg bo‘lsa (2 dan kam) $>0,05\%$
>2	$>0,03$		

EF ga “Specified impurity”, “unspecified impurity” va “other detectable impurities” tushunchalar kiritilgan.

“Specified impurity” – “Specified impurity” monografiyasida atroflicha ko‘rsatilgan va me’yori belgilangan yot modda bo‘lib, u identifikatsiya qilingan yoki qilinmagan bo‘lishi mumkin.

“Unspecified impurity” – monografiyasida individualno ko‘rsatilmagan va uning miqdori umumiy me’yor bilan belgilanadi. Masalan, “har qanday yot modda”, “har qanday boshqa yot modda”, “boshqa yot moddalar”, “har qanday dog” va b.

“Other detectable impurities” – kimyoviy tuzilishi aniq muayyan yot moddalar. Ularni aniqlash usuli monografiyada keltiriladi (jadval) va miqdori belgilangan me’yordan oshmaydi. Bunda yot moddalarning eng kichik miqdorni ham aniqlash imkonini beruvchi xromatografik usullar (YUSSX, YUSSX mass–spektrometrik detektor bilan) va standart namunalardan foydalaniladi. Ba’zida qimmat baho standart namunalardan foydalanish o‘rniga substansiyalarni “sun’iy eskirtirish”– stress

sharoitlarda moddalarni qisman degradatsiya qilish usulidan foydalaniladi. Mazkur usul RF ning DF 12 nashirida drotoverin gidroxlorid, amlodipin, nalgin, kaptopril va b. moddalar tarkibidagi yot moddalarni aniqlash uchun keltirilgan.

Noorganik yot moddalar. Mazkur yot moddalar substansiyalarning kimyoviy sintezi jarayonida foydalanilgan kuchli ishqor va kislotalar, katalizatorlar, jihozlarning elementlari, boshlang'ich mahsulot, reaktivlar, filtr materiallarning qoldiqlari va b.

Ushbu yot moddalar (xloridlar, sulfatlar) o'zi zaharli emas, ammo ularni aniqlash substansiyalarning tozaligini belgilaydi. Agar kationlarni individual aniqlash ehtiyoji bo'lmasa, unda "sulfatli kul" (0,1% dan oshmasligi kerak) sinovi o'tkaziladi. Ba'zida kationlarni zaharli bo'lganlari sababli aniqlash talab etiladi "og'ir metallar" ko'rsatkichi qo'rg'oshin, qalay, vismut, kadmiy, kumush, mis, molibden, vanadiy, ruteniy, platina, palladiy va b. Ularni aniqlash usuli rangli cho'kmalarni (sulfidlar) hosil bo'lishiga asoslangan.

EMEA va Ph Eur me'yoriy hujjatlarida YOM ning substansiyadagi miqdori va me'yori DV ning kunlik dozasi, davolash davomiyligi, qo'llash usulubiga qarab belgilanadi.

Agar substansiya sintezida metall katalizatoridan foydalanilgan bo'lsa, u holda metallni aniqlash atom-absorbsion yoki emission spektrometriya usullari substansiya spetsifikatsiyasi tarkibiga kiritiladi (12-va 13-jadvallar).

12- jadval

Og'ir metallar me'yorini aniqlash va o'rnatish mezonlari

Kunlik oza, kun/g	Davolash lavomiyligi, kun	"Og'ir metallar" ko'rsatkichini kiritish
>0,05	>30	kiritiladi, me'yor – 20 ppm
>0,05	>30	kiritiladi, me'yor – 10 ppm
>0,05	>30	kiritiladi, agar parenteral dori preparatini tayyorlash uchun ijo'ljallangan bo'lsa, me'yor – 10 ppm, boshqa vaqtlarda - me'yor – 20 ppm
>0,05	>30	kiritilmaydi

13- jadval

Og'ir metallarning substansiyadagi ruxsat etilgan me'yorlari

Sinf	Dori preparatini kiritish yo'li				
	Peroral qo'llash		Parenteral kiritish		Ingalyatsiya
	PDE*, mkg/kun	Me'yor, ppm	PDE, mkg/kun	Me'yor, ppm	a PDE, mkg/kun
1-sinf: sezilarli havf tug'diruvchi metallar					
1A-sinf: Pt,Pd	100	10	10	1	Pt:70
1B-sinf: Ir,Rh,Ru,Os	100**	10**	10**	1**	-
1C-sinf: Mo,Ni, Cr,V	250	25	25	2,5	Ni:100 Cr(VI):10
2-sinf: havfliligi past metallar Cu, Mn	2500	250	250	25	-

3-sinf: havfliligi juda past metallarFe,Zn	13000	1300	1300	130	-
---	-------	------	------	-----	---

Izoh:

*–Ruxsat etilgan kunlik doza

**–Qayd etilgan sinf metallar yigʻindisining miqdori koʻrsatilgan meʼyordan oshmasligi kerak.

Agar DV 30 kundan kam boʻlgan muddatda qoʻllanilsa, YOM ning yuqori meʼyori belgilanadi. DV ni ishlab chiqarish jarayonida YOM lar yoʻqligi isbotlangan boʻlsa, u holda doimiy tanlab oʻtkaziladigan nazoratga almashtirilishi mumkin. Mazkur holatda DV ning 6 ta tajriba seriyasi yoki ketma-ketlikda ishlab chiqarilgan 3 ta sanoat seriyasi tarkibidagi YOM miqdori belgilangan meʼyorning 30% dan oshmasligi toʻgʻrisidagi maʼlumotlar taqdim etiladi.

Organik erituvchilar qoldigʻi. Ushbu YOM meʼyori organik erituvchilarning zaharliligi, har kundagi ruxsat etilgan miqdori, DV ning maksimal kunlik dozasi va davolinishning davomiyligi bilan aniqlanadi. Agar erituvchi 2 sinfga mansub boʻlib, undan foydalanish DM ni tozalash jarayonigacha koʻzda tutilgan boʻlsa va uning yoʻqligi isbotlansa, erituvchi qoldigʻini nazorat qilish talab etilmaydi.

Odatda, substansiya xorijdan olinadi va uning ishlab chiqarilishi nazorat etilmaydi, shu sababli foydalanilgan barcha 1-va 2-sinf erituvchilari qoldigʻini nazorat qilish (gaz xromatografiyasi) meʼyoriy hujjatga kiritilishi shart.

Dori moddalarning sifat koʻrsatkichlarini va/yoki havfsizligini kimyoviy, fizikaviy yoki fizik - kimyoviy usullar bilan bir qatorda biologik tahlil usullaridan ham foydalaniladi.

Substansiyalarning havfsizligiga taʼsir etuvchi koʻrsatkichlar va ularning tahlili

Biologik tahlillar qoʻyilgan maqsadga qarab 2 sinfga ajratiladi:

- dori moddalar havfsizligini baholash uchun qoʻllaniladigan usullar;
- dori moddalarning biologik yoki farmakologik faolligini aniqlash usullari.

Birinchi guruh usullar umumiy farmakopeya maqolalarida keltirilgan boʻlib, ular asosan dori moddalarning havfsizligini nazorat qilishda qoʻllaniladi.

Ikkinchi guruh usullar esa har bir dori modda uchun individual boʻlib, uning xususiy farmakologik xususiyatlariga bogʻliq boʻladi va dori moddaning miqdori uning (standart moddalardan foydalanib) faolligiga qarab baholanadi.

Mikrobiologik tozalik. Sterillik. Ushbu koʻrsatkich substansiya steril dori shaklini olish uchun qoʻllanilganda tekshiriladi.

Koʻpgina substansiyalar (neyrotrop, antidepressan, sedativ, antigistamin, gipotenziv va b.) mikrobiologik tozalikni tekshirish jarayonida antimikrob xususiyatga ega boʻlishi mumkin. Shuning uchun ularning antimikrob xususiyatlari test-shtamlarda oʻrganilishi shart, mikrobiologik tozalikni tekshirish jarayonida ularning antimikrob xususiyatini neytrallash lozim.

ICH yoʻriqnomasida “mikrobiologik tozalik” koʻrsatkichini spetsifikatsiya tarkibiga kiritish, substansiyaning har bir seriyasini testdan oʻtkazish yoki tanlab nazorat qilishning “yechim daraxti” usuli keltirilgan. Bungi kunda barcha chetdan kirib kelayotgan substansiyalarning mikrobiologik tozaligini tekshirish majburiydir.

Pirogenlik va bakterial endotoksinlar. Mazkur sinovlar parenteral (inyeksiya uchun va infuzion) preparatlar yoki ularni tayyorlashga moʻljallangan substansiyalar uchun majburiy farmakopeyaviy test hisoblanadi va dori vositalarining sifati hamda tegishli havfsizligini taʼminlaydi. Sinov natijalari hattoki farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarining texnologik madaniyatining darajasini belgilaydi va undan texnologik jihozlar, shuningdek baʼzi tibbiyot texnikasining tozaligini tekshirishda foydalaniladi.

Pirogen moddalar yoki pirogenlar bu – tashqaridan kirgan yoki organizmda hosil boʻlgan bezgak yoki isitmani chaqiruvchi moddalardir. “Pirogen” – grekcha soʻz boʻlib, “pyretos”– harorat, “pyros” – olov maʼnosini bildiradi. Bu ibora ilk bor 1876 - yil chirigan goʻshtdan olingan moddaga nisbatan qoʻllanilgan. 1923-yil ushbu modda bakterial kelib chiqishga (bakterial endotoksinlar, kimyoviy

jihatdan protein kompleksi - lipopolisaxaridlar) egaligi ekanligi va u qon tizimiga tushganda isitmani chaqirishi aniqlangan. Bakterial endotoksinlar mikroorganizmlarning hayoti va parchalanishidan hosil bo'lib, ularning ta'siri juda kuchli, haroratning ko'tarilib ketishiga hatto 10–9 ham yetarlidir. Ushbu moddalar nafaqat isitma chaqiradi, balki organizmning immun tizimini ham ishdan chiqaradi.

Pirogenlikni aniqlash uchun quyulardan foydalaniladi. Mazkur test ko'pgina farmakopeyalarning tarkibiga kiritilgan. Ammo ushbu usulning kamchiliklari bor, masalan:

- faqat sifat o'zgarishlari (ruxsat beriladi yoki yo'q), hayvonlarning holatiga bog'liq;
- quyularda pirogenlarga individual sezgirlik mavjud, bu sezgirlik vaqtga qarab o'zgarishi mumkin;

-ba'zi inyeksion dori vositalari, texnologik jihozlar va materiallarning pirogenligini aniqlash mumkin emas: radiofarmatsevtik preparatlar, spetsifik haroratni ko'taruvchi (vaksinalar, platsenta preparatlari, metilen ko'ki va b.) yoki tushiruvchi (kalsiy glyukonat, kortikosteroidlar, neyroleptiklar va b.) preparatlar, hayvonlar fiziologik holatini o'zgartirib yuboradigan preparatlar (narkoz uchun, tinchlantiruvchi va sedativ vositalar, yurak glikozidlari va b.) organizm sezgirligiga ta'sir etuvchi preparatlar va b.

Hozirda pirogenlikni aniqlashda yuqorida qayd etilgan usul bilan bir qatorda "bakterial endotoksinlar" testidan foydalanilmoqda. Ushbu usul bakterial endotoksinlarni qonni ivishini chaqirishiga asoslangan.

LAL (Limulus Amebocyte Lysates)–test (gel–tromb test). Gramm-manfiy bakterial endotoksinlar (lipopolisaxaridlar) miqdorini aniqlash. LAL–test hozirgi kunda dori moddalarning pirogenligini aniqlashda eng ishonarli, kelajagi bor usul bo'lib xizmat qilmoqda. Bu usul yuqori sezgirlikka egaligi, oddiyligi, ishonchiligi, qaytaruvchanligi bilan katta ahamiyatga ega. Bunda sinovlar qisqa vaqt ichida bajariladi. Bu esa uning arzonligini ko'rsatadi, shuningdek inyeksion dori moddalarni ishlab chiqarishda pirogenligini bosqichma-bosqich nazorat etishga imkon beradi.

Amyobalar lizatining endotoksinlar bilan beradigan reaksiyasi 1964-yilda AQSH da aniqlangan bo'lib, u amyobotsit *Limulus polyphemus* (qadimgi dengiz hayvoni–mechexvost) lizati va endotoksin o'rtasidagi reaksiyaga asoslangan. *Limulus polyphemus* qon tomirlari ichiga bakteriyalarning kiritilishi qonning ivishiga va uning natijasida hayvonning o'limiga olib kelgan.

Reaksiya natijasida endotoksin lizatning loyqalanishiga olib keladi va gel hosil qiladi.

Ilk bor bu test 1980-yilda AQSH ning XX Farmakopeyasiga "bakterial endotoksinlarni aniqlash" nomi bilan kiritilgan.

LAL-test – tekshirilayotgan eritma tarkibidagi endotoksin miqdorini aniqlashga imkon beradi. Buning uchun noma'lum miqdorda endotoksin saqlagan eritmaning LAL-reaktiv bilan hosil qilgan reaksiyasi solishtiriladi. Konsentratsiya 1 ml (TB/ml) endotoksin birligida o'lchanadi.

LAL-test yana suvda kam eriydigan birikmalarning pirogenligini tekshirishda, farmatsevtik moddalarni tayyorlash, eritmalar, xom- ashyolarni validatsiyalash, standart (konsentratsiyasi aniq bo'lgan) endotoksin eritmasi bilan hosil qilgan reaksiyasi bilan farmatsevtika ishlab chiqarishda, shuningdek bosqichli nazorat uchun ishlatiladi.

Ushbu usulning kamchiliklaridan biri bu gramm-musbat bakterial endotoksinlar va nobakterial pirogen moddalarni aniqlash imkoni yo'qligidir.

Nafaqat DV balki substansiyalar tarkibidagi pirogen moddalarni aniqlash zarur. Sababi ba'zi pirogen moddalar issiqlikka chidamli bo'lib, ularni yuqori haroratda inaktivatsiya qilish kerak. Ammo steril DV ishlab chiqarishda bunday haroratni qo'llab bo'lmaydi. Shuningdek, ba'zi bakterial pirogenlar 2500C haroratda bosim ostida 30 minut davomida inaktivatsiyaga uchraydi. Ko'pgina endotoksinlar kataklari 0,22 mkm membranali filtrlar orqali o'tib ketadi.

Agar klinikagacha bo'lgan sinovlar yordamida substansiyaning apirogenligini va ishlab chiqarish jarayonida nobakterial priogenlar bilan ifloslanmasligi isbotlangan bo'lsa, u holda uning sifati LAL test usulida nazorat etiladi. Bu ma'lumotlar qayd etish dosesida keltirilgan bo'lishi zarur.

Me'yoriy hujjatlarda faqat bitta test: yoki pirogenlik, yoki bakterial endotoksinlarga o'tkaziladi.

"Anomal zaharlilik" – belgilangan tartibda ruxsat etilgan zaharlilik me'yoridan oshib ketish

darajadir.

DV ning sifati yomonlashganda anomal zaharlilik kuzatiladi. Bu ko'rsatkichni aniqlashda sichqonlardan foydalaniladi. Anomal zaharlilik 2 xil holatda kuzatilishi mumkin: fiziko-kimyoviy yo'l bilan nazorat etiladigan va etilmaydigan.

Birinchi holatda ta'sir etuvchi modda miqdorining oshib ketishi, texnologik yot moddalar, zaharli erituvchilar qoldiqlari, dori vositasini noto'g'ri saqlaganda hosil bo'luvchi zaharli yoki noma'lum yot moddalar.

Odatda, anomal zaharliylik qon, inson yoki hayvon a'zolari yoki to'qimalaridan, mikroorganizmlar yoki ularning hayoti davomida paydo bo'luvchi mahsulotlar, dorivor o'siliklardan olingan va parenteral DV olish uchun mo'ljallangan substansiyalarda tekshiriladi.

Shuningdek, DV ni ishlab chiqarish jarayonining GMP talablari asosida olib borilmagan taqdirda ushbu ko'rsatkich aniqlanishi lozim.

Gistamin (depressor moddalar) ni aniqlash. Bu ko'rsatkich faqat qon tomirlari ichiga yuboriladigan substansiyalarda bemorlarning dori vositasini qabul qilganida arterial bosimni tushib ketishining oldini olish maqsadida aniqlanadi (ishlab chiqarish jarayonida bexosdan dori vositasi tarkibida gipotenziv (depressor) modda hosil bo'lishi ehtimoli).

Bunday hollarda hayvon va inson to'qimalaridan yoki mikrobiologik sintez yo'li bilan olingan organopreparatlar (antibiotiklar) ayniqsa havfli hisoblanadi. Ular tarkibida yuqori faol depressiv moddalar – gistamin, bradikinin, peptidlar va b. bo'lishi mumkin. Masalan, platsenta ekstraktlari, antibiotiklar va b.

Gistaminga o'xshash ta'sirni aniqlash dengiz cho'chqasining ajratib olingan ichagida (gistamin) (1-usul) – *in vitro* olib boriladi. *in vitro* (2-usul) mushuklarda (depressor moddalar) 1-usulda olingan natijalarni to'ldirish uchun olib boriladi.

Saqlanish muddati (3 yildan kam bo'lgan) 20% ga o'tib ketgan va muddati (3 yildan ko'p bo'lgan) 70% ga qolgan substansiyalardan DV ni ishlab chiqarishda foydalanishga ruxsat etilgan. Ammo xalqaro tajribaga ko'ra, faqatgina turg'un bo'lmagan, biologik/biotexnologik yo'l bilan olingan substansiyalar va antibiotiklarning saqlanish muddati o'rnatiladi. Boshqa vaqtlarda qayta nazorat davri (re-test period) belgilanadi. Agar u to'g'ri belgilangan tartibda saqlangan bo'lsa, bu davr ichida spetsifikatsiyada keltirilgan ko'rsatkichlar saqlanish jarayonida o'zgarmasligi kerak va bu substansiya DV ishlab chiqarishda ishlatilishi mumkin. Belgilangan davr o'tgandan so'ng substansiya MH talablari asosida to sifati yaroqsiz bo'lguniga qadar qayta tekshiriladi. Agar qayta nazorat davri o'rnatilgan bo'lsa, u holda ishlab chiqaruvchi substansiyaning sifatini har doim ham foydalanishdan oldin tekshirishi shart emas.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Substansiyalar sifatiga ta'sir etuvchi omillarni keltiring.
2. Farmatsevtik ishlab chiqish nima?
3. Dori preparatini ishlab chiqish jarayonida inobatga olinishi kerak bo'lgan jihatlarni ayting.
4. Dori vositalarining havfsizligiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlarni ayting.
5. Dori vositalari faolligiga ta'sir etuvchi sifat ko'rsatkichlarini ayting.
6. Substansiyalar tarkibida uchraydigan yot aralashmalar nima?
7. Substansiyalar sifatini baholashda qo'llaniladigan tahlil usullarini tushuntiring.
8. Substansiyalarning polimorfizmi nima?
9. Substansiyalarning biologik tahlil usullarini tushuntiring.

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.

2. O‘zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 “Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari” Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo‘jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

9-MAVZU: DORI VOSITALARINING HAYOTIY DAVRIDA SIFATNI TA‘MINLASH

REJA:

1. Dori vositalarining hayotiy davri
2. Dori preparati ishlab chiqish

Tayanch iboralar: *Dori vositalarining hayotiy davri, faol substansiya va substansiyalar havfsizligi.*

Dori preparatlariga 2 xil tarafdin qarash mumkin:

1. Dori preparati – bu sotiladigan mol;
2. Dori preparati – iste‘molchiga hizmat.

Dori vositalarining asosiy xususiyatlari:

- havfsizlik (zaharliligi, nojo‘ya ta‘siri)
- samarodorlik (oldini olish, tashxis qo‘yish, davolash)
- sifat (Farmakopeya, me‘yoriy hujjat)
- hammabop (narxi, dorixonalarda mavjudligi)

Dori preparati iste‘molchiga etib borilguniga qadar bir necha hayotiy davrdan o‘tadi. Uning sifatli bo‘lib chiqishida hayotiy davrning ((lifecycle)) barcha bosqichlari nazoratda bo‘lishi va ta‘minlanishi kerak bo‘ladi.

Dori preparatini yaratish va ishlab chiqish davrini ko‘rib chiqamiz.

9.1. Dori vositalarining hayotiy davri

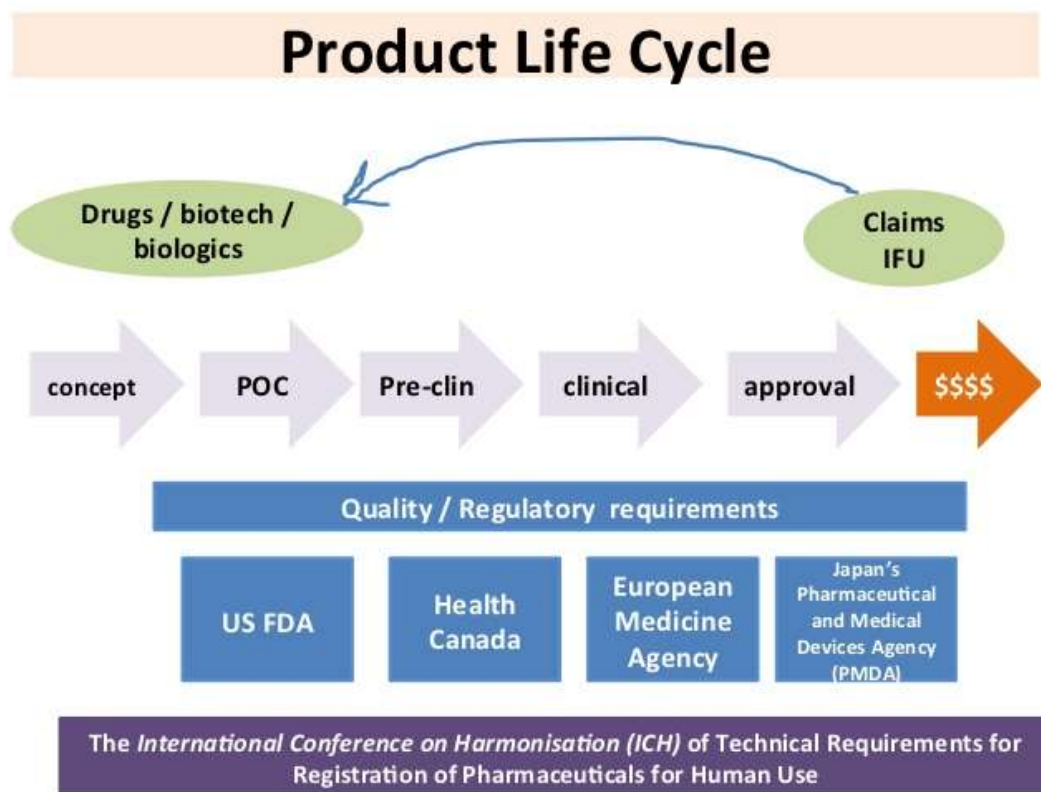
Dori preparatini yaratish va ishlab chiqishning 4 ta asosiy davri bor.

I – davr. Faol substansiyaning aniqlash va uni o‘rganish konsepsiyasini ishlab chiqish

II – davr. Klinikagacha bo‘lgan tadqiqotlar

III – davr. Klinik sinovlar

IV – davr. Ro‘yxatdan o‘tkazish va bozorga chiqarish.



I – davr. Faol substansiyani aniqlash va o‘rganish konsepsiyasini ishlab chiqish

Mazkur davrda quyidagi tadqiqot maqsadlari qo‘yiladi: tadqiqotlar rejasi, tibbiy maqsad, tijorat maqsadi, kimyoviy tuzilishini rejalashtirish, adabiyotlarni o‘rganish, patent tozaligini o‘rganish, modda tuzilishini tanlash va sintezini rejalashtirish. Keyinchalik faol substansiyani laboratoriya sharoitida sintez qilish, hayvonlar modelini tanlash kabi vazifalar bajariladi. Bu ishlarni amalga oshirish uchun kamida 2 yil ketadi va bu vaqtda taxminan 8000-10000 ta potensial nomzodlar ishlab chiqiladi.

II – davr. Klinikagacha bo‘lgan tadqiqotlar (2-4 yil ketadi)

1. Skring. 20-30 ta tanlangan substansiyalar asosiy farmakologik va biologik skriningdan o‘tkaziladi, tanlangan substansiya patentlanadi.

2. 1-faza. 18 ta tanlab olingan substansiyaning o‘tkir zaharliliği hayvonlarning 2 xil modelida o‘rganiladi, keyinchalik chuqur boshqa farmakologik (terapevtik faolligi, qo‘shimcha faolligi, terapevtik faollikning muddati), fizik-kimyoviy xususiyatlari va turg‘unligi o‘rganiladi.

3. 2-faza. 10 ta tanlangan substansiyaning farmakokinetikasi (absorbsiya, tarqalishi, metabolizmi, ajralib chiqishi), zaharlilikni yana bir bor tekshirish, mutagenlikni o‘rganish, faol substansiyani sanoat sharoitida sintez qilish, dozalangan shaklini ishlab chiqish, dozalangan shaklni analitik baholash va turg‘unligini o‘rganish, klinik namunalarni ishlab chiqarish.

III – davr. Klinik sinovlar (6-7 yil ketadi)

1- klinik faza. 4-7 ta tanlangan faol substansiyalar klinik testlardan o‘tkaziladi (ko‘ngillilarda): dorini ko‘tara olishi, dorini eng yuqori dozasi ko‘tara olishi, faol eng kichik doza, “doza/ta’sir”, davolash ta’sirining muddati, qo‘shimcha ta’siri, insonlardagi farmakokinetikasi, zaharliliği (boshqa hayvon namunalari), qo‘shimcha farmakologik xususiyatlarni o‘rganish, tayyor dori shakllarini patentlash kabi vazifalarni o‘z ichiga oladi.

2- klinik faza. 2-3 ta tanlangan faol substansiyalar klinik testlardan o‘tkaziladi: patsientlardagi ta’sirni o‘rganishning birinchi nazorat tadqiqotlari, surunkali zaharlilik, kanserogenlikni o‘rganish, qo‘shimcha farmakologik tadqiqotlar.

IV – davr. Ro‘yxatdan o‘tkazish va bozorga chiqarish (2-4 yil sarflanadi)

1 ta tanlangan faol substansiya ro'yxatdan o'tkaziladi: hujjatlar (klinik, farmakologik, toksikologik, analitik-farmatsevtik sinovlarni baholash); ishlab chiqarishga tayyorlash, marketing rejasi, chakana savdoni baholash, farmatsevtlar, vrachlar va ko'tara savdochilarga ma'lumotlar tayyorlash, o'ramlarni tayyorlash; dozalangan tayyor dori shaklini ishlab chiqarish va mahsulot sifatini nazorat etish.

9.2. Dori preparati ishlab chiqish

Dori preparatini ishlab chiqishda quyidagi 4 ta darajani belgilash mumkin:

1. Dori vositasi paydo bo'lishining boshlag'ich darajasi – ehtiyoj, g'oya. G'oya – ilmiy gipotezaning maxsuli va/yoki bozor talabi.
2. Dori vositasini ishlab chiqish- mahsulotni yaratish.
3. Dori vositasi – ishlab chiqarish faoliyatining maxsuli:
 - ma'lum xom ashyodan olingan;
 - o'ziga xos xususiyatlarga ega;
 - muayyan shakl, dozaga ega;
 - patentlangan va nopatent nomi bor;
 - qo'llanilishi to'g'risidagi yo'riqnomasiga ega;
 - narxi belgilangan.
4. Dori vositasi – bozor iqtisodiyoti sub'ekti, ya'ni preparat ishlab chiqaruvchidan is'temolchiga yo'naltirilgan. Bunda u bozor sub'ektlari – vrachlar, distrib'yuterlar, iste'molchilar, muvofiqlashtiruvchi organlar bilan birgalikda harakatlanadi.

Dori vositasi bozor iqtisodiyotining sub'ekti sifatida o'zining savdo nomi va markasi, ishlab chiqarish manbai, sifat va xossalari, qo'llanilishi bo'yicha yo'riqnomasi, kafolat va etkazib berish tizimiga ega bo'lishi kerak.

Ma'lum bo'lgan va qaytadan sintez qilingan moddalar orasida faol substansiyaning ochish va o'rganish konsepsiyasini ishlab chiqish bosqichi. Bu bosqichda izlanish yo'nalishi va tadqiqotlar modeli aniqlanadi, tadqiqotlar rejasi, adabiyotlar va patent izlanishlar shakllantiriladi.

Qanday preparat yangi deyiladi? Yangi preparat bu: yangi ta'sirli yangi molekula; ma'lum ta'sirga ega bo'lgan yangi molekula; ma'lum formula modifikatsiyasi; ma'lum preparatning yangi tashqi ko'rinishi; dori preparatining etkazib berish tizimini ishlab chiqish.

Yangi dori preparatini yaratishda g'oyalar manbai bo'lib tasodifiy ixtirolar, yangi fundamental gipotezalar, kasallikni borishiga yangicha qarash, tabiiy xom ashyolar va qaytadan sintez qilingan moddalar orasida doimiy qidirish kabilar xizmat qiladi.

Yangi topilgan birikmalar orasidan olimlar avval bir qanchasini, keyinchalik esa faqat bittasini skrining qilib oladilar. Agar boshlang'ich davrlarda izlanishlar to'g'ridan – to'g'ri izlanuvchilar tomonidan olib borilgan bo'lsa, klinikagacha bo'lgan, farmakologik va klinik sinovlar esa faqatgina GLP – yaxshi laboratoriya amaliyoti va GCP - yaxshi klinika amaliyoti talablari asosida olib borilishi kerak bo'ladi. Klinik sinovlar uchun namunalar GMP talablari asosida ishlab chiqilgan bo'lishi kerak. Klinik sinovlar yuqorida qayd etilgan 2 ta fazadan tashqari yana 3- klinik faza mavjud bo'lib, unda keng klinik tadqiqotlar olib boriladi.

Keyingi bosqich bu dori preparatining ro'yxatdan o'tkazish jarayonidir. Dori vositalari ro'yxatdan o'tmasdan turib bozorga chiqarilmaydi. Dori vositalarini qayd etish ishlab chiqaruvchilarning GMP, GLP va GCP talablariga amal qilishlari bilan bog'liq.

Dori vositalarini qayd etish jarayoni bilan bir vaqtda preparatni ishlab chiqarishga tayyorgarlik ishlari olib boriladi – bozor tahlili (marketing), farmatsevtlar, vrachlar va ko'tara savdochilarga ma'lumotlar tayyorlash, o'ramlarni tayyorlash.¹¹

Dori vositalarini qayd etish jarayoni tugagandan so'ng mahsulotni chiqarishga tayyorgarlik ishlari olib boriladi: xom ashyo va yordamchi mahsulotlarni sotib olish, dori shaklini ishlab chiqarish rejasini tuzish, dori preparatini ishlab chiqarish, mahsulot sifatini nazorat etish, chakana

1. ¹¹ V.N. Abdullabekova, A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev “Dori vositalarini sifatini ta'minlash” o'quv qo'llanmasi, Toshkent, 2016y.
(Toshkent, 2016. Ro'yxatga olish raqami №26-107.OO'MTV ning 2016 y 22 yanvar 26-sonli buyrug'i).

savdochilarga mahsulotni jo'natish. Ishlab chiqaruvchidan to istemolchigacha bo'lgan zanjir GDP yaxshi distribyuterlik amaliyoti asosida olib borilishi kerak.

Dori preparatining hayotiy davri (sikli) da uning bozorga chiqish davri alohida ahamiyatga ega. Bunda farmatsevtlar, vrachlar va ko'tara savdochilarga dori preparati to'g'risida ma'lumotlar tayyorlash ishlari olib boriladi. Dori preparati haqida adabiyotlar chiqariladi, konferensiyalar o'tkaziladi, reklamalar va vrachlar uchun dori preparatlarining namunalari tayyorlanadi. Dori vositasining hayotiy davrining bu bosqichida har bir kompaniya ishlab chiqaruvchi va brend preparatni muomalaga kiritish va shakllantirish borasida alohida ustuvorlikni belgilaydi.

Dori preparatini ishlab chiqishdan boshlab to sotilguniga qadar taxminan 10 yil ketadi. Bugungi kunda qayd etilgan preparatlarning soni dunyo bo'yicha 200-250 tani tashkil etmoqda.

Original preparatlar patent bilan himoyalanaadi. Patent davri tugashi bilan dori preparatining keyingi davri boshlanadi, ya'ni ushbu preparatni xoxlagan boshqa kompaniya ishlab chiqarishi mumkin bo'ladi. Endi bu preparat qayta ishlab chiqarilgan preparatlar "jeneriklar" qatoriga o'tadi.

Original va jenerik preparatlarni ro'yxatdan o'tkazish talablari bir oz farq qiladi. Odatda jenerik preparatlar uchun klinikagacha bo'lgan va klinik sinovlar talab etilmaydi.

Bu talab mikrobg qarshi preparatlar uchun tegishli emas, chunki original preparatning patent davrida mikroorganizmlar uning ta'siriga nisbatan turg'un bo'lib qoladi, ular mutatsiyaga uchraydi. SHuning uchun ular albatta klinikagacha bo'lgan va klinik sinovlardan o'tadilar.

Saqlanish muddati o'tgan, qalbaki, sifatsiz va kontrafakt dorilar qonun, qonunosti aktlarda belgilangan talablar asosida sotuvdan olib tashlanadi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dori vositalarining hayotiy davri
2. Sifat tushunchasiga ta'rif bering
3. Dori preparati ishlab chiqish darajasi
4. Original va jenerik preparatlarni ro'yxatdan o'tkazish talablari
5. Dori vositalarining asosiy xususiyatlari
6. "Yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti" mazmun va mohiyati
7. "Yaxshi laboratoriya amaliyoti" mazmun va mohiyati
8. "Yaxshi klinika amaliyoti" mazmun va mohiyati
9. "Yaxshi distribyuterlik amaliyoti" mazmun va mohiyati
10. "Yaxshi saqlash amaliyoti" mazmun va mohiyati

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.

2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

10-MAVZU. TABIIY XOM-ASHYODAN TAYYORLANGAN DORI VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASH

Reja:

1. Dastlabki xom ashyo spetsifikatsiyasi
2. Fitopreparatlar tahlili

Tayanch iboralar: *Dastlabki xom ashyo, spetsifikatsiya va Fitopreparatlar.*

Dorivor o‘simlik preparatlari murakkab tarkib va turli xil xususiyatlarga ega, shuning uchun ularni ishlab chiqarishda alohida e‘tibor dastlabki materiallar, saqlash sharoitlari va qayta ishlash sharoitlariga qaratilishi kerak.

Dastlabki material bu dorivor o‘simlik xom ashyosidir. Uning sifati talab darajasida bo‘lib, ular ta‘minlovchi tomonidan tegishli tartibda taqdim etilishi kerak. Ma‘lumki o‘simlik xom ashyosi sifatiga turli xil omillar (terish vaqti, quritish usuli, tuproq sifati va b.) ta‘sir ko‘rsatadi, shu sababli sifatni ta‘minlash maqsadida o‘simlikni o‘stirish usuli haqida batafsil ma‘lumot talab etilishi mumkin. Sifatli mahsulotni etishtirish uchun Yevropa agentligining o‘simlik xom ashyosini o‘stirish va yig‘ib olish qoidalari bo‘yicha yo‘riqnomaga (GACP)* amal qilinishi kerak.

14 - jadval

O‘simlik xom ashyosini o‘stirish va yig‘ib olish Qoidalari bo‘yicha yo‘riqnomaning o‘ziga xos tomonlari

Faoliyat turi	GACP qoidasi	Qoidani g II qismi	Qoidani g I qismi
O‘simliklar, suv o‘tlari, lishayniklarni o‘stirish va g‘ish			
O‘simliklar, suv o‘tlari, lishayniklarni quritish va aydalash			
O‘simliklarni maydalash, ekstraksiyalash, fraksiyalarga ratish, substansiyani tozalash, quyuqlashtirish yoki rmentlash			
Dori shaklini olish uchun keyingi ishlov berishlar, doqlash			

Dorivor o‘simlik xom ashyosi alohida havosi almashinib turadigan toza xonalarda (hayvonlar, kemiruvchilar, mikroorganizmlar, ikki yoqlama kontaminatsiyalar va b.) saqlanishi va karantin zonalari belgilab berilishi kerak. Mazkur xonalarda namlik, harorat va yorug‘likdan himoya etish choralari ko‘rilgan va nazorat ostida bo‘lishi kerak. Namunalar olish jarayonida changlanib ketadi, shuning uchun ularni olish uchun alohida xonalarda olib boriladi va ifloslanishning oldini olish choralari ko‘rilishi kerak bo‘ladi.

Ishlab chiqarishda foydalaniladigan asbob-uskunalar ekstraksiya jarayonida qo‘llaniladigan erituvchilar bilan o‘zaro ta‘sirlashmasligi kerak (turli kerak bo‘lmagan reaksiyalarni oldini olish uchun).

10.1. Dastlabki xom ashyo spetsifikatsiyasi

Ishlab chiqaruvchi kerakli sifatga ega bo‘lgan aynan dorivor xom ashyosi ekanligiga to‘liq ishonch hosil qilishi va ushbu xom ashyo GACP Qoidalari asosida tayyorlangan, shuningdek u xom ashyoning qayd etish (registratsiya) dosesi tarkibida bo‘lishi kerak. Xom ashyoni yetkazib beruvchi ta‘minotchi to‘g‘risida GACP talablari asosida mukammal hujjatga ega bo‘lishi lozim. Mazkur ishlarni ta‘minotchi yoki uning tavsiyasiga ko‘ra boshqa shaxslar bajarishi mumkin.

Spetsifikatsiyada:

- O‘simlikning ilmiy nomi (oilasi, turi, mualliflari vab.);
- O‘simlikning kelib chiqish (jumladan vatani, madaniylashtirilganligi, yig‘ish vaqti va usuli, foydalanilgan pestitsidlar, radioaktiv ifloslanish extimolligi);
- O‘simlikning ishlatilish organi yoki organlari yoki o‘simlikning o‘zi to‘g‘risida ma‘lumotlar;
- Agar xom ashyo quritilgan bo‘lsa, uning quritilish usuli haqida ma‘lumot;
- Dorivor o‘simlik xom ashyoning tavsifi hamda makro- i mikroskopik tadqiqotlar natijalari;
- Chinligini (terapevtik faolligini belgilovchi ingredientlar yoki markyorlar bo‘yicha) aniqlash natijalari. Agar xom ashyoni qalbakilashtirish imkoni bo‘lsa, unda unga xususiy differensial

tadqiqotlarning o'tkazilish imkoniyatlari. CHinlikni aniqlash va taqqoslash uchun auten namuna bo'lishi kerak;

- Namlik miqdori farmakopeya talabi asosida;
- Miqdorini (terapevtik faolligini belgilovchi ingredientlar yoki markyorlar bo'yicha) aniqlash usuli (attestatsiyadan o'tgan) va natijalari, mezonlari;
- Zamburug' va/ yoki mikroblu kontaminatsiya, aflatoksin, boshqa mikotoksinlar va parazitlar invaziyasini aniqlash usuli, me'yorlari, talab qilinganda;
- Zaharli metallar, kontaminantlar va yot moddalarni aniqlash usullari, talab qilinganda;
- G'ayritabiiy materialni aniqlash usullari, talab qilinganda.

Barcha ishlar batafsil hujjatlashtiriladi. Hujjatlarda texnologiya, namunalar olish, ularni tahlil qilish, amal qilinadigan yo'riqnomalar, tozalash usullari, ekstraksiya uchun foydalanilayotgan erituvchilar va b. haqida ma'lumotlar keltirilishi zarur.

Dorivor o'simlik xom ashyoning har bir seriyasining sifati me'yoriy hujjat asosida dorivor o'simlik xom ashyosi, oraliq mahsulot yoki o'simlik asosida olingan preparatlar chinligi, yot aralashmalar va biologik faol moddalarni aniqlash bo'yicha tajriba va ko'nikmaga ega bo'lgan xodim tomonidan baholanadi. Dorivor o'simlik xom ashyoning seriyasidan olingan namunalar saqlanib qo'yiladi.

Namuna oluvchi xodimlar quyidagi ko'nikmalarga ega bo'lishi kerak:

- Namunalarni olish tartibi;
- Namunalarni olish bo'yicha yo'riqnoma;
- Namunalarni olishda qo'llaniladigan usullar va asboblari;
- Bir vaqtda bir necha moddalar bilan ifloslanish (kontaminatsiya) havf-xatari;
- Turg'un bo'lmagan va (yoki) steril moddalarga nisbatan ko'riladigan ehtiyotkorlik choralarini;
- Materiallar, yorliqlar va o'ramlarning (qadoqlar) tashqi ko'rinishini vizual baholash natijalarini e'tiborga olishning muhimligi;
- Har qanday kutilmagan yoki favqulotda vaziyatlarni hujjat bilan rasmiylashtirishning muhimligi.

Quyidagi jihatlar inobatga olinishi kerak:

- Ishlab chiqaruvchi va ta'minlovchilar haqida ma'lumotlar (ularning turi va shu kundagi ahvoli), shuningdek qo'yilgan talablar;
- Dastlabki xom ashyoni ishlab chiqaruvchida sifatni ta'minlash tizimining mavjudligi;
- Dastlabki xom ashyoni ishlab chiqarish sharoiti va uning nazorati;
- Dastlabki xom ashyo va undan olinadigan preparatlarning tabiati va xususiyatlari.

Yuqorida qayd etilgan tizimdan o'tgan (jihatlari va validatsiya jarayonlari amalga oshirilgan) dastlabki mahsulot chinlikni tekshirishdan ozod etiladi. Quyidagi mahsulotlarga mazkur tizim maqbul:

- Faqat bitta ishlab chiqaruvchidan yoki bitta ishlab chiqarish maydonidan olingan dastlabki xom ashyo;
- To'g'ridan-to'g'ri ishlab chiqaruvchidan kelayotgan yoki muxrlangan idishdan olingan dastlabki xom ashyo, qachonki ta'minlovchi benuqson obro'ga ega bo'lsa, sifatni ta'minlash tizimi doimiy auditlardan (akkreditatsiya organi yoki preparatlarni ishlab chiqaruvchilar tomonidan) o'tkazib turilsa.

Har bir mahsulot MH bo'yicha tashqi nazoratdan o'tkaziladi.

15 - jadval

<i>Xom ashyoning miqdor birligi, kg</i>	Namuna hajmi
1 – 5	Hammasi
6 – 50	5 ta birlik
50 dan ortiq	partiyaning 1% birligi

O‘simlik xom ashyosining sifatini tekshirish uchun partiyaning shikastlanmagan joyidan namuna olinadi.

Namunalar tashqi belgilari bo‘yicha nazoratdan o‘tkaziladi butunligi, maydalik darajasi, rangi, xidi, ifloslanganligi, mog‘orlanmaganligi, shamollatilganda ham ketmaydigan ko‘lansa xidi, zaharli o‘simliklar bilan ifloslanganligi va mineral aralashmalar (tosh, qum, tuproq va b.) tekshiriladi. Agar dorivor o‘simlik xomashyosi tashqi tekshirishdan o‘tkazilganda MH talabiga to‘g‘ri kelmasa, tozalanib ikkinchi marta topshirilishi mumkin.

Ammo ombor zararkunandalari bilan II va III darajada zararlangan, yo‘qolmaydigan xidga va zaharli yot o‘simliklar bilan zararlangan bo‘lsa bunday xomashyo ikkinchi marta qabul qilinmaydi.

Namuna olish. Har bir birlikdan 3 ta: xom ashyo qadog‘ining yuqori, pastki va o‘rtasidan namuna olinadi.

Olingan namunalar aralashtiriladi. Aralashtirilgan namunadan kvadrat usuli bilan o‘rtacha namuna olinadi. Bunda xomashyo namunasi tekis kvadrat ko‘rinishda yoyiladi va diagonal bo‘yicha 4 ta uchburchakka bo‘linadi, qarama – qarshi uchburchaklar tashlab yuboriladi, qolgan 2 tasi aralashtiriladi. YUqorida keltirilgan jarayon MH da keltirilgan og‘irlikgacha qaytariladi.

O‘rtacha (olingan namunalarning ortib qolgan qismi olib qo‘yiladi) namunadan yuqoridagi usul yordamida analitik namuna olinadi. Analitik namuna og‘irligi MH da keltirilgan jadvalga to‘g‘ri kelishi kerak.

Analitik namuna quyidagi aniqlikda tortiladi:

- 0,01 g – namuna og‘irligi 50 g gacha;
- 0,1 g - namuna og‘irligi 100 dan 500 g gacha;
- 1,0 g - namuna og‘irligi 500 dan 1000 g gacha;
- 5,0 g - 1000 g dan ortiq.

Qadoqlangan xomashyodan namunalar yuqorida ko‘rsatilgani kabi olinadi. Qadoqlangan xomashyo turkumlab (10 t dan oshmagan holda) qabul qilinadi.¹²

10.2. Fitopreparatlar tahlili

Damlama va qaynatmalar – bu quruq yoki suyuq ekstrakt (konsentrat) lar, dorivor o‘simliklardan tayyorlangan suvli ajratmalardir.

Damlama va qaynatmalar agar dorivor o‘simlik miqdori ko‘rsatilmagan bo‘lsa 1:10 nisbatda, valeriananing ildizlaridan, adonis o‘tidan 1:30 nisbatda tayyorlanadi.

Tarkibida kuchli ta’sir etuvchi moddalar saqllovchi dorivor o‘simliklarning damlama va qaynatmalari ekstrakt (konsentrat) lardan 1:400 nisbatda tayyorlanadi.

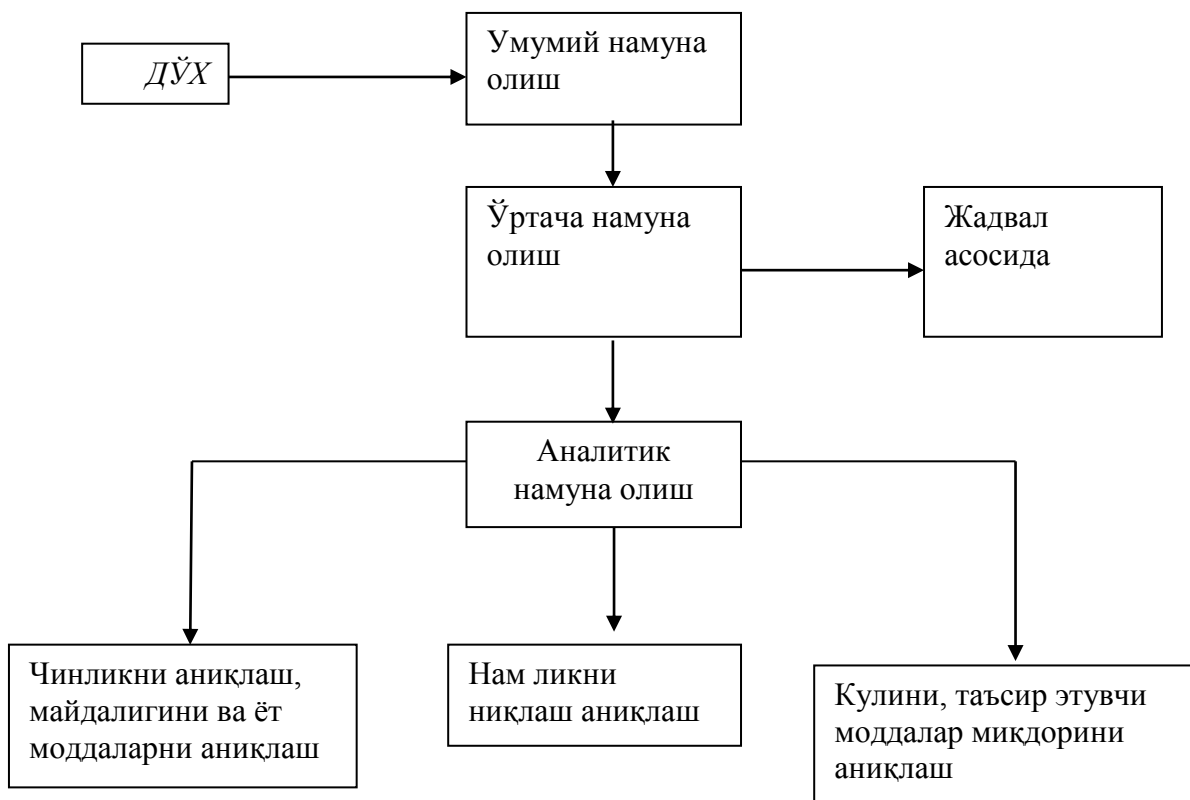
rangli ajratmalardir.

Tindirmalarni olishda turli usullardan foydalaniladi: matseratsiya, kasrli matseratsiya, perkolyasiya va b.

Tindirmalar quyidagi ko‘rsatkichlar bo‘yicha tahlil qilinadi:

- spirt miqdori yoki zichligi;
- quruq qoldiq;
- og‘ir metallar;
- ta’sir etuvchi moddalar (xususiy maqolada ko‘rsatilgan bo‘ladi).

¹² Йоахим Эрмер, Джон Х., Мак Б., Миллер. Валидация методик в фармацевтическом анализе. Примеры наилучших практик, 1-е изд.: Пер. с англ. - М. : Группа компаний ВИАЛЕК, 2013-512с



Quruq qoldiqni aniqlash

5 ml nastoyka (tindirma) og'irligi oldindan o'lchangan byuksga solinadi, suvli hammomda quruq qoldiqgacha bug'latiladi, $102,5 \pm 2,5$ °S haroratda ikki soat davomida quritiladi. Eksikatorida 30 min sovutiladi va og'irligi o'lchanadi.

Og'ir metallarni aniqlash

5 ml nastoyka quruq qoldiqgacha quritiladi, 1 ml konsentrlangan sulfat kislota qo'shib asta-sekin yondiriladi, kuydiriladi. Qoldiq qaynab turgan 5 ml to'yingan ammoniy atsetat eritmasi bilan ishlanadi, kulsiz filtr qog'oz orqali filtrlanadi, 5 ml suv bilan yuviladi va filtratning hajmi 100 ml gacha etkaziladi; 10 ml hosil bo'lgan eritma og'ir metallarga sinovdan o'tkaziladi. Og'ir metallar miqdori 0,001% dan oshmasligi kerak.

Buning uchun 10 ml tarkibida og'ir metallar saqlovchi etalon eritma va 10 ml tekshiriluvchi eritmalarga 1 ml dan suyultirilgan sirka kislotasi, 1–2 tomchidan natriy sulfidi eritmasidan solinadi, 1 minutdan keyin eritmalar bir – biri bilan solishtiriladi. Solishtirish oq fonda vertikal xolda olib boriladi. Tekshirilayotgan eritmada hosil bo'lgan rang etalon eritma rangidan oshmasligi kerak.

Ekstraktlar – o'simlik xomashyosidan olingan konsentrlangan ajratmalardir. Ekstraktlar 3 xil bo'ladi:

1. Suyuq ekstraktlar – Extracta fluida;
2. Quyuq ekstraktlar – Extracta spissa (namligi 25% dan oshmasligi kerak);
3. Quruq ekstraktlar – Extracta sicca (namligi 5% dan ko'p bo'lmasligi kerak).

Ekstraktlar sifati tarkibidagi ta'sir etuvchi moddasi, og'ir metallar, suyuq ekstraktlar tarkibidagi spirt miqdori yoki zichligi, quruq qoldiq miqdori, quyuq va quruq ekstraktlar esa namligi va tarkibidagi biologik faol birikmalari bo'yicha baholanadi.

Quruq qoldiqni aniqlash

5 ml suyuq ekstrakt og'irligi oldindan o'lchangan byuksga solinadi, suvli hammomda bug'latiladi, 3 soat davomida $102,5 \pm 2,5$ °S haroratda quritiladi, so'ngra eksikatorida sovutiladi (30 min) va og'irligi o'lchanadi.

Namlikni aniqlash

0,5 g (aniq og'irlik) preparat $102,5 \pm 2,5$ °S haroratda 5 soat davomida quritgichda quritiladi, so'ngra 30 minut davomida eksikatorida sovutiladi va og'irligi o'lchanadi.

Og'ir metallarni aniqlash

1 ml suyuq ekstraktga yoki 1 g quyuq yoki quruq ekstraktga 1 ml konsentrlangan sulfat kislotaga qo'shib, asta – sekin yoqiladi, kuydiriladi.

Qoldiq ammoniy atsetatning 5 ml to'yingan eritmasi bilan ishlanadi, kulsiz filtr qog'oz orqali filtrlanadi, 5 ml suv bilan yuviladi va filtrat hajmi 20 ml gacha etkaziladi. Tayyorlangan eritmadan 10 ml olib og'ir metallarga sinov o'tkaziladi (0,01% dan oshmasligi kerak).

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dorivor o'simlik preparatlari tahlilining o'ziga xos tomonlari
2. Dastlabki xom ashyo spetsifikatsiyasi
3. Dorivor o'simlik xom ashyoning seriyasidan namunalarni olish
4. Fitopreparatlar tahlili
5. Dorivor o'simlik xom ashyosi tahlilida xromatografiya usullari
6. Fitopreparatlar sifatini baholashda optik tahlil usullari

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.

2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

11-MAVZU: ME'YORIY HUJJATLARNI METROLOGIK EKPERTIZASINI TASHKIL QILISH VA O'TKAZISH TARTIBI

REJA:

1. Metrologik ekspertizadan o'tishi kerak bo'lgan hujjatlar
2. Metrologik ekspertizaning asosiy vazifalari
3. O'lchovlar aniqligiga qo'yilgan talablar

Tayanch iboralar: *Metrologik ekspertiza, o'lchovlar aniqligi, texnologik reglamentlar, standart operatsion jarayonlar (SOP), instruksiyalar.*

Me'yoriy hujjatlarni metrologik ekspertiza qilish dori vositalarini ishlab chiqish va chiqarishni metrologik ta'minlashni takomillashtirishda, aniqlik va bir xillikni ta'minlovchi o'lchovlar samaradorligini oshirishda muhim ahamiyatga ega.

O'z vaqtida va sifatli o'tkazilgan metrologik ekspertiza xatoliklarni topish va ularni o'z vaqtida yo'qotishga, hamda metrologik me'yor va qoidalarni buzish bilan ishlab chiqilayotgan texnik echimlar hujjatlariga kirib borishga imkon beradi.

Me'yoriy hujjatlarning metrologik ekspertizasi - bu o'lchanayotgan parametrlarni tanlash bo'yicha texnik echimlarni tahlil qilish va baholash, o'lchovlar aniqligiga talablarni o'rnatmoq, o'lchovlar vositalari va usullarini tanlash, ularga metrologik xizmat ko'rsatish demakdir.

Me'yoriy hujjatlarning metrologik ekspertizasi texnologik va loyihaviy hujjatlarni ishlab chiqishni metrologik ta'minlash bo'yicha olib borilayotgan kompleks ishlarning bir qismi xisoblanadi. Metrologik ekspertizada xato yoki noto'g'ri qabul qilingan qarorlar aniqlanadi va ularni bartaraf etish bo'yicha takliflar ishlab chiqiladi. Metrologik ekspertizada metrologik nazorat olib boriladi, unga ko'ra me'yoriy hujjat aniq metrologik talablarga mos kelishi tekshiriladi. Masalan, fizik kattaliklarni ifodalari, nomlanishi, metrologik terminlar va b.

Metrologik ekspertizaning maqsadi bu metrologik ta'minlashning samaradorligini oshirish, umumiy va aniq talablarni oqilona usullar va vositalar bilan bajarishdir.

Me'yoriy hujjatlarning metrologik ekspertizasi hujjatlarni ishlab chiqish, tasdiqlash va qaytadan ko'rish jarayonida tashkilotning (korxonasi) metrologik xizmati, metrologiya bo'yicha asosiy tashkilot (me'yoriy hujjatni kelishish vaqtida) tomonidan olib boriladi. Ekspertiza 10 kun ichida olibborilishi kerak. Barcha ishlab chiqilayotgan va qayta ko'rib chiqilayotgan hujjatlar ekspertizadan o'tkazilishi kerak.

Murakkab texnologik ob'ekt uchun mo'ljallangan hujjat kelib tushganda ekspertiza o'tkazish bo'yicha korxonaning rahbari tomonidan mutaxassislar guruhi tashkil etiladi. Guruxga metrologik xizmat vakillari ham jalb etiladi.

Birlamchi ekspertiza o'tkazilganda ishlab chiqaruvchiga tanqidiy muloxazalar va ularni bartaraf etish bo'yicha takliflar ro'yxati beriladi. Oxirgi ekspertizada esa hujjatni tasdiqlashdan avval bosh metrolog tomonidan imzolandi va ekspert xulosasi rasmiylashtiriladi.

Ekspertizaga tushgan hujjat ro'yxatdan o'tkaziladi. Agar ekspertiza vaqtida hujjatga o'zgartirishlar kiritilsa ular ham ekspertizadan o'tkaziladi.

Ekspertiza vaqtida ekspert:

- talablarga javob bermaydigan hujjatlarni ishlab chiquvchilarga qaytarib berish;
- ishlab chiquvchilardan qo'shimcha hujjatlar va ma'lumotlarni so'rash;
- metrologik ta'minlash qismida texnik echimlarni takomillashtirish bo'yicha takliflar berish;
- xatoliklar va metrologik norma va qoidalarni buzilish holatlarini tuzitish, va kerak bo'lganda hujjatni qayta ishlab chiqishga qaytarish huquqiga ega.

Ekspertiza vaqtida ekspert majburiyati:

- metrologik norma va qoidalar belgilab berilgan amaldagi davlat standartlaridan va yuoshqa me'yoriy hujjatlardan foydalanishga;
- metrologik ekspertizaning vazifalarini bilishi, ularni hal etish ko'nikmalariga ega bo'lishi, aniq hujjatni ko'rish vaqtida muhim savollarni aniqlashni bilishi, asosiy metrologik qoidalar, metrologik huquqiy va metodik hujjatlarni bilishi va ulardan foydalana olishi kerak;
- metrologik ta'minlash bo'yicha texnik echimlarni ishlab chiqishda amaliy yordam berish;
- xatoliklar va ularni bartaraf etish bo'yicha takliflar ro'yxatini olib borish, ekspertizadan o'tgan hujjatlarni imzolash.

Ishlab chiqaruvchi va ekspert o'rtasidagi kelishmovchiliklar korxonasi-ning texnik rahbari tomonidan ko'rib chiqiladi.

Hujjatlarni o'z vaqtida yetkazib berish javobgarligi hujjatni ishlab chiqqan bo'limlar rahbarlariga, ularni o'z vaqtida va siqatli ko'rib chiqish esa bosh metrolog zimmasiga yuklatiladi.¹³

11.1. Metrologik ekspertizadan o'tishi kerak bo'lgan hujjatlar

1. Texnik topshiriqlar. Konstruksiya, texnologiya, boshqarish tizimi va boshqa ob'ektlarni ishlab chiqish jarayonida metrologik ta'minlash bo'yicha dastlabki ma'lumotlar tahlil qilinadi. Agar mazkur hujjatda o'lchov parametrlar nomenklaturasi va ularni o'lchash aniqligiga qo'yilgan talablar ko'rsatilgan bo'lsa, ekspert ularning optimalligi va ta'minlanish imkonini baholashi kerak.

2. Ilmiy –tadqiqot ishlari to'g'risidagi xisobotlar (ITI), texnik loyihaga tushuntirish xati, tadqiqotlar bayonnomasi.

Ushbu hujjatda (ITI, tushuntirish xati, texnik loyihalar) o'lchashlar usullari (shu jumladan natijalarga ishlov berish), o'lchash kattaliklari, foydalaniladigan o'lchov vositalari, o'lchash xatoliklari, o'lchov vositalarini kalibrovka qilish imkoni kabi kattaliklar ekspertiza qilinadi.

Tadqiqotlar bayonnomasida o'lchashlar usullari, o'lchash kattaliklari, foydalaniladigan o'lchov vositalari, o'lchash xatoliklari, o'lchov vositalari bayon etilmaydi, ammo mos ravishda me'yoriy va metodik hujjatlarga havola beriladi.

3. Texnik shartlar, standartlar loyihalari, validatsiya bo'yicha hujjatlar (GMP qoidalari doirasida).

Bunda metrologik talablar, usullar va metrologik ta'minlash vositalari kabi vazifalar hal etiladi.

4. Eksploatatsion va remont bo'yicha hujjatlar.

1. ¹³ Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed. 2010 y.

Ushbu hujjatlarda o'lchash usullari va vositalarining aniqligi va qiyinchiligi ekspertiza qilinadi. Ekspertiza vaqtida o'lchashlarning ishlab chiqish va foydalanish sharoitlaridagi farqlari inobatga olinishi kerak.

5. Sinovlar rejalari va usullari.

Ushbu hujjatlarda o'lchash usullari (shu jumladan natijalarga ishlov berish), o'lchash kattaliklari, foydalaniladigan o'lchov vositalari, o'lchash xatoliklari, o'lchov vositalarini kalibrovka qilish imkoni kabi kattaliklar ekspertiza qilinadi. Usullarda xatoliklarni oldini olish choralarini keltirilgan bo'lishi kerak.

6. Texnologik reglamentlar, standart operatsion jarayonlar (SOP), instruksiyalar.

Mazkur hujjatlarda o'lchovlarni bajarish uslubi keltirilishi mumkin. Texnologik reglamentlarda nazoratga olinishi kerak bo'lgan parametrlar, ularning nominal qiymatlari va o'lchash diapazonlarining chegaralari (nominal qiymatlardan ruxsat etilgan chetlanishlar), aniqlikning turlari, sinfi va o'lchov vositalarining o'lchash chegaralari (chegaralar ko'rsatilishi mumkin) ekspertiza qilinadi. Metrologik ekspertizada asosiy ob'ektlar:

- o'lchanayotgan parametrlar nomenklaturasi, o'lchash vositalari va usullaridan oqilona foydalanish mumkinligi;

- o'lchash aniqligiga qo'yilgan talablarning maqbulligi;

- o'lchash aniqligining talab etilganga mos kelishi.

7. Loyihaviy hujjatlar.

Loyihaviy hujjatlarda metrologik ta'minlashning barcha asosiy masalalari qamrab olingan bo'ladi. Shuning uchun metrologik ta'minlashning barcha asosiy masalalari ekspertiza qilinadi.

11.2. Metrologik ekspertizaning asosiy vazifalari

Metrologik ekspertizaning asosiy 2 ta vazifasi mavjud: nimani va qanday aniqlikda o'lchash kerak. Metrologik ta'minlashning samaradorligi mazkur savollarni to'g'ri va oqilona echish bilan bog'liqdir. Undan ham kam bo'lmagan ahamiyatga ega - bu o'lchovlarni bajarish usullari va o'lchov vositalarini tanlash xisoblanadi.

O'lchanayotgan parametrlar nomenklaturasining optimalligini baholash

O'lchanayotgan parametrlar mahsulot, texnologiya, boshqarish tizimlarining dastlabki hujjatlari asosida aniqlanadi.

Mahsulot standartda (reglament, Tsh va b.) uning xususiyatlari, nazorat usullari bo'limida esa nazorat etiluvchi parametrlar ko'rsatiladi. Agar bunday dastlabki talablar bo'lmasa, u holda o'lchanayotgan parametrlar nomenklaturasini tahlil qilishda quyidagi tamoillardan foydalaniladi:

- tayyor mahsulot uchun sifatini ta'minlovchi asosiy xususiyatlarni nazorat qilish kerak bo'ladi, uzluksiz ishlab chiqarishda esa shuningdek mahsulot soni ham;

- texnologik jixozlar, nazorat tizimi va texnologik jarayonlarni boshqarishda havfsizlikni belgilovchi parametrlarni o'lchashni, unumdorlik va tejamkorlik bo'yicha tartibning optimalligi, zaharli chiqindi va oqava suvlardan ekologik himoyani amalga oshirish kerak.

Texnologik jarayonda parametrlarning o'zaro bog'liqligi katta ahamiyatga ega. Muhim bo'lmagan parametrlar uchun bunday bog'liqlikdan o'lchanayotgan parametrlarning sonini kamaytirishda foydalanish mumkin. Ahamiyatli bo'lganlari uchun esa bu bog'liqlikdan o'lchovlar aniqligi va o'lchov tizimlarining ishonchliligini oshirishda foydalanish mumkin.

O'lchanayotgan parametrlar nomenklaturasini tahlili qilishda o'lchov kattaligi haqidagi ko'rsatmalarning aniq ravshanligiga e'tibor beriladi, chunki noaniqliklar kutilmagan xatoliklarga olib kelishi mumkin.

Agar o'lchov vositalari jarayon (tarmoqda tokning borligi yoki yo'qligi, taromoqdagi bosim, va b.) xolatini qayd etish uchun indikator sifatida ishlatilayotgan bo'lsa, bu holatlarda boshqa mos analizatorlar bilan almashtiriladi va o'lchovlar olib borilishi shart emas.

11.3. O'lchovlar aniqligiga qo'yilgan talablar

Agar me'yoriy hujjatlarda o'lchovlar aniqligiga talablar qo'yilmagan bo'lsa, u holda ekspertiza qilishda quyidagi qoidalardan foydalaniladi:

O'lchovlar xatoliklari mahsulotni ishlab chiqarish va nazorat qilishda noxush oqibatlar manbai bo'lishi mumkin. O'lchovlar aniqligini oshirish noxush oqibatlarni kamaytiradi. Noxush

oqibatlarini kamaytirish qo'shimcha sarf-xarajatlar bilan bog'liq: o'lchovlarni amalga oshirish, boshqa o'lchovlar vositalaridan foydalanish.

O'lchovlar aniqligiga qo'yilgan talablarning to'g'riligi va to'liqligini baholash. Parametrlarni to'g'ridan – to'g'ri (bevosita) o'lchash xatoliklari amalda ishchi xolatdagi o'lchov vositalarining xatoligiga teng.

Parametrlarni bilvosita o'lchashda esa o'lchov vositalarining xatoliklari o'lchash xatoliklarining bir qismi deb xisoblanadi, chunki bu erda yana metodik taraflari ham mavjud.

Qancha o'lchov vositasi aniq bo'lsa, shuncha sarf –xarajatlar, shu jumladan o'lchov vositasining metrologik xizmatlari ham shuncha katta bo'ladi.

Berilgan talablarga o'lchashlar aniqligining mos kelishini baholash. O'lchovlar xatoligi keltirilgan hujjatda belgilangan bo'lishi kerak, agar berilmagan bo'lsa u xolda xisoblash yo'li bilan topiladi.

O'lchovlar xatoliklariga ta'sir ko'rsatadi:

- o'lchov vositalarining metrologik xususiyatlari;
- o'lchovlar sharoiti;
- o'lchovlarga tayyorlash va o'lchovlarni o'tkazish, olingan natijalarga ishlov berish

algoritmi.

O'lchov vositalarini metrologik xizmatdan o'tkazishda o'lchovlarning yagonaligini ta'minlashning Davlat tizimi hujjatlarida keltirilgan tekshirish usullari va vositalaridan foydalaniladi.

Tanlab olingan o'lchov usullari va vositalarining muvofiqligini baholash quyidagi xususiyatlari asosida olib boriladi:

- belgilangan sharoitda o'lchov vositalaridan foydalanish imkoni;
- o'lchov jarayonlarining og'irligi va tannarxi;
- statistik nazorat usullaridan foydalanishning maqsadga muvofiqligi;
- o'lchov vositalari unumdorligining texnologik asboblarning unumdorligiga mosligi;
- texnik havfsizlik qoidalariga rioya qilish;
- metrologik xizmatning og'irligi va tannarxi.

Odatda me'yoriy hujjatlarda standartlangan va attestatsiyadan (validatsiya) o'tgan usullar keltiriladi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dori vositalari sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan me'yoriy hujjatlar
2. Me'yoriy hujjatlarni metrologik ekspertizasini tashkil qilish
3. Me'yoriy hujjatlarni metrologik ekspertizasini o'tkazish tartibi
4. Metrologik ekspertiza maqsadi
5. Metrologik ekspertizaning asosiy vazifalari
6. Ekspert majburiyati
7. Metrologik ekspertizadan o'tishi kerak bo'lgan hujjatlar
8. O'lchovlar aniqligiga qo'yilgan talablar
9. O'lchovlar aniqligiga qo'yilgan talablarning to'g'riligi va to'liqligini baholash
10. Berilgan talablarga o'lchashlar aniqligining mos kelishini baholash

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.

2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

12- MAVZU. STERIL FARMATSEVTIK MAXSULOTLARNING SIFATINI NAZORAT QILISH

Reja:

1. Steril mahsulotlarni ishlab chiqarish zonalari
2. Parenteral dori vositalari turlari
3. In'eksion dori shakllari spetsifikatsiyasi
4. Suvga qo'yilgan talablar

Tayanch iboralar: *Steril mahsulot, parenteral dori vositalari, in'eksion dori shakllari spetsifikatsiyasi.*

Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayoniga alohida e'tibor qaratilgan. Bunda mikroorganizmlar kontaminatsiyasi, zarrachalar va pirogenlar bilan ifloslanishiga yo'l qo'ymaslik talab etiladi. Steril dori vositalarining sifatini ta'minlash ular uchun mufassal ishlab chiqilgan va validatsiyadan o'tgan texnologiya va protseduralariga bog'liqdir. Mazkur vazifalarni bajarish uchun yuqori malakali xodimlar zarur bo'ladi.

Steril dori vositalari toza joylarda (zona) ishlab chiqariladi. Toza joylarga xodimlar, materiallar, jixozlar, xom ashyo va b. havo shlyuzlari orqali kiritiladi. Toza joylarning havosi filtrlangan bo'lishi va talab darajasida toza bo'liishi kerak. Komponentlar, mahsulotni tayyorlash va idishlarni to'ldirish toza joylardagi alohida ajratilgan joylarda olib boriladi. Texnologik jarayonlar 2 ta kategoriyaga bo'linadi: birinchisi, bunda mahsulot birlamchi o'ramda sterillanadi (finish sterillash), va ikkinchisi - barcha jarayonlar aseptik sharoitda olib boriladi..

12.1. Steril mahsulotlarni ishlab chiqarish zonalari

Steril mahsulotlarni ishlab chiqarishning toza zonalari ishlab chiqarish sharoitiga qarab tasniflanadi. Har ishlab chiqarish jarayoni ma'lum darajadagi tozalikni (xom ashyo, materiallar va mahsulotda kontaminatsiya zarrachalari yoki mikroorganizmlarning iloji boricha bo'lmasligi) talab etiladi. Ishlab chiqarishning "jixozlangan" (toza xonalar qurilgan va ishlaydi, asbob –uskunalar bilan to'liq jixozlangan, lekin xodimlar yo'q) va "ishga tushirilgan" («ekspluatiruemoe», toza xonalar qurilgan va ishlaydi, asbob –uskunalar bilan to'liq jixozlangan, lekin xodimlar mavjud) xolatlari mavjud. Ularning ikkisi ham tozaligi bo'yicha talablar belgilab qo'yilgan.

Toza joylar 4 ta sinfga bo'linadi:

A sinfi – lokal zona, mahsulot sifatiga yuqori darajada havf-xatar mavjud, jumladan to'ldirish, tiqinlar bilan yopish joyi, ampullar i flakonlar ochiq xolatda bo'ladi.

B sinfi – A zonasini o'rab turuvchi zona, aseptik sharoitda tayyorlash va to'ldirish uchun mo'ljallangan.

C va D sinfi – steril mahsulotlarni ishlab chiqarishda eng kam havf-xatar tug'diruvchi jarayonlarni olib borish uchun mo'ljallangan toza zonalar.

Toza bino va toza joylar aerazol zarrachalarning maksimal ruxsat etilgan soniga qarab tasniflanadi.

16 - jadval

Zona	1 kub. m havoda aerazol zarrachalarning maksimal ruxsat etilgan soni			
	Jixozlangan xolatda		ishga tushirilgan xolatda	
	0,5 mkm	5,0 mkm	0,5 mkm	5,0 mkm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	reglamentlanmagan	reglamentlanmagan

Har bir toza bino va toza joylar ishlayotgan vaqtda albatta doimiy monitoring qilib boriladi. Monitoring olib borish uchun namunalarni olish joyi natijalar va havf-xatarni tahlil qilish asosida

tanlanadi. Aseptik jarayonlarni olib borishda doimo mikrobiologik monitoring olib boriladi (namunalar havodan sedimentatsion va aspiratsion usullar yordamida, jixozlar yuzasidan esa tampon bilan yuvish va kontakt plastinlar yordamida). Monitoring natijalari seriya uchun dose tuzishda (mahsulotni chiqarishga ruxsatnoma olishda) inobatga olinadi. Havf-xatar tug'diruvchi jarayonlarni bajargandan so'ng albatta yuzalar va xodimlar monitoring qilinadi. Shuningdek, tozalash va dezinfeksiya tizimlari validatsiya qilingandan so'ng qo'shimcha mikrobiologik monitoringdan o'tkaziladi. Ba'zi xollarda ishlab chiqarishda havf-xatarni kamaytiruvchi izolyasiyalangan texnologiyadan foydalaniladi.

Birlamchi o'ramlar komponentlarini tayyorlash va boshqa maqsadlar uchun belgilangan materiallar D sinfiga to'g'ri keluvchi ishlab chiqarish zonalarida, mahsulotlar bilan to'ldirish esa S sinfiga mansub muxitda olib boriladi.

Kontaminatsiya yuqori bo'lishi mumkin bo'lgan sharoitlarda, ya'ni to'ldirish jarayoni juda sekinlik bilan olib borilsa, yoki idishlarning bo'g'izi katta bo'lsa yoki ularni yopishdan oldin 1 necha daqiqa ochiq xolatda ushlab turish talab etilgan xollarda (havf-xatar yuqori) to'ldirish jarayoni A sinfiga mos joylarda olib boriladi. Surtma, krem, suspenziya va emulsiyalar sterillashdan oldin odatda S sinfiga mos sharoitda tayyorlanadi va qadoqlanadi.

Birlamchi o'ramlar komponentlarini tayyorlash va boshqa maqsadlar uchun belgilangan materiallar bilan olib boriladigan operatsiyalar yuvilgandan so'ng D sinfiga to'g'ri keluvchi ishlab chiqarish zonalarida, mahsulotlar aseptik sharoitlarda tayyorlangan bo'lsa to'ldirish va ishlov berish jarayonlari A sinfiga mansub zonada va V sinfiga mansub muxitda olib boriladi.

Toza zonalarda minimal miqdorda kerak bo'ladigan xodimlarning bo'lishi talab etiladi. Barcha xodimlar (xatto tozalash, texnik xizmat ko'rsatuvchi xodimlar ham) steril dori vositalarini ishlab chiqarish savollari, shaxsiy gigiena va mikrobiologiya asoslari yuzasidan instruktajlardan o'tib turishlari va doimiy malakalarini oshirib borishlari lozim. Kiyinish, yuvinish, ko'cha kiyimlarini ishlab chiqarish zonalarida kiyimlik kabi vazifalar yo'riqnomalar asosida olib boriladi.

Har bir xodim toza yuvilgan va sterillangan kiyimlar, qo'lqoplar va maskalarda (ular har smenada almashtirib turiladi) ishlashi talab etiladi.

Steril dori vositalarini ishlab chiqarish korxonalarida jixozlar, xizmat ko'rsatish xonalari toza va sterillangan, dezinfeksiyalangan bo'lishi, yuvish va dezinfeksiya uchun mo'ljallangan vositalar yo'riqnomalar asosida mikrobiologik tozalikga tekshirilgan va sterillangan bo'lishi kerak.

Suv olish manbasi, suvni tayyorlash uchun mo'ljallangan jixozlar va olingan suv kimyoviy va biologik kontaminantlarga, kerak bo'lganda endotoksinlarga tekshirib borilishi va monitoring qilinishi hamda hujjatlashtirilishi kerak.

Agar mahsulotni (oxirgi o'ramda) sterillash mumkin bo'lmasa, u xolda eritmalar yoki suyuqliklar steril filtr (poralarning nominal kattaligi 0,22 mkm) orqali filtrlanadi.

Parenteral mahsulotning birlamchi qadog'i individual (har biri) (poshtucho) mexanik zarrachalarga (yot aralashmalarga) belgilangan yorug'lik darajasida va ishchi soha fonida vizual nazoratdan muntazm o'tkaziladi va rasmiylashtiriladi.

Tayyor mahsulotlar sterillikka validatsiyadan o'tgan usullar yordamida tekshiriladi.

Sterillik sinovlarini o'tkazish uchun tanlab olingan namunalar barcha seriya uchun representativ bo'lishi, va seriyaning eng ko'p havf-xatar keltirishi mumkin bo'lgan qismidan olingan namunalarni saqlashi keark, jumladan:

a) aseptik sharoitda to'ldirilgan mahsulotlar uchun, olingan namunalar seriyani ishlab chiqarishdagi to'ldirish jarayoni olib borilgan avvaligi va oxiridagi konteynerlarni (birlamchi qadoqlar) o'z ichiga olgan bo'lishi kerak;

b) termik sterilizatsiyadan o'tgan mahsulotlar (oxirgi qadoqda yoki o'ramda) uchun namunalar yuklashning eng sovuq bo'limidan olinishi kerak.

12.2. Parenteral dori vositalari turlari

Parenteral dori vositalariga suvli va suvsiz eritmalar, suspenziya, emulsiya va quruq moddalar (kukunlar, g'ovak massalar, tabletkalar) kiradi. Quruq moddalarni ishlatishdan oldin steril erituvchida eritiladi. Hajmi 100 ml va undan ortik bo'lgan parenteral eritmalar infuzion eritmalarga kiradi.

Parenteral dori vositalari steril bo'lishi, tarkibida mexanik aralashmalarni saqlamasligi, pirogenlik va toksikologikligi (zaharlilik) bo'yicha barcha talablarga javob berishi kerak. In'eksion dori preparatlari izotonik, izogidrik va izoinik bo'lishi lozim. In'eksion eritmalarini tayyorlashda in'eksiya uchun suv, moylar, etiloleat, shuningdek ular bilan birgalikda etil spirti, glitserin, propilenglikol, benzilbenzoat va boshqa erituvchilar ishlatiladi.

Parenteral dori preparatlarni tayyorlashda konservantlar, antioksidantlar, stabilizatorlar, emulgatorlar va boshqa yordamchi moddalardan foydalaniladi. Masalan, askorbin, xlorid, vinotosh, limon, sirka kislotalari, natriy karbonat, natriy gidrokarbonat, o'yuvchi ishkorlar, natriy yoki kaliy sulfid, bisulfid yoki metabisulfid, natriy tiosulfat, fenol, butanol, rongalit va boshqalar.

- Yordamchi moddalar qo'shilayotganda agar xususiy maqolada ko'rsatilmagan bo'lsa, krezol, fenol, xlorbutanolning miqdori 0,5% gacha, kaliy yoki natriy metabisulfid, sulfid yoki sulfid angidridining esa 0,2% gacha bo'lishi mumkin.

- In'eksion eritmalar in'eksiya uchun suv yoki xususiy maqolada ko'rsatilgan erituvchi bilan solishtirilganda, agar boshqa ko'rsatmalar bo'lmasa tiniq bo'lishi kerak.¹⁴

12.3. In'eksion dori shakllari spetsifikatsiyasi

In'eksion dori shakllari (in'eksiya uchun eritmalar, suspenziya, emulsiyalar) quyidagi ko'rsatkichlar bo'yicha DF XI ning "In'eksiya uchun dori shakllari" maqolasi va xususiy maqolalarda keltirilgan talablarga binoan tahlil kilinadi:

- tashqi ko'rinishi (tavsiflanishi);
- sterillash va quyish shartlari;
- chinligi;
- tiniqligi;
- rangliligi;
- kislotaligi yoki ishqoriyligi, pH va mexanik aralashmalar;
- zichligi;
- qovushqoqligi;
- yot moddalar;
- osmolyarligi;
- to'ldirilish hajmi (ampula, flakon va b);
- pirogenligi yoki bakterial endotoksinlar (LAL test);
- toksikligi (zaharliligi);
- sterilligi;
- zarrachalar kattaligi (suspenziyalar uchun);
- miqdoriy tahlil;

In'eksiya uchun ishlatiladigan quruq dori shakllari quyidagi ko'rsatkichlar bo'yicha tahlil qilinadi:

- tashqi ko'rinishi (tavsiflanishi) chinligi;
- o'rtacha og'irligi va og'irligi bo'yicha bir xilligi;
- tiniqligi;
- rangliligi;
- kislotalik yoki ishqoriyligi, pH va mexanik aralashmalar, yot moddalar;
- pirogenligi yoki bakterial endotoksinlar (LAL test);
- toksikligi (zaharliligi);
- xloridlar, sulfatlar va b.
- kuritgandagi massaning yo'qolishi yoki suv (K.Fisher usulida aniqlanadi);
- idishdagi dori modda og'irligi (ampula, flakon va boshqalar);
- sulfat kuli va og'ir metallar, sterilligi;
- dozalar bir xilligi;
- miqdoriy tahlil;

1. ¹⁴ Стандартизация и контроль качества лекарственных средств : Учебное пособие / Н.А. Тюкавкиной, А.С. Берлянд , Т.Е. Елизарова и др. ; Под ред. Н.А. Тюкавкиной. –М. : ООО «Медицинское информационное агентство », 2008 г.-384с.

Parenteral dori preparatlarning rangi DF X1 nashrida keltirilgan «Suyuqliklarning rangini aniqlash» maqolasi bo'yicha ranglilik etalonlari bilan yoki xususiy maqolada keltirilgan ko'rsatmalar bo'yicha aniqlanadi.

In'eksion eritmalarning idishlardagi hajmi nominal hajmdan ko'p bo'lishi kerak (13-jadval).

17-jadval

Idishlardagi in'eksion eritmalarning hajmi

Nominal hajm, ml	To'ldirish hajm, ml		To'ldirishni nazorat qilish uchun olingan idishlar soni, ta
	Qovushqoq bo'lmagan eritmalar	Qovushqoq (vyazkie) eritmalar	
1,0	1,10	1,15	20
2,0	2,15	2,25	20
5,0	5,30	5,50	20
10,0	10,50	10,70	10
20,0	20,60	20,90	10
50,0	51,0	51,50	5
50,0 dan ko'p	nominaldan 2% ga ko'p	nominaldan 3% ga ko'p	

Hajmi 50 ml gacha bo'lgan idishlardagi nominal hajm kalibrlangan shprits yordamida, 50 ml va undan ko'p bo'lganlarida – kalibrlangan silindrlarda 20 ± 2^0S haroratda aniqlanadi.

Eritmalar hajmi nominal hajmdan kam bo'lmashligi kerak. Parenteral dori vositalari umumiy yoki xususiy maqolalarda keltirilgan usullarda sterillanadi (sterillash DF XI nashr, 2 qism, 187 b, zaharlilik 182 b va pirogenligi 183 b).

shuningdek, bunday dori vositalari mexanik aralashmalarga tekshiruvdan o'tishi kerak.

Quruq parenteral dori vositalarining o'rtacha og'irligi tekshiriladi. Bunda 20 ta ochilgan idishlar 0,001g aniqlikda og'irliklari alohida-alohida o'lchanadi, idish ichidagi dori moddasi suv yoki maqolada keltirilgan erituvchi yordamida yuviladi, $100-105^0S$ haroratda 1 soat davomida quritiladi. Idishlar va boshqa vositalarining (qopqoq) yana og'irligi o'lchanadi. So'ngra 20 ta idishning o'rtacha og'irligi va har bir idishdagi dori preparatining og'irligi hisoblanadi.

Har bir idishdagi og'irlik o'rtacha og'irlikdan jadvalda keltirilgan chetlanishlarga mos kelishi va bu chetlanishlar $\pm 15\%$ dan oshmasligi kerak.

18 - jadval

Bitta idishdagi modda og'irligining chetlanishi

Idishdagi modda, g	Yo'l qo'yilgan chetlanish,%
0,1 va undan kam	$\pm 10,0$
0,1 dan ko'p va 0,3 dan kam	$\pm 7,5$
0,3 va undan ko'p	$\pm 5,0$

Agar 2 ta idishdagi modda og'irlikdagi chetlanish jadvaldagiga mos kelmasayu, lekin $\pm 15\%$ dan oshmasa, unda tekshiruvlar yana 40 ta idishlarda olib boriladi. Bunda topilgan chetlanishlar jadvaldagidan bittasi ham katta bo'lmashligi kerak.

20 ta idishdagi moddaning o'rtacha og'irlikdagi chetlanishi xususiy maqolada keltirilgan nominal miqdorga nisbatan $\pm 5\%$ gacha bo'lishi kerak. 0,05 g va undan kam og'irlikda dori moddasini saqlaydigan in'eksiya uchun quruq steril dori vositalari va suspenziyalar dozalarining bir xilligiga tekshiriladi.

Tekshirishlar 10 ta idishlarda alohida-alohida xususiy maqoladagi miqdoriy tahlil usullari yordamida olib boriladi. Idishlardagi dori modda miqdori nominaldan $\pm 15\%$ gacha chetlanishi mumkin. Agar har bir idishdan chetlanish $\pm 15\%$ oshib ketsayu, lekin $\pm 25\%$ gacha bo'lsa, unda tekshiruvlar qo'shimcha yana 20ta idishlarda olib boriladi. Bunda har bir idishdagi modda miqdordagi chetlanish $\pm 15\%$ dan oshmasligi kerak.

Suspenziyalar uchun qatlamlar ajralishi tekshiriladi. Bunda agar xususiy maqolalarda boshqa yo'riqlar ko'rsatilmagan bo'lsa, suspenziyalar chayqatib bo'lgandan so'ng qatlamlarning ajralish

vaqti 5 minutdan kam bo‘lmasligi kerak. Suspenziyalar 0840 sonli ignadan shprintsiga osongina o‘tish kerak.

12.4. Suvning sifatiga qo‘yilgan talablar

Suvning sifatiga qo‘yilgan talablar turli davlatlarda turlicha. Quyida Yevropa, AQSH va Rossiya davlatlarida suvning sifatiga qo‘yilgan talablar tasnifini ko‘rib chiqamiz.

Yevropada dori vositalarini ishlab chiqarishda foydalanadigan suvning sifatiga qo‘yilgan talablar Yevropa farmakopeyasida (EP) keltirilgan. Unga ko‘ra suv quyidagi turlarga bo‘linadi:

- tozalangan suv;
- yuqori darajada tozalangan suv;
- in‘eksiya uchun suv.

Boshqa turdagi suvlardan ham foydalanish mumkin. 19 - jadvalda suvning sifat ko‘rsatkichlari va ularning me‘yorlari keltirilgan.

19 - jadval

Suvning sifat ko‘rsatkichlari va ularning me‘yorlari

№	Ko‘rsatkich	O‘lchov birligi	Balk formadagi tozalangan suv	YUqori darajada tozalangan suv	Balk formadagi in‘eksiya uchun suv
1	Mikroblifiloslanish	KOE*	1 ml da 100	100 ml da 10	100 ml da 10
2	Umumiy organik uglerod (TOU-TOS)	mg/l (ppb*)	0,5 (500)	0,5 (500)	0,5 (500)
3	O‘tkazuvchanlik	mkCm/sm 20 ⁰ S da	4,3	1,1	1,1
4	Nitratlar	ppm**	0,2	0,2	0,2
5	Alyuminiy	ppb**	10	10	10
6	Og‘ir metallar	ppm**	0,1	-	-
7	Bakterial endotoksinlar	ED/ml (IU/ml)	***	<0,25	<0,25

*KOE – koloniya hosil qilish birligi

** ppb- milliardga to‘g‘ri keluvchi qism, ppm - millionga to‘g‘ri keluvchi qism

***<0,25 bakterial endotoksinlarni keyinchalik olib tashlanmagan dializ uchun ishlatiladigan eritmalarni ishlab chiqarishda qo‘llaniladigan tozalangan suvdan foydalanilganda.

Tozalangan suv (Purified Water - PW) – sterillik va airoganlik talab etilmagan dori vositalari uchun mo‘ljallangan suv. Tozalangan suv ikki xil bo‘ladi: tozalangan suv balk-formada (qadoqlanmagan, ishlab chiqarishda qo‘llaniladi) va tozalangan suv (qadoqlangan o‘ramda).

Tayyorlash usullari: distillyasiya, ion almashinish, qaytar osmos yoki inson uchun mo‘ljallangan suvga qo‘yilgan talablarga javob beruvchi suvdan (ichiladigan suv) olinadigan boshqa usul. Suvning o‘tkazuvchanligi 20 - jadvalda keltirilgan me‘yorlardan (tegishli haroratlarda) oshmasligi kerak.

20 - jadval

Suvning o‘tkazuvchanligiga qo‘yilgan talablar va me‘yorlari (tegishli haroratlarda)

Harorat, S	0	10	20	25	30	40	50	60	70	75	80	90	10
O‘tkazuvchanlik, kSm/sm	2,4	3,6	4,3	5,1	5,4	6,5	7,1	8,1	9,1	9,7	9,7	9,7	10,

Tozalangan suv (qadoqlangan o‘ramda) uchun yuqorida qayd etilgan ko‘rsatkichlardan tashqari kislotalilik, ishqoriylik, oksidlanuvchi moddalar miqdori, xloridlar, sulfatlar, ammoniy, kalsiy, magniy va quruq qoldiq miqdorlari nazorat etiladi.

Yuqori darajada tozalangan suv (Highly Purified Water - HPW) – yuqori biologik sifat talab etiladigan dori vositalarini tayyorlash uchun mo‘ljallangan suv.

Tayyorlash usullari: ikki marotaba qaytar osmos boshqa tan olingan usullar bilan birgalikda, masalan ultrafiltrlash va deionizatsiyalash usullari.

Yuqori darajada tozalangan va in'eksiya uchun suvning o'tkazuvchanligiga qo'yilgan talablar va me'yorlari (tegishli haroratlarda)

Harorat, S	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
O'tkazuvchanlik, kSm/sm	0,6	0,8	0,9	1,0	1,1	1,3	1,4	1,5	1,7	1,8	1,9	2,1
Harorat, S	60	65	70	75	80	85	90	95	100			
O'tkazuvchanlik, kSm/sm	2,2	2,4	2,5	2,7	2,7	2,7	2,7	2,9	3,1			

In'eksiya uchun suv (*Water for Injections - WFI*) – parenteral dori vositalarini tayyorlash uchun mo'ljallangan suv (substansiyalarni eritish yoki suyultirish uchun mo'ljallangan balk - formadagi in'eksiya uchun suv), yoki parenteral qo'llash uchun mo'ljallangan dori vositalari uchun (sterillangan in'eksiya uchun suv).

Balk - formadagi in'eksiya uchun suv (*Water for Injections in bulk - WFI*) - inson uchun mo'ljallangan suvga qo'yilgan talablarga javob beruvchi suvdan (ichiladigan suv) olinadigan yoki tozalangan suvdan olingan suv. Olinish usuli – distillyasiya.

Sterillangan in'eksiya uchun suv – (*Sterilized Water for Injections*) – konteynerlarga joylashtirilgan, tiqinlab berkitilgan va issiq sterilizatsiyadan o'tgan balk - formadagi in'eksiya uchun suv. Sterillangan in'eksiya uchun suvning nazorati uchun shuningdek nominal xajmi 10 ml bo'lgan konteynerlarning kislotaliligi va ishqoriyligi, o'tkazuvchanligi (nominal xajmi 10 ml va undan kam bo'lgan konteynerlar uchun maksimum 25 mkSm/sm va maksimum 5 mkSm/sm nominal xajmi 10 ml dan ko'p bo'lgan konteynerlar uchun), oksidlanuvchi moddalar miqdori, xloridlar, nitratlar, sulfatlar, alyuminiy, ammoniy, kalsiy, magniy va quruq qoldiq, ko'rinmaydigan zarrachalar, sterilligi va bakterial endotoksinlar miqdorlari nazorat etiladi.

Amerika Qo'shma shtatlarida suvning quyidagi ko'rinishlari qayd etilgan:

- In'eksiya uchun suv (*Water for injection - WFI*), USP;
- Bakteriostatik in'eksiya uchun suv (*Bacteriostatic water for injection*);
- Sterillangan ingalyasiya uchun suv – (*Sterile water for inhalation*);
- Sterillangan in'eksiya uchun suv – (*Sterile water for Injection*);
- Sterillangan irrigatsiya uchun suv – (*Sterile water for irrigation*);
- Tozalangan suv (*Purified water*);
- Sterillangan tozalangan suv (*Sterile purified water*).

18-jadvalda ikki xil suv uchun AQSH ning USP-34 bo'yicha sifat ko'rsatkichlari keltirilgan.

Umumiy organik uglerod (UOU-TOS) va o'tkazuvchanlik USP ga 1996 yilda, Yevropa Farmakopeyasiga esa – keyinroq.

Bugungi kunda Rossiyada suv uchun 2 ta maqola mavjud.

Tozalangan suv. FM 42-2619-97. In'eksiya uchun mo'ljallanmagan dori vositalarini tayyorlash uchun qo'llaniladi. Tiniq, rangsiz, xidsiz va mazasiz suyuqlik. Sifat ko'rsatkichlari: rN (5,0 dan 7,0 gacha), quruq qoldiq, qaytaruvchi moddalar, uglerod dioksidi, nitrit va nitratlar, ammiak, xloridlar, sulfatlar, kalsiy, og'ir metallar va mikrobiologik tozaligi (1 ml da mikroorganizmlar 100 dan oshmasligi kerak).

In'eksiya uchun suv. FM 42-2620-97. Olinish usullari: distillyasiya va qaytar osmos. Sifat ko'rsatkichlari: rN (5,0 dan 7,0 gacha), quruq qoldiq, qaytaruvchi moddalar, uglerod dioksidi, nitrit va nitratlar, ammiak, xloridlar, sulfatlar, kalsiy, og'ir metallar va mikrobiologik tozaligi (1 ml da mikroorganizmlar 100 dan oshmasligi kerak). Apirogen bo'lishi, antimirkob moddalar va boshqa qo'shimchalar saqlamasligi kerak.

AQSH USP -34 bo'yicha suvning sifat ko'rsatkichlari

Ko'rsatkichlar	Tozalangan suv	In'eksiya uchun suv
Umumiy organik moddalar (UOU-TOS)	500 ppb (643 moddasi bo'yicha)	500 ppb (643 moddasi bo'yicha)
O'tkazuvchanlik	645 moddasi bo'yicha	645 moddasi bo'yicha
Mikroblifloslanish (45 moddasi bo'yicha)	100 KOE/ml	10 KOE/100ml
Bakterial endotoksinlar	-	0,25 TB/ml

Bugungi kunda farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarida asosan tozalangan suv (PW), yuqori darajada tozalangan suv (HPW) va in'eksiya uchun suvdan (WFI) foydalanilmoqda.

Tozalangan suv nosteril dori shakllarini tayyorlashda, bug' (par) olish uchun, ampula va flakonlarni (oxirgi chayish jarayonidan tashqari) yuvishda ko'llaniladi.

In'eksiya uchun suv esa steril dori vositalarini tayyorlash va birlamchi o'ramlarni (qadoqlar) chayish uchun mo'ljallangan. In'eksiya uchun suv turli davlatlarda turli xil usullarda olinadi, masalan AQSH, Rossiya va Yaponiyada distillyasiya va qaytar osmos usullarida, AQSH va Yaponiyada shuningdek ultrafiltratsiya usulida, Yevropada esa faqat distillyasiya usulidan foydalanish belgilab qo'yilgan.

Yuqori darajada tozalangan suv EMEA tomonidan birlamchi o'ramlarni oxirgi marta chayish va attestatsiya (validatsiya) (Note for Guidance on Quality Water for Pharmaceutical Use, CPMP/QWP/158/01, EMEA/CVMP/115/01, 2002 yil) jarayonlari uchun tavsiya etilgan.

Suvning sifati doimiy ravishda nazorat etilib turishi kerak.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini ta'minlash
2. Ishlab chiqarish jarayonining kontaminatsiyasi
3. Steril mahsulotlarni ishlab chiqarish zonalari
4. Toza joylarning sinflanishi
5. Steril dori vositalarini ishlab chiqarishga qo'yilgan talablar
6. Parenteral dori vositalari turlari
7. In'eksion dori shakllari spetsifikatsiyasi
8. In'eksiya uchun ishlatiladigan quruq dori shakllariga qo'yilgan talablar
9. In'eksion eritmalarning nominal xajmi
10. In'eksion dori vositalarini ishlab chiqishda qo'llaniladigan xom va yordamchi vositalar
11. In'eksion dori vositalarini ishlab chiqishda qo'llaniladigan suvning sifatiga qo'yilgan talablar
12. Suvning sifatini baholashda qo'llaniladigan tahlil usullari

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

13-MAVZU. JIXOZLAR TOZALIGI VA UNI ANIQLASHDA QO'LLANILADIGAN ANALITIK USULLAR

Reja:

1. Jixozlar tozaligi va kontaminatsiya turlari
2. Jixozlarni tozalash usullari
3. Jixozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar
4. Jixozlar yuzasidagi kontaminantlar uchun maqbullik mezonini aniqlash

Tayanch iboralar: *Jixozlar tozaligi, jixozlar kontaminatsiyasi, kontaminantlar va kontaminantlar uchun maqbullik mezonini.*

Dori vositalari standartlar asosida ishlab chiqariladi. Mazkur standartlarda dori vositalarini ishlab chiqish, ishlab chiqarish va sifatining nazoratiga juda katta talablar qo'yilgan.

Bugungi kunda farmatsevtik mahsulotlar ishlab chiqarishni analitik usullarsiz tassavur qilib bo'lmaydi. Analitik usullardan dori vositasini ishlab chiqarishning barcha bosqichlarida, jumladan texnologiyasi, foydalanilayotgan xom ashyo, oraliq va tayyor mahsulot sifatini baholashda, va nixoyat qo'llanilgan jixozlarning tozaligini aniqlashda foydalaniladi. Dastlabki, oraliq va tayyor mahsulotlarni kontaminatsiyadan saqlash maqsadida jixozlarni tozalash jarayoni olib boriladi, ushbu jarayon dori vositalarini ishlab chiqarishda eng muhim bosqichlardan biri bo'lib hisoblanadi. Sababi bitta jixozda bitta emas balki bir nacha mahsulotlar ishlab chiqarilmoqda.

Tozalash jarayonini olib borish uchun avvalo iflos turini aniqlash lozim. Ifloslanish (kontaminatsiya) havoda, jixozda yoki materialda bo'lishi mumkin va u qoldiqlarning ma'lum yuzadagi miqdori (konsentratsiya, xajm, soni) bilan belgilanadi. Amaliyotda tozalik deb havodagi, jixozlar yuzasidagi yoki materiallardagi ifloslanishning eng miqdoriga (qoldiqning me'yoridagi konsentratsiyasidan ham past – yaroqlilik me'yori) aytiladi.

Ifloslanish (kontaminatsiya) tabiatiga qarab fizikaviy (mexanik zarrachalar), kimyoviy (molekulyar) va biologik (mikroorganizmlar va b.), tarqalishiga qarab tekis va notekis kabi turlariga bo'linadi.

Fizikaviy va kimyoviy ifloslanishlarni yo'qotish uchun yuvish usullaridan, mikroorganizmlar inaktivatsiyasi uchun esa sterillash va dezinfeksiyalash usullaridan foydalaniladi.

Tozalash jarayonini olib borishdan avval jixozlar, mahsulotlar va havoni nima, qanday va qay xolatda ifloslanganligini aniqlash kerak bo'ladi va shundan keyin samarali tozalash usulini taklif etish mumkin.

Kontaminatsiya turlari:

- Ta'sir etuvchi moddalar;
- Parchalanish mahsulotlar;
- Yordamchi materiallar;
- Zarrachalar;
- texnik vositalar;
- yuvish uchun mo'ljallangan vositalar;
- dezinfeksiyalovchi vositalar;
- mikroorganizmlar va pirogenlar.

Tozalash jarayoniga qo'yilgan asosiy talablar aniqlashtirilgan:

- jixoz va asboblarni tozalangan, texnik xizmat va sanitar ishlov berishdan o'tgan bo'lishi;
- tozalash va texnik xizmat ko'rsatish bo'yicha yozma usullar (tozalashga javobgar shaxs, tozalash bo'yicha texnik xizmat ko'rsatish rejasi, tozalash jarayonida qo'llaniladigan usul, jixoz va materiallarning batafsil bayoni, oldingi seriyadan qolgan qoldiqlarni tozalash, tozalangan jixozlarni ifloslanishdan saqlash, foydalanishdan avval tozalikni tekshirish) bo'lishi;
- qayd etilgan talablarni bajarilishi bo'yicha bayonnomalar rasmiylashtirilgan va validatsiyadan o'tgan bo'lishi kerak.

Tozalash jarayonining asosiy hujjati bu validatsiya rejasi va standart operatsion jarayonlardir. Mazkur hujjatlarda tozalash jarayonini qachon, qaerda, qanday qilib va kim tomonidan o'tkazilishi qattiq belgilab beriladi.

13. 2. Jixozlarni tozalash usullari

Tozalash jarayonini 3 xil usulda olib borish mumkin: qo'lda, yarimavtomatlashtirilgan va avtomatlashtirilgan (joyida). Tozalash jarayonida mumkin bo'lmagan va eng qiyin bo'lgan joylarga ahamiyat berish kerak. Tozalash jarayoni quyidagi xolatlarda olib boriladi: bitta jixozda bir nechta dori vositalarini ishlab chiqarish, bitta dori vositasini lekin turli dozalarda va ma'lum vaqt oralig'ida bitta seriyadagi mahsulotni chiqarish.

Tozalash jarayonini tekshirish uchun namunalari olishning 4 xil usuli mavjud: tampon bilan artish, yuzani yuvish (chayish), erituvchi bilan chayish va platsebo usulida olish.

Tozalash jarayonida qo'llaniladigan analitik usullarga xususiyligi va sezgirligi (aniqlash – LOD va miqdorini aniqlash – LOQ chegaralari), shuningdek ularni ishlatishdan avval validatsiyalanganligi (attestatsiyadan) kabi talablar qo'yilgan.

Analitik usulning sezgirligi qoldiq uchun maqbullik (priemlest) mezonidan past bo'lishi kerak.

23 - jadval

Namunalarni tampon bilan artish usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Namunani eritadi va to'liq yo'qotadi	Namunani olish vaqtida tampon tolalari boshilib qolishi mumkin
Katta yuzalar uchun ham qo'llanilishi mumkin	Tampon materialining turi eritish koeffitsienti xususiyligini kamaytirishi mumkin
Aniq yuza uchun, iqtisodiy jihatdan qulay va oddiy	Namuna olish texnik sabablarga bog'liq
Moddalarning qoldig'i, detergenlar va mikrobiologik qoldiqlarni aniqlash mumkin	Katta jixozlardan va ularning olish qiyin bo'lgan joylaridan namunani olish qiyinligi

24 - jadval

Namunalarni yuzani yuvish (chayish) usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Namunani katta yuzalardan olish imkonini yaratadi	Analitik tahlil usulining sezgirligini kamaytiradi
Namunalarni olish oddiy va qulay	Ba'zida namuna xajmi namunani qaysi usulda olish kerakligiga ta'sir etadi, ya'ni namuna tarkibidagi aniqlanayotgan kontaminantning miqdori uni aniqlanish chegarasidan ham kichik bo'ladi, va bunda namunani quyiltirish kerak yoki boshqa sezgir usul tanlash lozim
Zarar etkazmasdan namuna olinadi	Namunalarni olish yuzasini aniqlash kerak, chunki ular xisoblash natijalariga va mezonlarga ta'sir etadi
Moddalarning qoldig'i, detergenlar va mikrobiologik qoldiqlarni aniqlash mumkin	Namunalarni olish metodologiyasini ishlab chiqarish kerak, sababi ular natijalarga ta'sir etadi
Namuna olish texnik sabablarga unchalik bog'liq emas	Qoldiqlar jixozning barcha joylarida tekis tarqalmagan bo'lishi mumkin
Namunalarni xoxlagan joydan olish imkoni bor	Qoldiq qolgan joyni aniqlash imkoni yo'q
Namunani eritadi va to'liq yo'qotadi On line monitringiga ulab ishlansa bo'ladi	Barcha kontaminantlar suvda yaxshi eriydi deb taxmin qilinadi

25 - jadval

Namunalarni erituvchi bilan chayish usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Substansiyalarni ishlab chiqarishda qo'llaniladi	Atrof-muxit va xodimlarni ehtiyot qilish uchun boshqa chora-tadbirlar ko'rish kerak

Namunalarni olish texnikasiga bog'liq emas	Namunani bir necha marotaba olishga to'g'ri bo'lishi mumkin
Katta miqdorda qoldiqlarni ajratib olishga imkon beradi	tozalashga to'sqinlik qilishi mumkin – erituvchini yo'qotish
Namunani katta yuzalardan va olinishi qiyin bo'lgan joylardan olish imkonini beradi	Namuna olish yuzasini aniqlashning qiyinligi

26 - jadval

Namunalarni platsebo usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Platsebo xuddi mahsulot singari yuzalar bilan kontaktda bo'ladi	Ifloslanish borligini aniqlash mushkil
Namunalarni olish texnikasiga bog'liq emas	Usulning xususiyligini kamaytiradi va aniqlashga to'sqinlik qilishi mumkin
Namunani olinishi qiyin bo'lgan joylardan olish imkonini beradi	Nisbatan uzoq vaqt talab etadi va qimmat, chunki atsebodan ham tozalash uchun vaqt ketadi
	Platseboni tanlash mushkilligi – platseboning tarkibi ahsulot tarkibiga yaqin bo'lishi kerak
	Platsebo tarkibida qoldiqlar tekis tarqalmagan bo'lishi mumkin
	Mahsulot bilan kontaktda bo'lgan yuzadagi qoldiqni qalvosita aniqlash

Keyingi analitik omil - bu aynan ushbu usul uchun ajratib olish yoki faollik koeffitsienti – koeffitsient effektivnosti - R (tampon bilan olish usuli). Mazkur koeffitsient quyidagicha hisoblanadi.

$$\text{ajratib olish koeffitsienti, \%} = \frac{\text{topilgan miqdor} * 100}{\text{yuzadagi qoldiq miqdori}}$$

Faollik koeffitsientining mezonlari WHO ning qo'llanmasida keltirilgan.

27 – jadval

Moddani aniqlash foizi	R koeffitsienti	Baho
>80	>0,8	Yaxshi
>50	>0,5	Qoniqarli
>50	>0,5	Mavhum

Koeffitsient R >0,7 bo'lganda maqbul hisoblanadi.

13.3. Jixozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar

Jixozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar xususiy va xususiy bo'lmagan turlarga bo'linadi (jadval).

Xususiy bo'lmagan usullar jixozlarda qolgan qoldiqlarni aniqlashda va validatsiya jarayoni o'tkazilgandan so'ng qo'llaniladi. Xususiy usullar esabitta komponentga sezgir bo'lib, boshqa moddalarni aniqlashga imkon bermaydi. Masalan, reaktorlardagi ta'sir etuvchi modda, bufer eritmalar, detergentlar, erituvchilar va b. Mazkur usullar ta'sir etuvchi moddalarni nazorat qilishda, xususiy bo'lmagan usullar esa – substansiyalar, tayyor dori vositalarini olishning dastlabki jarayonlari va monitoringda ishlatiladi.¹⁵

1. ¹⁵ Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed. 2010 y.

Odatda, xususiy bo‘lmagan usullar kombinirlangan xolda ishlatiladi, jumladan pH, elektr o‘tkazuvchanlik va umumiy organik uglerodning (TOC) miqdorini aniqlash usullarining kombinatsiyasi. Bunda pH ni aniqlash – kislotali va ishqoriy qoldiqlarini (in’eksion suvning 20⁰ C da rN 5,0-7,0), elektr o‘tkazuvchanlik – anion va kation qoldiqlarini, umumiy organik uglerod – organik qoldiqlarni aniqlaydi, ushbu usul sezgir, tez bajariladi va foydalanishga qulay.

TOC – uglerod va uglerod oksidini katalitik oksidlashga asoslangan, ya’ni barcha qoldiqlar ta’sir etuvchi moddaga tegishli deb xisoblanadi. Xuddi eng yomon fursat (naixudo‘iy sluchay) tamoiliga o‘xshab yoki zaharli moddaga nisbatan xisoblanadi. Agar olingan natijalar qo‘yilgan chegaradan past bo‘lsa, boshqa xususiy usul bilan aniqlash talab etilmaydi (eng yomon fursatdan foydalanilganda), agar yuqori bo‘lsa - xususiy usul bilan aniqlash talab etiladi, ya’ni aniqlangan qoldiq ta’sir etuvchi modda yoki yordamchi modda yoxud detergentni degan savol tug‘iladi.

Elektr o‘tkazuvchanlikni aniqlash usuli albatta boshqa xususiy usul bilan kombinatsiya xolida ishlatiladi. Dastlabki va oxirgi yuvishlar orasidagi o‘lchashlar in’eksiya uchun suvga elektr o‘tkazuvchanlik bo‘yicha qo‘yilgan farmakopeyaviy talablarga $<1,1\mu S/cm(20^0 C)$ mos kelishi kerak. Ishchi diapazon $0,1\text{ dan }10\mu S/cm(20^0 C)$ gacha .

Sirt tarangligini aniqlash usuli sirt faol moddalarni aniqlashda foydalaniladi. Ushbu usulni qo‘llashda jixozlar yuzasi yog‘sizlantirilishi kerak. 10 ppm sirt tarangligini yo‘qligini ko‘rsatadi, 1 ppm dan to 10 ppm gacha sirt faol moddalarning miqdorini emas balki faqat borligini ko‘rsatadi.

Fermentli tahlil – alohida xususiy tampondan foydalaniladi, ATR va lutsiferon/lutsiferaza orasida ketadigan kimyoviy jarayon bo‘lib, reaksiya natijasida biolyuminissent modda hosil bo‘ladi, keyinchalik ushbu modda maxsus asboblarda aniqlanadi.

Xromatografik usullar – yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YUSSX), xromatomass - suyuqlik xromatografiyasi, gaz xromatografiyasi va xromatomass - gaz xromatografiyasi. Mazkur usullar yuqori sezgirlikka ega va eng kichik miqdorni aniqlash imkonini beradi. Ba’zi birikmalar bir necha xil usullar yordamida deteksiya qilinishi mumkin.

Yupqa qatlam xromatografiya usuli – sezgrligi boshqa usullarga qaraganda nisbatan past, moddalar ajralgandan so‘ng albatta UB nurdan foydalanish kerak bo‘ladi.

Ion xromatografiyasi – tez, ammo qimmat, ionlanish tabiatiga ega bo‘lmagan moddalarni aniqlash mumkin emas, tarkibida xromofor guruhlarni saqlovchi birikmalarni aniqlash mumkin.

28 -jadval

Xususiy va xususiy bo‘lmagan tahlil usullari

Xususiy	xususiy bo‘lmagan
YAqin sohadagi IK -spektrofotometriya NIR	Umumiy organik uglerodni aniqlash (total ganic carbon ,TOC)
O‘rta sohadagi IK –spektrofotometriya MIR	rN ni aniqlash
UB-spektrofotometriya	titrlash
Atom adsorbsion spektrofotometriya AAS	Elektr o‘tkazuvchanlikni aniqlash
Xromatografiya usullari YUQX, YUSSX, X	Og‘irlik (gravimetriya) usuli
Miqdorni ferment-immunosorbsion aniqlash LISA	
Kappilyar elektroforez usuli	

Xususiy va xususiy bo‘lmagan tahlil usullarining afzallik va kamchilik tomonlarini ko‘rib chiqamiz.

29 - jadval

Xususiy va xususiy bo‘lmagan tahlil usullarining afzallik va kamchilik tomonlarini

Nazorat usuli	afzalliklari	kamchiliklari
1	2	3
xususiy bo‘lmagan tahlil usullar		

Vizual nazorat	Tez, tejamkor, miqdoriy chegaralarini aniqlash mumkin, sezgir	Sub'ektiv, bo'yoq bilan blashdan so'ng jixozni sm-larga ajratish talab ilishi mumkin
YUzani to'g'ridan - to'g'ri tahlil qilish (foton-elektron emissiya usuli yordamida)	Tez, tozalikni buzmaydi, barcha ifloslanishlarni ajrativ olish mumkin	Qimmat, namuna ishning xususiy nuqtasi bo'q
rN	Namuna olish shart emas, on line da olib borish mumkin, detergentlarni aniqlash uchun qulay	Xususiy emas, faqat suvda iydigan moddalar uchun
Umumiy organik uglerod	Aniqlash me'yorlari past, on line da olib borish mumkin	xususiy emas, faqat suvda iydigan moddalar uchun, ali-datsiya jarayonini o'tkazish talab etiladi: aniqligi, aniqlash me'yorlari, chiziqchiligi
1	2	3
Mikroskopiya (yorug'lik yoki skaner-elektron mikroskopiya) , mass-spektroskopiya bilan birga ishlatiladi	Yangi jixozda noma'lum yot moddalarni aniqlaydi, sifat tahlili uchun	miqdoriy tahlil uchun mas
Og'irlik usuli	Faqat bitta ingrdient saqlaydigan mahsulot ishlab chiqaruvchi katta jixozlar uchun, arzon	validatsiya jarayoni-ni olib borishda xususiy usuldan foydalaniladi
Titrlash usuli	Ingridient va detergentlarni aniqlaydi, arzon va tez	xususiy emas, faqat suvda iydigan moddalar uchun, ali-datsiya jarayonini o'tkazish talab etiladi: aniqligi, aniqlash me'yorlari, chiziqchiligi, xususiyligi, ajratish koeffitsienti
Xususiy usullar		
Ferment tahlili	Odatda antibiotiklarni aniqlash uchun ishlatiladi, yuqori sezgirlikka ega	qimmat, ishlashga qiyin, validatsiya qilish kerak, oqsillar denatura-siyasida aniqlash natijalar bermaydi,
YUSSX	Sezgir, xususiy, miqdoriy tahlil o'tkazish mumkin	qimmat, validatsiya jarayonini o'tkazish talab etiladi: aniqligi, aniqlash me'yorlari, chiziqchiligi, xususiyligi, ajratish koeffitsienti
YUQX	Sezgir, xususiy,	yarim miqdoriy tahlil, validatsiya jarayonini o'tkazish talab etiladi: xususiyligi, aniqlash me'yorlari, ajratish koeffitsienti
Kapilyar elektroforez	sezgir, xususiy, oqsil va aminokislotalar tahlilida	qimmatbaho asbob talab etiladi
YAqin sohadagi IK - spektrofotometriya (NIR)	xususiy	qimmatbaho asbob talab etiladi
Miqdorni ferment-	protein qoldiqlarini aniqlash	qimmatbaho ishlanma va

immunosorbtsion aniqlash ELISA	uchun, yuqori xususiylik, sezgir	validatsiya, proteinlar denaturatsiyaga uchrab, denaturatsiya qoldiqlarini aniqlash uchun ikkinchi usul umumiy organik uglerod miqdorini aniqlash usulidan foydalanish talab etiladi
Atom adsorbtsion spektrofotometriya (AAS)	yuqori xususiylik (kuchli ta'sir etuvchi ion yoki neorganik mahsulotlar, metallar, tuzlar uchun), sezgir	Qimmatbaho asbob va validatsiya
UB - spektrofotometriya	xususiylik, sezgirlik	qimmatbaho asbob va validatsiya: aniqlash chegarasi, aniqlash usuli, sezgirlik, xususiylik, ajratish koeffitsiyenti

25 - jadvalda qayd etilgan usullar quyidagi 26 - jadvalda keltirilgan talablar asosida validatsiyalanadi.

30 - jadval

WHO va ICH bo'yicha turli analitik usullar uchun aniqlanishi lozim bo'lgan validatsiya tavsiflari

validatsiya tavsiflari	Identifikatsiyalash	Yot moddalarni aniqlash		Miqdoriy tahlil
		miqdoriy tahlil	aniqlanuvchi moddaning miqdoriy chegarasi	eritish, faqat miqdorini aniqlash, faolligi
1	2	3	4	5
1. To'g'rilik	-	+	-	+
2. Aniqlik:				
mos kelishi		+	-	+
laboratoriyalararo aniqligi		+*	-	+*
3. Xususiyligi**	+	+	+	+
4. Identifikatsiyalash chegarasi	-	-***	+	-
5. Miqdorini aniqlash chegarasi	-	+	-	-
6. CHiziqli bog'lanish	-	+	-	+
7. Foydalanish diapa-zoni	-	+	-	+

Eslatma:

“-“ ko'pincha tekshirilmaydi;

“+” ko'pincha tekshiriladi;

* - qaytaruvchanlik tekshirilayotganda, laboratoriyalararo aniqlik talab etilmaydi;

** - xususiyligi kamlik qilganda qo'shimcha tekshiruv olib boriladi;

*** - ba'zi xollarda talab etilishi mumkin.

13.4. Jixozlar yuzasidagi kontaminantlar uchun maqbullik (priemlemost) mezonini aniqlash

Yuqorida takidlaganimizdek, tozalash jarayonini aniqlashda muhim omillardan biri bu jixozlar yuzasidagi bo'lishi mumkin bo'lgan qoldiqlar me'yorini aniqlashdir. Qoldiqlar me'yorini aniqlash

har bir individual ishlab chiqarish jarayonining vaziyatiga bog'liq. Shuning uchun har bir jixoz uchun qoldiqlar me'yorlari oldindan belgilangan bo'lishi kerak.

Uskunalarni tozalash me'yori aniqlashga bir qancha omillar ta'sir ko'rsatadi. Bularga:

- birlamchi ifloslantiruvchi mahsulotning tabiati;
- birlamchi ifloslantiruvchi mahsulotning dori shakli;
- birlamchi ifloslantiruvchi mahsulotning zaharliligi;
- tozalash jarayonidagi birlamchi ifloslantiruvchi mahsulotning eruvchanligi;
- jixozlarni tozalash jarayonining qiyinligi (tozalash qiyin bo'lgan joylar);
- tozalash jarayonining turi (qo'l bilan yoki avtomatik yo'l bilan);
- bitta jixozda tayyorlangan boshqa mahsulotlar tabiati (ifloslantiruvchi moddalar);
- iflos bo'lgan mahsulotning dori dozasi;
- bitta jixozda tayyorlangan boshqa mahsulotlar partiyasining miqdori (iflos qiluvchi moddalar).

Keyinchalik bir vaqtda bir necha ifloslanish bilan bog'liq bo'lgan havf-xatar baholanadi. Tozalash mezonini (qoldiqning ruxsat etilgan miqdorining maqbullik mezonini) xisoblashning bir necha xil usuli mavjud.

1. Vizual usul. Ushbu usuldan barcha farmatsevtik kompaniyalar foydalanadilar.

GMP ning talabiga ko'ra jixozlarning tozaligi to'g'ridan-to'g'ri ishlab chiqarishdan avval vizual nazoratdan o'tkaziladi. Ushbu usuldan validatsiyalash vaqtida va validatsiyadan so'ng ham foydalaniladi. Xullas, jixozning yuzasi ko'z bilan yorug'likda ko'rilganda toza bo'lishi kerak. Ko'pincha tozalikni tekshirish uchun xodimlar katta-katta jixozlarning ichiga kiradilar, ba'zi xollarda agar modda fluoressensiya beradigan bo'lsa, unda UB- lampalardan foydalaniladi. Ba'zi xolatlarida masalan, ishlab chiqarish tizimi yopiq bo'lsa aksincha, vizual nazoratni o'tkazish qiyin.

Vizual nazorat yorug'lik nuri, tozalanayotgan jixozning yuzasi va tavsifi kabi omillarga bog'liq.

2. Tozalash mezonini (qoldiqning ruxsat etilgan miqdorining maqbullik mezonini) xisoblashning ikkinchi usuli – bu havfsizlik omili va terapevtik dozalar, yoki zaharlilik ma'lumotlari va havfsizlik omillari kombinatsiyasidan foydalanishdir. Ushbu usul ishlab chiqarilgan mahsulotning kunlik (sutkalik) dozasinining ma'lum ulushini boshqa mahsulotga tushib qolish imkonini aniqlashga asoslangan. Ushbu usul havfsizlik omiliga bog'liq xolda kamayib boradi. Bu omil o'lchovsiz bo'lib, u havf-xatarni aniqlash omili bo'lib xizmat qiladi va u bir mahsulotni ikkinchi mahsulot bilan ruxsat etilgan maksimal ifloslanishi uchun aniqlanayotgan mezonni xisoblash vaqtida e'tiborga olinadi. Uning qiymati keyingi ishlab chiqarilayotgan dori vositasining turiga bog'liq. Ko'pgina kompaniyalar havfsizlik omilidan foydalanadilar. Odatda mazkur omil har qanday mahsulot terapevtik dozasinining 1/10000 dan oshmagan qiymatiga teng (dastlabki mahsulotning minimal kunlik dozasinining keyingi mahsulotning maksimal kunlik dozasi bo'lgan nisbati 0,1% yoki 1/1000 dan oshmasligi kerak – “0,1% terapevtik dozalar” deyiladi) va boshqa mahsulotning maksimal dozasi tarkibida bo'lishi mumkin. Bu kunlik terapevtik dozasi nisbatan 1/10000 miqdorida ishlatiladigan har qanday mahsulot dori vositasini bir xil usulda qabul qilganda bemorga tibbiy va zaharli ta'sir etmaydi. Ta'kidlash joizki, bir vaqtda bir necha modda bilan ifloslanish jarayoni so'rilishi nisbatan kuchli bo'lgan dori shakliga o'tganida bu taxmin ishlamaydi. Masalan, bu taxmin tashqi maqsadlarda qo'llaniladigan dori shaklidan ichish uchun mo'ljallangan dori shakliga o'tganda yaramaydi, yoki ichish uchun mo'ljallangan dori shaklidan - paraenteral dori turiga o'tganda. Bu koeffitsient asosan qattiq dori turlari uchun ishlatiladi.

Havfsizlik omilini aniqlashning yana boshqa usuli bir vaqtda bir necha modda bilan ifloslanish jarayoni bilan bog'liq bo'lgan havf-xatarni xisobga olgan xolda boshqa havfsizlik omillaridan foydalanishdir. Bu har qanday mahsulot terapevtik dozasinining 1/10000 nisbati bemorning havfsizligini ta'minlashga etarli emas deganidir. Boshqa xollarda esa bu nisbat etarli bo'lishi mumkin. Masalan, jixoz yuqori zaharlikka ega bo'lgan yoki allergiyani davolash uchun mo'ljallangan mahsulotni ishlab chiqarishda foydalanilgan bo'lsa, albatta bu nisbat etarli bo'lmasligi mumkin, agar farmkompaniya faqat tashqi maqsadlar uchun surtma dori chiqarayotgan bo'lsa, bu nisbat yuqori bo'lib, u mahsulot tan narxining oshib ketishiga olib kelishi mumkin. Shuning uchun bu usulda turli havfsizlik omillarining shakallasidan foydalanish mumkin. Shu o'rinda ta'kidlash

joizki, turli dori shakllari uchun ifloslanish ehtimoli bo'lgan havf-xatar ifloslanishning haqiqiy chegarasini xisoblashdan avval baholanadi (27-jadval).

31 - jadval

Havfsizlik omili

Aniqlanuvchi moddalar zaharli va allergen	1/100000 dan 1/10000 gacha
Qon tomirga yuboriladigan dori vositalari	1/10000 dan 1/5000 gacha
Ko'z dori vositalari	1/5000 dan 1/1000 gacha
Peroral dori vositalari (tabletkalar, kapsulalar va b.)	1/1000 dan 1/5000 gacha
Mahalliy dori vositalari (krem, maz va b.)	1/100 dan 1/1000 gacha

Qoldiqning ruxsat etilgan miqdorini aniqlash uchun quyidagi ma'lumotlar kerak bo'ladi:

- preparatning terapevtik dozasi;
- maksimal kunlik dozasi, mg/sut;
- bitta tabletkalar massasi (kapsula), mg;
- preparat seriyasi uchun taklif etilayotgan minimal ishlab chiqarish xajmi, kg;
- mahsulot bilan kontaktda bo'lgan jixoz yuzasi.

Jixozlar yuzasidagi kontaminantlar uchun maqbullik (priemlemost) mezonini aniqlash va xisoblashni quyidagi misolda ko'rib chiqamiz.

Faraz qilaylik, A va V mahsulot ishlab chiqarilmoqda. V mahsulotni qabul qilayotgan bemorda V mahsulotga o'tgan A mahsulotning qancha miqdori (ruxsat etilgan chegarasi) hali tibbiy ta'sir ko'rsatmayapti degan savolga javob berish kerak.

V mahsulotga o'tgan A mahsulotning maksimal ruxsat etilgan miqdori (MACO – allowable carryover into a single daily dose of next product) quyidagi formula orqali xisoblanadi:

$$MACO = \frac{TD_A * SF_B * BS_A}{MDD_B}$$

Bu erda TD_A - A preparatning terapevtik dozasi, mg;

SF_B - V mahsulotning havfsizlik omili;

BS_A - V preparat seriyasining o'lchovi, mg;

MDD_B - V mahsulotning kunlik maksimal dozasi, mg/sut.

Demak, V mahsulotga o'tgan A mahsulotning maksimal ruxsat etilgan miqdori 4 ta omilga bog'liq ekan.

Misol. 5 ta ichishga mo'ljallangan mahsulot chiqarilmoqda (A, V, S, D va E). Preparatlar bir-biridan terapevtik dozasi, seriyasining o'lchovi va bitta dozaning massasi bilan farq etadi.

32 – jadval

Preparat nomi	preparatining kunlik maksimal dozasi, mg/sut.	bitta dozaning massasi, mg	seriya o'lchovi, mg
Preparat A	10	100	50
Preparat V	30	150	100
Preparat S	100	200	100
Preparat D	200	250	10
Preparat E	250	300	150

A mahsuloti qoldig'ining maksimal o'tishi mumkin bo'lgan miqdori MASO quyidagi formula yordamida xisoblanadi:

$$MACO = \frac{MDD_A * WCdose}{SF_B}$$

Bu erda $WCdose$ - dozalar miqdorining eng yomon fursati (naixudshiy sluchay) yoki guruxdagi har qadnay mahsulot seriyasining eng kichik o'lchovi/ guruxdagi har qadnay mahsulotning eng katta terapevtik dozasi;

SF_B - V mahsulotining havfsizlik omili.

Jadvalda keltirilgan ma'lumotlardan foydalanib 5 preparatdan - E mahsuloti uchun (bitta dozaning massasi eng katta-300 mg) va D mahsuloti seriya o'lchovi eng kichik (10 kg) uchun dozalar miqdorining eng yomon fursati (naixudshiy sluchay - vorst case) ni topamiz:

$$WCdose = 10000000 \text{ mg} / 300 \text{ mg} / \text{dose} = 33333 \text{ dose.}$$

Eng yomon fursat (naixudshiy sluchay - vorst case) bu bemor tomonidan mazkur jixozda avval ishlab chiqarilgan dori moddasi qoldig'ini maksimal miqdorini saqlagan dori vositasini maksimal miqdorini qabul qilishidir. YOki mazkur jixozda avval ishlab chiqarilgan dori moddasi qoldig'ini minimal miqdorini saqlagan dori vositasini qabul qilishidir, ushbu xolatda qoldiq miqdori minimal bo'lganligi sababli uni olingan namuna tarkibida aniqlash qiyinchilik tug'diradi.

Takidlash joizki, kunlik doza massasi o'z tarkibida barcha yordamchi moddalarni saqlaydi va xisoblashda ular ham qo'shiladi. Bunda MASO quyidagicha xisoblanadi:

$$MACO = \text{мепаневтукдоза}A * (WCdose) / SF = 10 \text{ mg} * 33333 / 1000 = 333 \text{ mg}$$

33- jadval

5 ta mahsulot uchun ifloslanishning maksimal o'tishi mumkin bo'lgan miqdorining xisobi

Mahsulot	MASO
Preparat A	333
Preparat V	990
Preparat S	3330
Preparat D	6660
Preparat E	16650

3. Tozalash mezonini (qoldiqning ruxsat etilgan miqdorining maqbullik mezon) xisoblashning 3- usuli – bu ikkinchi mahsulot tarkibida birinchi moddaning miqdori 10 ppm dan (1 g mahsulotga 10 mkg ifloslanish) oshmagan xolda paydo bo'lishi mumkinligi. Bu usuldan – havf-xatarni baholashda ko'pgina kompaniyalar foydalanadilar. Mazkur usuldan dezinfeksiya va yuvish uchun ishlatiladigan moddalar qoldiqlarini aniqlashda foydalaniladi.

Jixozlarni tozalash jarayoni quyidagi xolatlarda attestatsiyadan (validatsiya) dan o'tkazilishi kerak:

- Yangi jixoz yoki jarayon foydalanishga kiritilganda;
- mahsulot nomenklaturasiga o'zgartirishlar kiritilganda, shu jumladan dori vositalari dozalariga ham;
- tozalik jarayoni samaradorligiga ta'sir etuvchi jixozlar va jarayonlarga o'zgartirishlar kiritilganda;
- tozalash usullariga o'zgartirishlar kiritilganda.

Attestatsiya jarayoni jixoz 3 marta tozalangandan so'ng quyidagi ketma-ketlikda olib boriladi:

- avvalgi mahsulotning ruxsat etilgan miqdorini xisoblash, ya'ni tozalash mezon;
- namuna olish;
- namuna tahlili;
- ruxsat etilgan miqdorga mos kelishini tekshirish;
- attestatsiya bayonnomasini rasmiylashtirish.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Jori vositalarini ishlab chiqarishda qo'llaniladigan jixozlar tozaligi
2. Kontaminatsiya turlari
3. Jixozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar
4. Jixozlar tozaligi va kontaminatsiya turlari
5. Jixozlarni tozalash usullari
6. Jixozlarni tozalashda tampon bilan artish usuli
7. Jixozlarni tozalashning yuzani yuvish (chayish) usuli
8. Jixozlarni tozalashning erituvchi bilan chayish usuli
9. Jixozlarni tozalashda qo'llaniladigan platsebo usuli.

10. Jixozlar yuzasidagi kontaminantlar uchun maqbullik (priemlest) mezonini aniqlash usullari
11. Jixozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar
12. Jixozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan xususiy va xususiy bo'lmagan tahlil usullari.

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

14-MAVZU. DORI VOSITALARINI ISHLAB CHIQRISHA BOSHLANG'ICH MATERIALLAR VA QADOQLOV VOSITALARI

Reja:

1. Boshlang'ich materiallar
2. Qadoqlov materiallari
3. Namuna olish va tahlil qilish tartibi
4. Kirish nazoratini o'tkazish tartibi
5. Spetsifikatsiyalar
6. Spetsifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar)

Tayanch iboralar: *Boshlang'ich materiallar, qadoqlov materiallari, namuna olish va spetsifikatsiyalardan og'ishlar.*

Dori vositalarini ishlab chiqarishda sifatli boshlang'ich (xom ashyo -dori vositasini ishlab chiqarishda qo'llaniladigan har qanday modda) va qadoqlov (o'rash uchun mo'ljallangan) materiallardan foydalaniladi. Ular sterill va sterill bo'lmagan, tabiiy (o'simliklar, hayvonlar, minerallar asosida olingan), kimyoviy va biologik sintez yo'li bilan olingan bo'lishi mumkin.

14.1. Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang'ich materiallar

Boshlang'ich material 2 xil bo'ladi: faol farmatsevtik substansiya (FFS) (terapevtik xususiyatni belgilovchi dori vositasining asosi) va yordamchi modda (shakar, kraxmal, in'eksiya uchun suv va b.).

Sifatli FFS ni ishlab chiqarish uchun ICH Q7 tavsianomasi ishlab chiqarilgan bo'lib, ularning texnologiyasi GMP ning qoidalariga mos kelishi kerak. AQSH da yordamchi moddalarni ishlab chiqarish uchun farmakopeya maqolasi ishlab chiqilgan – USP (1078) ("Good manufacturing practice for bulc pharmaceutical excipients").

Yordamchi modda - FFS ga tegishli bo'lmagan, ammo dori vositasi tarkibiga kirgan va havfsizligi (jumladan biologik) ma'lum usullar bilan tekshirilgan moddalardir. Yordamchi moddalar quyidagi xolatlarda ishlatiladi:

- mahsulotni himoyalash, xajmini belgilash, turg'unligi va biologik samaradorligini oshirish uchun;
- mahsulotni aniqlashni osonlashtirish uchun;
- boshqa samadorlikni oshirish, havfsizlikni ta'minlash, foydalanishga qulaylik va buzilishini oldini olish uchun.

Ulardan yana stabilizatorlar, konservantlar, erituvchilar va b.sifatida ham foydalanish mumkin.

Yordamchi moddalar deyarli barcha dori vositalarining (tabletkalar, kapsulalar, yumshoq dorilar va b.) tarkibiga kirgan bo'lib, ularning sifati yordamchi moddaning sifatiga bevosita bog'liq (zarrachalar kattaligi, fraksion tarkibi va b.). Yordamchi moddalar sifati ularga qo'yilgan talablarga mos kelishi kerak, bu vazifa uni ishlab chiqariyotgan korxonalar zimmasidadir. Yordamchi moddalar turg'unligini tekshirish esa tayyor mahsulot ishlab chiqaruvchining bo'ynidadir.

Yordamchi moddalarga qo'yilgan GMP talablari:

- ifloslanmagan va aralashmalarsiz bo'lishi;
- tavsifi va xossasi;
- seriyadan seriyagacha o'zgarishligi va o'zgarishlar nazorati;
- har bir seriya uchun bayonnomalarning rasmiylashtirilishi.

Ular xuddi FFS, tayyor dori vositalari kabi quyidagi talablar asosida ishlab chiqilgan va tekshirilgan bo'lishi lozim:

- hujjatlar va o'zgarishlar nazorati;
- javobgarlik va rejalashtirish;
- xodimlar, ularni tayyorlash va gigiyenasi;
- binolar, xonalar va jixozlar;
- texnologik materiallar (suv, bug', gazlar), kompyuter tizimlar va infrastruktura;
- xashorat, kemiruvchilar, qushlardan himoya;
- atrof - muxitni nazorat etish, tozalash, ventilyasiya, yoritilish va b.;
- ishlab chiqarish va omborxonalar;
- auditlarni o'tkazish;
- sertifikatlar olish;
- ta'minlovchilarni tanlash;
- mahsulotlarni tarqatish.

14.2. Dori vositalarini ishlab chiqarishda qadoqlov materiallari

Qadoqlov (o'rash uchun mo'ljallangan) materiallari bevosita dori vositasi bilan kontaktda bo'ladi. Shuning uchun ular ham xuddi boshlang'ich materiallari kibi sifatli bo'lishi kerak.

Yevropa farmakopeyasi talabi bo'yicha qadoqlov materiallari (konteyner - *container*) uning ichidagi mahsulotga ta'sir ko'rsatmasligi kerak.

Korxonaga kirib kelayotgan xom ashyo, yarim tayyor mahsulotlar, materiallar kirish nazoratidan o'tkaziladi. Bu nazoratning maqsadi ishlab chiqarishga sifatsiz yoki talabga javob bermaydigan mahsulotlarni kirib kelishini oldini olishdan iborat.

Xom - ashyoga substansiya, dorivor o'simlik, yarim tayyor mahsulot kiradi, materiallarga esa yordamchi va tayyor mahsulotlarni o'rash uchun mo'ljallangan materiallar (birlamchi materiallar - dori moddasi bilan bevosita ta'sirlashadigan: ampula, bankalar, qopqoqlar, tublar, blisterlar; ikkilamchi materiallar - kartonlar, polimer, plenalar, folga va b.) kiradi.

Yevropa farmakopeyasida quyidagi birlamchi qadoqlov materiallariga talablar (foydalanish soni, tiniqligi, absorbsiyalash xossasi, fizika-kimyoviy parametrlari va nazorat usullari kabi) keltirilgan:

- shishadan tayyorlangan materiallar (flakon, butilka, ampula va b.);
- plastikdan tayyorlangan materiallar;
- steril plastikdan tayyorlangan konteynerlar (inson qoni uchun mo'ljallangan);
- steril bir marotaba ishlatiladigan shpritslar;
- steril bir marotaba ishlatiladigan plastik shpritslar;
- idishlarni yopish uchun mo'ljallangan rezina qopqoqlar va b.

shishadan tayyorlangan materiallar boshqa talablardan tashqari (tashqi nazorat: shishaning butunligi, idish tagining notekisligi, bo'ynidagi chizig'i), yana gidrolitik turg'unlik va miyashakga (suvli eritmalar uchun mo'ljallangan konteynerlar) tekshiriladi. Gidrolitik turg'unlik materiallardan ajralib chiqayotgan ishqorlarni titrlash yordamida aniqlanadi.

Plastikdan (polietilen (qo'shimchali va qo'shimchasiz), polipropilen, polivinilxlorid va b.) tayyorlangan materiallar esa mahsulotning konteyner yuzasida absorbsiyalanmasligi, bug'lanuvchi moddalarning hosil bo'lmasligi, kerak bo'lganda sterillashga chidamli bo'lishi va b. kabi talablarga

sinovlardan o'tkaziladi. Ushbu ko'rsatkichlarni tekshirishda turli xil fizik-kimyoviy (rN ni aniqlash, yorug'lik va b. ta'sirida paydo bo'luvchi o'zgarishlar) va biologik usullardan foydalaniladi.

Yordamchi materiallarni ishlab chiqarish jarayonining barcha bosqichlarida nazorat olib borilishi shart: ishlatilayotgan asboblari, texnologiyasi, texnologik materiallari, ichki nazorat o'tkazishning zarurligi va uning tarkibi, aniqlash usullari, nazorat – o'lchov asboblari.

Yordamchi materiallar dunyoning birorta mamlakatida ro'yxatdan o'tkazilmaydi, ularning sifati milliy farmakopeyalarda keltirilgan talablar asosida baholanadi (kirish nazoratidan o'tkaziladi).

14.3. Namuna olish va tahlil qilish tartibi

Namuna yo'riqnoma asosida tahlillar uchun etarli miqdorda SNQB tomonidan o'z ishini mukammal egallagan vakil tomonidan olinadi. Unga ko'ra :

- namuna olish uslubi;
- qo'llaniladigan asboblari ro'yxati;
- tahlil uchun olinadigan namunalari soni;
- namunalarni qismlarga bo'lish bo'yicha yo'riqnoma;
- namunalarni olish uchun idishlari turi va tavsifi;
- namunalari joylashtirilgan idishlarni yorliqlash;
- steril va havfli moddalar uchun extiyotkorlik choralari;
- namunalarni olish uchun mo'ljallangan jixozlarni tozalash va saqlash bo'yicha yo'riqnoma.

AQSH GMP §211.84, 21 CFR namuna olish va uni tahlil qilishga quyidagi talablarni qo'ygan:

(a) Har bir seriya yordamchi va qadoqlov materiallaridan SNQB tomonidan namuna olib, uni tekshirib bo'lmaguncha undan foydalanishga ruxsat berilmaydi;

(b) Har qadoqdan olinadigan namuna soni va har bir qadoqdan olinadigan namuna xajmi ma'lum mezonlar asosida aniqlanadi;

(s) Namunalarni olishda quyidagi tartib-qoidalarga rioya qilish kerak:

(1) Qadoqlar namuna olishdan avval tashqi tomondan tozalangan (ba'zi xollarda) bo'lishi ;

(2) Qadoqlarni ochish, namunalari olish va keyinchalik germetik yopish jarayonida ifloslanish (boshqa yordamchi va qadoqlov materiallarini ham) kuzatilmashligi;

(3) Kerak bo'lganda namunalari sterilangan uskunalarda va aseptik sharoitda olinishi;

(4) Namunalari qadoqlarning usti, o'rtasi va pastki qismidan aralashtirilmasdan olinishi;

(5) Namuna solingan idish quyidagicha yorliqlangan bo'lishi: material nomi, namuna olingan sana, olingan namunaning qadoq va seriya tartib raqami, namuna olgan shaxs familiyasi;

(6) Namuna olingan qadoqda namuna olinganligi to'g'risida yorliq bo'lishi lozim.

(d) Tahlillar quyidagi tartibda olib boriladi:

(1) materiallarning aynan o'xshashligiga kamida bitta tahlil o'tkaziladi;

(2) Har bir boshlang'ich material spetsifikatsiyada keltirilgan talablarga tozaligi, faolligi va sifati bo'yicha tekshiriladi; agar tayyor dori vositasini ishlab chiqaruvchi mazkur boshlang'ich materialni o'zi tekshirgan bo'lsa, u holda korxonada materialning aynan o'xshashligiga bitta sinov olib boradi va natijalar ijobiy bo'lgan taqdirda ta'minlovchidan faqat xisobotni talab etishi mumkin;

(3) Boshlang'ich material spetsifikatsiyada keltirilgan talablarga to'liq mos kelishi kerak; agar tayyor dori vositasini ishlab chiqaruvchi mazkur boshlang'ich materialni o'zi ko'zi bilan tekshirgan bo'lsa, u holda korxonada materialning aynan o'xshashligiga bitta sinov olib boradi va natijalar ijobiy bo'lgan taqdirda ta'minlovchidan faqat bayonnomani talab etishi mumkin;

(4) kerak bo'lgan taqdirda material mikroskop ostida tekshiruvdan o'tkaziladi;

(5) Har bir boshlang'ich material seriyasi (agar ko'z bilan ko'rilganda ifloslanish, zararkunanda bilan zararlanganlik kuzatilsa) tozaligi bo'yicha tekshiriladi;

(6) Agar har bir boshlang'ich material seriyasida mikroorganizmlar kuzatilsa mikrobiologik tozaligi bo'yicha tekshiriladi;

Barcha tekshiruvlardan o'tgan namunalari keyinchalik foydalanishga ruxsat etiladi.

14.4. Kirish nazoratini o'tkazish tartibi

Korxonaga kirib kelayotgan xom ashyo, yarim tayyor mahsulotlar, materiallar kirish nazoratidan o'tkaziladi. Bu nazoratning maqsadi ishlab chiqarishga sifatsiz yoki talabga javob bermaydigan mahsulotlarni kirib kelishini oldini olishdan iborat.

Kirish nazorati xom ashyoga ishlab chiqilgan spetsifikatsiyalar va sinovlarni o'tkazish uslublari asosida olib boriladi. Bunda avval namuna olish va uni SNQB laboratoriyasiga etkazish, keyinchalik spetsifikatsiyalarda keltirilgan talablar asosida sinovlarni o'tkazish jarayonlari ko'zda tutilgan.

Kirish nazoratini o'tkazish uchun laboratoriyada alohida guruh tuziladi. Kirish nazoratini 2 xil olib borish mumkin: tanlab (har bir seriya o'ramining ba'zi qismlarini) yoki uzluksiz (har bir o'ramni tekshirish). EH davlatlarida substansiyalar uzluksiz nazoratdan o'tkaziladi.

Tanlab nazorat o'tkazishning ahamiyatli tomoni shundan iboratki, bunda har seriyadan qancha o'ramni nazoratdan o'tkazish kerakligi aniq ko'rsatilgan bo'lishi kerak.

Korxonada omborxonasiga xom ashyo va yordamchi mahsulotlar kelib tushgan kunida material-texnik ta'minoti bo'limi SNQB ning kirish nazoratini o'tkazuvchi guruhga habar beradi va bu mahsulotlar karantin zonasiga joylashtiriladi. Kirish nazoratini o'tkazuvchi guruh xodimi omborxonada saqlanuvchi xabarnoma jurnaliga xabarni kiritadi, xabarni SNQB da saqlanuvchi "xabarlarni xisobga olish" jildiga tikib qo'yadi. Kirib kelgan xom ashyo yoki yordamchi mahsulotni tekshirishni boshlaydi: o'rami, yorlig'i, tashqi ko'rinishi, ilova qilingan hujjatlarning rasmiylashtirilishi va x.k. Olingan natijalarni "kirish nazorati jurnal"iga qayd etadi.

So'ngra laboratoriya xodimi yoki nazoratchi namuna oladi (SOJ talabi asosida), namuna olinganligi to'g'risida omborxonaning xisob kartochkasida qayd etadi.

Olingan namuna 2 qismga bo'linadi. Bo'lingan namunalar yorliqlar bilan ta'minlanadi, yorliqlarda ular qaysi o'ramlardan olinganligi va boshqa kerakli ma'lumotlar keltiriladi va "namuna olindi" deb belgilab qo'yiladi.

Namunaning olingan bir qismi tahlil uchun olinadi, ikkinchi qismi esa muhrlanadi va namunalar saqlanadigan joyda qoldiriladi (namunalar saqlash muddati o'tgandan so'ng bir yil davomida, ammo 3 yildan kam bo'lmagan muddatda saqlanadi). Yordamchi mahsulotlar 3 yil saqlanadi.

Tahlil uchun olingan namuna laboratoriya jurnalida qayd etiladi. Tahlil natijalari asosida bayonnoma (xisobot) tayyorlanadi. Olingan natijalar ijobiy bo'lgan taqdirda material-texnik ta'minot bo'limidan xom ashyoni ishlab chiqarish bo'limiga o'tkazishga ruxsat beradi. Bunda xom ashyoni "ishlatish mumkinligi to'g'risida xabar xati" rasmiylashtiriladi.

Agar tahlil natijasi salbiy bo'lsa bu haqda SNQB ga xabar beriladi, SNQB "talablarga javob bermasligi to'g'risida xabar xati"ni rasmiylashtiradi va xom ashyo seriyasi "Yaroqsiz"deb yorliqlanadi. Yaroqsiz deb topilgan mahsulotga akt tuziladi va uni buyurtmachi, ta'minlovchi va arbitraj nazorati vakillari imzolaydilar.

14.5. Spetsifikatsiyalar

GMP qoidalarida ishlab chiqarishda foydalanadigan hujjatlar turi belgilangan bo'lib, ularga sanoat reglamenti, texnologik instruksiya va qadoqlash bo'yicha instruksiya, seriya uchun bayonnoma, turli boshqa instruksiyalar, usullar, standart operatsion jarayonlar va spetsifikatsiyalar kiradi.

Spetsifikatsiya (specification) ishlab chiqarishda foydalanadigan yoki olinadigan mahsulot va materiallarga qo'yilgan talablarni saqlovchi hujjat bo'lib, u dori vositasining sifatini baholash uchun asos bo'lib xisoblanadi.

Spetsifikatsiyalar quyidagi material va mahsulotlar uchun ishlab chiqiladi:

- dastlabki, yordamchi va qadoqlash uchun mo'ljallangan materiallar;
- oraliq mahsulot;
- tayyor mahsulot.

Spetsifikatsiyalarda ko'rsatiladi:

- mahsulot (material) nomi, ishlab chiqarishning ichki ichki xos raqamiga havolasi bilan;
- farmakopeya maqolasi yoki boshqa me'yoriy hujjatga havola;
- mahsulot (material) ning asosiy xususiyatlari;
- tahlillar olib borish va namunalarni olish tartibi (tahlil usuliga havola);

- saqlash sharoiti va ehtiyotkorlik choralari (instruksiyaga ko'rsatma);
- saqlanish muddati va takroriy tahlillar vaqti va b. ma'lumotlar.

Materiallar uchun spetsifikatsiya shakli

Firma nomi	Spetsifikatsiya	sanasi	Bet
	Bo'lim: Sifatni nazorat qilish bo'limi	Kirish sanasi	Redaksiya sanasi
Instruksiya/usul nomi			
Nomi		Materiallar	
SS, Tsh, FM			
ta'minlovchilar		ta'minlovchilar ro'yxati	
qadoqlash, saqlash sharoiti		masalan, og'zi mahkam yopilgan konteynerlarda, xona haroratida	
Namunani olish usuli			
Aniqlanuvchi ko'rsatkich	Natija	Ko'rsatkichni baholash usuli	
Tashqi ko'rinishi	Oq kristallik kukun yoki oq tekis kristallar	havolaga ko'rsatma	
Tarkibi (formulasi)			
miqdori	Quruq moddaga nisbatan % dan kam yoki %dan ko'p bo'lmasligi kerak	havolaga ko'rsatma	
Miqdoriy xususiyatlarini aniqlash		havolaga ko'rsatma	
Ishlab chiqdi F.I.sh. Imzo ,sana	kelishildi F.I.sh. Imzo ,sana	Tasdiqladi F.I.sh. Imzo ,sana	

Oraliq va tayyor mahsulotlar uchun spetsifikatsiya shakli

Ishlab chiqaruvchi-korxonaning nomi	Spetsifikatsiya	Sanasi	Beti
	Bo'lim: sifatni nazorat qilish bo'limi	Kirish sanasi	Taxminiy fikr
Tabletka nomlanishi, 50 mg (misol)			
t/r	Parametrlar	FM bo'yicha me'yorlar	Usulga havola
1	tashqi ko'rinishi		
2	Tarkib		
3	og'irligi		
4	Chinligi		
5	Eruvchanligi		
6	rN		
7	yot aralashmalar		
8	mikrobiologik tozaligi		
9	qadoqlash		
10	yorliqlash		
11	Saqlash		
12	saqlanish muddati		
shtrix kodi			
Namuna olish			
Ishlab chiqdi F.I.sh. Imzo, sana	Kelishildi F.I.sh. Imzo, sana	Tasdiqladi F.I.sh. Imzo, sana	

Mavzu yuzasidan savollar

1. Faol qarsatsevtik substansiya sifatiga qo'yilgan ICH Q7 tavsiyanomasi
2. Yordamchi moddalarga qo'yilgan GMP talablari
3. Yordamchi moddalarga qo'yilgan Yevropa farmakopeyasi talablari
4. Dori vositalarini ishlab chiqarishda qo'llaniladigan xom ashyolar sifatiga qo'yilgan talablar
5. Dori vositasini ishlab chiqarishda qadoqlov materiallariga qo'yilgan talablar
6. Namuna olish va tahlil qilish tartibi
7. Kirish nazoratini o'tkazish tartibi
8. Namunalarning saqlanishi
9. Dori vositalarini ishlab chiqarishda qo'llaniladigan meyoriy hujjatlar.
10. Spetsifikatsiyalar. Spetsifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar)
11. Materiallar uchun spetsifikatsiyalar
12. Oraliq va tayyor mahsulotlar uchun spetsifikatsiyalar
13. Spetsifikatsiyalardan og'ishlarni tahlil qilish
14. Nazorat qilish natijalari va spetsifikatsiyalardan og'ishlar tahlili
15. Laboratoriyadagi qo'shimcha tahlillar
16. Chetlanishlarni baholashdagi rahbarning mas'uliyati

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

15-16– MAVZU. SPETSIFIKATSIYALAR. SINOV LABORATORIYALARIDA SIFATNI TA'MINLASH

Raja:

1. Sinov markazining tashkiliy tuzilishi
2. Sifatni ta'minlash dasturi
3. Sinaluvchi va standart ob'ektlar
4. Standart operatsion jarayonlar
5. Hujjatlar va materiallarni saqlash

Tayanch iboralar: *Sinov markazi, sifatni ta'minlash dasturi, standart operatsion jarayonlar va standart ob'ektlar.*

15.1. Spetsifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar)

Dori vositalarini ishlab chiqarishda turli xil chetga chiqishlar yoki muvofiq kelmasliklar kuzatilishi mumkin. Mavjud chetga chiqishlar yoki muvofiq kelmasliklarni tahlil qilish, natijalarni tekshirish, ularni oldini olish va yo'qotish bo'yicha zarur choralarini ko'rish muhim ahamiyatga ega. Spetsifikatsiyalarda keltirilgan talablardan chetga chiqishlar yoki muvofiq kelmasliklarni nazorat qilish, muammoli joylarni aniqlash va ularni yo'qotish sifatsiz mahsulotlarni sotuvga chiqarishning oldini oladi.

AQSH da FDA ning spetsifikatsiyalardan og‘ishlar (chetga chiqishlar)ni tahlil (out-of-specification - OOS) qilish bo‘yicha 5 ta qismdan iborat bo‘lgan qo‘llanma ishlab chiqilgan.

I Kirish

II Asosiy qoidalar

III Nazorat qilish natijalari va spetsifikatsiyalardan og‘ishlar (chetga chiqishlar) tahlili

1 bosqich: Laboratoriyalardagi tahlillar

A. Operatorning mas‘uliyati yoki javobgarligi

V. Rahbarning mas‘uliyati

IV Spetsifikatsiyalardan og‘ishlar (chetga chiqishlar) tahlili

2 bosqich: To‘liq tekshirish

A. Mahsulot tahlili

V. Laboratoriyadagi qo‘shimcha tahlillar

S. Tahlil natijalarini rasmiylashtirish

V Xulosa

A. Tahlil natijalarini baholash

V. Nimalarga ahamiyat berish kerak

S. Xisobotni taqdim etilishi.

Spetsifikatsiyalardan og‘ishlar (chetga chiqishlar) – bu spetsifikatsiya yoki boshqa me‘yoriy hujjat tarkibiga kirmay qolgan har qanday nazorat natijalarining turi bo‘lib, u shuningdek ishlab chiqarish ichidagi nazorat natijalariga ham tegishli.

Mazkur qo‘llanma dori vositalari, faol farmatsevtik substansiyalar, qo‘shimchalar, oraliq mahsulotlar va boshqalarning kimyoviy tahlillariga tegishli.

Laboratoriyalardagi tahlillar tayyor dori vositalari, oraliq mahsulotlar, birlamchi va qadoqlov materiallarning spetsifikatsiya, shuningdek turg‘unlikga qo‘yilgan talablarga mos kelishini tasdiqlashi kerak. Ushbu holat kontrakt asosidagi ishlab chiqarishga ham tegishli.

Mazkur qo‘llanmaning 3 ta qismiga izoh beramiz.

III Nazorat qilish natijalari va spetsifikatsiyalardan og‘ishlar (chetga chiqishlar) tahlili

1 bosqich: *Laboratoriyalardagi tahlillar*

Spetsifikatsiyalar talablaridan har qanday og‘ishlar (chetga chiqishlar) kuzatilsa uning sabablarini aniqlash kerak. Bu bo‘lishi mumkin:

- laboratoriyadagi xatolik yoki
- texnologik jarayondagi kamchilik.

Agar seriyaning sifati spetsifikatsiyalar talabiga to‘g‘ri kelmagan bo‘lsa, u holda mahsulotning boshqa seriyalarida yoki boshqa mahsulotda xuddi shunday nuqsonni bor yoki yo‘qligini tahlil qilish, sababini topish va uni yo‘qotish yo‘lini ishlab chiqish kerak bo‘ladi. Ushbu ishlar barchasi rasmiylashtirilgan bo‘lishi lozim.

Tahlil olib borishda avvalamo asboblarning aniqligi tekshiriladi, agar laboratoriyalar tahlillarida xatolik bo‘lmasa, u xolda katta miqyosda tekshirishlar olib boriladi.

A. Operatorning mas‘uliyati yoki javobgarligi

Tahlil natijalarining to‘g‘riligi avvalambor operator (laborant)ning zimmasida bo‘lib, u birlamchi ma‘lumotlarni beradi, agar xatolik undan o‘tgan bo‘lsa boshqa tekshiruvlar o‘tkazilmaydi. Operator o‘z ishini mukammal bilishi kerak (analitik usulni, asboblarni, olingan natijalarni tahlil qilishni va x.).

Agar chetlanishlar aniqlansa operator nazorat va standart namunalarini saqlashi (agar utrg‘unligi bo‘yicha to‘g‘ri kelsa) va bu haqda rahbarni ogohlantirishi kerak. Usulning aniqligi zudlik bilan tekshiriladi. Agar xatolik aniqlansa (namuna to‘kilib ketgan bo‘lsa) darhol rasmiylashtirilishi lozim.

V. Rahbarning mas‘uliyati

Rahbar chetlanishlarni tezlik bilan baholashi lozim. Chetlanishlarni baholashda u ob‘ektiv omillarga (foydalanilgan reaktivlar, eritmalar, asboblarning xolati, shisha idishlar va b.) tayanishi kerak:

1. operatorning foydalanilgan tahlil usulini bilishiga ishonch hosil qiladi;
2. tahlilning birlamchi natijalarini ko‘rib chiqadi;
3. tahlilning birlamchi natijalarining to‘g‘ri olinganligi va ularga to‘g‘ri ishlov berilganligini tekshiradi;

4. asboblarning to'g'ri ishlayotganligi tekshiradi;
5. ishlatilgan reagentlar, eritmalar, standartlarni ularning spetsifikatsiyalariga mos kelayotganligini tekshiradi;

6. usulning to'g'ri ishlayotganligi tekshiradi;

7. Olib borilgan tahlillar rasmiylashtiradi.

IV Spetsifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar) tahlili

2 bosqich: To'liq tekshirish

Agar tekshiruvlar xatoliklar laboratoriyada emasligini ko'rsatsa, u xolda to'liq tekshiruvlarni o'tkazish kerak bo'ladi: ishlab chiqarishni to'liq tahlili, namunalarni olish usullari, laboratoriyalardagi qo'shimcha tadqiqotlar va b. Endi ishlab chiqarilgan mahsulotga chetlanishlarning ta'siri o'rganilishi lozim.

A. Mahsulot tahlili

To'liq tekshiruv asosan sifatni nazorat qilish hamda ishlab chiqarish, texnik va boshqa bo'limlar hamkorligida sinchiklab va tezkorlik bilan olib borilishi kerak. Tekshirish tugagach xisobot tayyorlanadi. Xisobot quyidagilarni o'z ichiga oladi:

1. chetlanish sababini aniq ko'rsatish;

2. chetlanishga sabab bo'lgan ishlab chiqarish omillari;

3. hujjatlarni ko'rib chiqish natijalari, aniqlangan yoki bo'lishi mumkin bo'lgan xatoliklar ko'rsatilgan;

4. oldingi tekshiruvlar natijalari, agar avval ham shunday xatoliklar kuzatilgan bo'lsa;

5. Chetlanishlarni oldini olish chora-tadbirlarining bayoni.

Agar chetlanishlar sabablari aniqlansa tekshiruvlar to'xtatiladi va mahsulot qaytarib olinadi. Chetlanish mahsulotning boshqa seriyasi bilan bog'liq bo'lsa, u xolda qo'shimcha tekshiruvlar olib boriladi. Agar mahsulot tekshirilgandan so'ng qayta ishlangan bo'lsa, bu haqda xisobotda ishlab chiqarish va sifatni nazorat qilish bo'limlari xodimlari tomonidan imzolangan xolda ko'rsatilishi kerak. Xatolik loyihada, mahsulotni ishlab chiqarish jarayoni yoki hujjatida bo'lishi mumkin, masalan, mahsulot tarkibining turg'un emasligi, bosqichlardagi chetlanishlar. Ushbu xolatlarda mahsulot ishlab chiqish texnologiyasini qayta ko'rib chiqish talab etladi.

V. Laboratoriyadagi qo'shimcha tahlillar

Kerak bo'lganda laboratoriyada qo'shimcha tahlillar olib boriladi, birlamchi namunani takror tahlil qilish va namunani takroriy olish.

Takroriy tahlil

Namuna avval tekshirib chetlanish kuzatilgan seriyadan olinadi. Bunda asboblarning to'g'ri ishlayotgani, namuna bilan to'g'ri foydalanilganligi (namuna eritmasi) tekshiriladi. Tahlillar avvalgisidan tajribasi kam bo'lmagan operator tomonidan bajarilish kerak. Takroriy tahlillarni o'tkazish soni tahlil usullariga bog'liq bo'lib, ular avvaldan asoslangan va belgilangan bo'lishi kerak. Takroriy tahlillar natijalari olingandan so'ng avvalgi natijalar "qoniqarsiz" deb topiladi va belgilangan xolda rasmiylashtiriladi, saqlanadi.

Namunani takroriy olish

Dastlabki namuna etarli darajada bo'lib, chetlanishlar extimoli bo'lganda undan yana takror foydalanish imkoni bo'lishi kerak. Namunalar to'g'ri olinmagan yoki seriya sifatini baholash uchun ishonchli emas degan ehtimollik bo'lishi mumkin. Masalan, bitta namunaning tahlil natijalari bir-biridan keskin farq etsa. Bunday xollarda namuna takror olinadi. Agar namuna olish usuli adekvat bo'lmasa, u xolda sifatni nazorat qilish bo'limi tomonidan namuna olishning Yangi usuli ishlab chiqiladi, tekshiriladi va tasdiqlanadi.¹⁶

WHO ning talabiga ko'ra namuna kamida ikki tahlilga mo'ljallangan bo'lishi kerak.

S. Tahlil natijalarini rasmiylashtirish

1. ¹⁶ Комментарий к руководству европейского союза по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии: Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. / Под. ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, С.В. Максимов. –М. : Изд-во «Перо», 2014.-488с.

Xisobot tayyorlanganda olingan natijalar o'rtacha qilib olinadi yoki keskin ajralib turadigan natijalarni ko'rsatish mumkin.

Natijalarni o'rtacha qilib olish aniqlash usulida ruxsat etilgan bo'lsa qo'llaniladi. Ko'pincha natijalarning o'rtacha qiymati olinadi, bu esa xatoliklarga olib kelishi mumkin. Masalan, tabletkalar ishlab chiqarishda massaning bir xilligini tekshirishda aralashmaning turli nuqtalaridan namuna olinadi. Bu erda natijalarni o'rtachasini olish mumkin emas, sababi tahlilning maqsadi turli nuqtalardan olingan natijalarni solishtirish-dir. YOki spetsifikatsiyada chetlanish chegarasi 90 dan 100% gacha belgilangan bo'lsa, birinchi tahlilda olingan natijalar 89, 90 va 91%, ikkinchisida esa - 80, 85 va 105% ni ko'rsatdi. Ikkala holatda ham o'rtacha qiymat 90% ni tashkil etdi, ammo qaytaruvchanlik turlicha. Mazkur holatlarda natijalarning o'rtacha qiymatini olish xatolikga olib kelishi mumkin.

Ba'zida tahlillar bir biridan keskin ajralib turuvchi natijalarni beradi, bu natijalarni to'g'ridan - to'g'ri tashlab yuborilmaydi, ular mahsulot tarkibidagi o'zgarishlar natijasida paydo bo'lgan bo'lishi mumkin.

V Xulosa

Spetsifikatsiyadan chetlanishlarni o'rganish tugagandan so'ng olib borilgan ishlar yuzasidan xisobot yoziladi, unda chetlanish sababi, seriya sifatini baholash va mahsulotni chiqarish yoki chiqarmaslik to'g'risidagi qaror qabul qilinadi.

Dori vositalari tarkibidagi ob'ektlarning (sintetik usul bilan yoqi tabiiy xom ashyodan olingan) noklinik tajribalarini bajarish uchun mo'ljallangan laboratoriyalardagi sifatni ta'minlash tizimining asosini inson sog'lig'ini saqlash va tashqi muhit havfsizligi sohasidagi sinovlarni tashkillashtirish, rejalashtirish, nazorat qilish va olib borish tartibi, hamda rasmiylashtirish, arxivlashtirish va olingan natijalarni taqdim etishga oid jarayonlar tashkil etadi (**yaxshi laboratoriya amaliyoti** - Good Laboratory Practice (GLP)).

15.2. Sinov markazlarini tashkiliy tuzilishi va xodimlari

Sinov markazi (test facility) bu noklinik sinovlarni bajarish uchun kerakli bo'lgan mutaxassislar jamoasi, zaruriy xona va asbob uskunalarga ega bo'lgan amaldagi joy bo'lib, agar sinovlar bir nechta sinov maydonlarida amalga oshiriladigan bo'lsa, u xolda "sinov markazi" atamasi, sinovlar bo'yicha rahbar joylashgan va sinovlar markazi hisoblangan barcha sinov maydonchalari joylashgan markazdir.

Laboratoriyalardagi sinovlar sifatni ta'minlash dasturi (quality assurance programme) asosida olib boriladi. Mazkur dastur asosiy tadqiqotlarni o'tkazishga jalb etilmagan xodimlar va sinov markazi ma'muriyati tomonidan tuziladi. Barcha ishlar standart operatsion protseduralar (SOP) asosida amalga oshiriladi. SOP (standard operating procedures; SOPs) - tadqiqot rejasida yoki tadqiqotni o'tkazish yo'riqnomasida batafsil ko'rsatilmagan va aniq bir faoliyat turini bajarishda bir xillikka erishishga yo'naltirilgan, tadqiqotni o'tkazish jarayonlari yoki boshqa faoliyat ta'riflangan batafsil yozma yo'riqnomalar.

Har bir tadqiqot uchun tadqiqot rejasi (study plan) tuziladi va kerak bo'lganda unga o'zgartirishlar kiritiladi. Tadqiqotlarda olingan natijalar fotosuratlar, mikrofilmlar, mikroplyonkalar, ularning nusxalari, disketalar va kompakt-disklar, ish yozuvlari hamda avtomatlashtirilgan asbob-uskunalarning ko'rsatkichlari, shuningdek aniq vaqt mobaynida axborotlarni bezarar saqlash imkoniyatini beruvchi turli axborot saqlash vositalari ko'rinishida saqlanadi.

Klassik kimeviy moddalar, shuningdek biotexnologik, gen-modifitsirlangan, nanotexnologik maxsulotlarning kimyoviy va biologik havfsizligini o'rganish bilan shug'ullanuvchi laboratoriyalar xonalari, asbob-uskunalari, xodimlari, uslublari va hujjatlari me'yoriy hujjatlar talablariga javob berishini kafolatlovchi sifatni ta'minlash xizmatiga ega bo'lishi shart.

Sifatni ta'minlash xizmati tadqiqotlarni olib borishda ishtirok etuvchi xodimlardan mustaqil bo'lishi shart. Biroq ushbu xizmat xodimlari tadqiqot o'tqazish jarayonlari bilan tanish bo'lishi va sinov markazi rahbariyatiga bevosita hisobot berishlari zarur.

Sinov markazi ma'muriyati quyidagilarni bajarishi shart:

a) yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplariga asosan tadqiqotlarni boshqarishga to'la javobgar shaxs(lar)ni aniqlovchi yo'riqnomani tasdiqlash;

b) Tadqiqotlarni o'z vaqtida va samarli o'tqazish uchun etarli miqdorda malakali xodimlar, tegishli xonalar, asbob-uskunalar va materiallar bo'lishini kafolatlash;

c) mutaxassislar va texnik xodimlar malakasi, ma'lumoti, ish tajribasi va mansabi bo'yicha majburiyatlari haqidagi hujjatlarning bo'lishini ta'minlash;

d) hamma xodimlar o'z majburiyatlarini aniq tushunishlarini, shuningdek zaruriyat tug'ilganda ularni o'qitishni va tayyorlanishlarini ta'minlash;

e) tadqiqot ishlarini amalda bo'lgan standart operatsion protseduralar asosida bajarilishiga; standart operatsion protseduralarni va ularga kiritilgan o'zgartirishlarni tasdiqlashga javobgar bo'lish;

f) yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplari asosida sifatni ta'minlash dasturini tashkil etish va amalga oshirishga javobgar bo'lish;

g) tadqiqot boshlanishidan avval tadqiqot ishlariga rahbar sifatida zarur ma'lumotga, malakaga va ish tajribasiga ega bo'lgan rahbarini tayinlash. Tadqiqot rahbarini o'zgartirish o'rnatilgan tartibda amalga oshirilishi va hujjatlashtirilishi zarur;

h) tadqiqotlar bir nechta maydonchalarda amalga oshirilayotganda, zarur bo'lgan holatlarda, kerakli ma'lumotga, malakaga va ish tajribasiga ega bo'lgan ishchilar qatoridan javobgar tadqiqotchini tayinlash. Javobgar tadqiqotchini o'zgartirish o'rnatilgan tartibda amalga oshirilishi va hujjatlashtirilishi zarur;

i) tadqiqot rejasini tadqiqot rahbari tomonidan rasmiy tasdiqlanishini kafolatlash;

j) tadqiqot rahbari, sifatni ta'minlash xizmati xodimlariga tasdiqlangan tadqiqot rejasini taqdim etilishini kafolatlash;

k) barcha standart operatsion protseduralarning tarixiy fayllari bazasini to'ldirilib turishini ta'minlash;

l) arxiv(lar)ni boshqarish bo'yicha javobgar shaxsni tayinlash;

m) asosiy reja-chizmaning bajarilishini ta'minlash;

n) sinov markazidagi resurslarni, ular ishlatiladigan tadqiqotlardagi talablar doirasida bo'lishini kafolatlash;

o) bir nechta sinov maydonchalarida tadqiqotlarni olib borishda tadqiqot rahbari, tadqiqotga javobgar shaxs, sifatni ta'minlash xizmati xodimlari va tadqiqotni bajaruvchi mutaxassislar o'rtasida doimiy aloqani ta'minlash;

r) sinaluvchi va standart ob'ektlarni tegishli ravishda ta'riflanganligini kafolatlash;

q) kompyuterlashtirilgan tizimlarni tadqiqot vazifalarini bajarilishiga mutonosibligini, hamda yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplari asosida validatsiyalanishini, boshqarilishini va ta'minlanishini tasdiqlab turuvchi protseduralarni o'rnatish.

Tadqiqot rahbarining majburiyatlari

Sinov rahbari tadqiqotlar bajarilishi bo'yicha umumiy rahbarlikni amalga oshiradi, hamda olingan natijalar bo'yicha yakuniy hisobotni tayyorlashga mas'ul hisoblanadi. Uning majburiyatlariga quyidagi funksiyalar kiradi:

a) tadqiqot rejasini va undagi o'zgartirishlarni sana qo'yilgan imzo bilan tasdiqlash;

b) sifatni ta'minlash bo'yicha xodimlarni tadqiqot rejasi nusxasi va unga kiritilgan qo'shimcha(o'zgartirish)lar bilan o'z vaqtida ta'minlanishi va butun tadqiqot mobaynida xodimlar bilan doimiy muloqotda bo'lishini kafolatlash;

c) shu tadqiqotni bajaruvchi mutaxassislar tadqiqot rejasi va unga tegishli qo'shimchalar bilan ta'minlanganligini kafolatlash;

d) tadqiqot rejasi va bir nechta sinov maydonchalarida bajarilgan tadqiqot natijalari buyicha yakuniy hisobot, ushbu tadqiqotlarda ishtirok etgan har bir javobgar tadqiqotchi(lar)ning, sinov markazlari va sinov maydonchalarining o'rnini belgilashini kafolatlash;

e) tadqiqot rejasiga asosan ishlarni bajarishda, tadqiqotning sifati va butunligiga ta'sir etuvchi barcha tadqiqot rejasidan chetlanishlarni baxolash va hujjatlashtirish olib borilishini va kerak bo'lganda to'g'rilovchi harakatlar qabul qilinishini, shu bilan birga standart operatsion protseduralardan chetlanishlar mumkinligini tan olish(yoki tan olmaslik)ni kafolatlash;

f) barcha birlamchi ma'lumotlarni qayd etilishini to'la xajmda amalga oshirilishini kafolatlash;

g) tadqiqotlarda ishlatiladigan kompyuterlashtirilgan tizimlarni validatsiyalanganligini kafolatlash;

h) olingan ma'lumotlarni haqqoniyligi va tadqiqotlar yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplariga asosan bajarilganligi xaqida javobgarlikni olgan xolda yakuniy hisobotni sana va imzo qo'yish orqali tasdiqlash;

i) tadqiqotlar yakunlangandan so'ng tadqiqot rejasi, yakuniy hisobot, birlamchi ma'lumotlar va qo'shimcha materiallarni arxivga toshirilishini kafolatlash.

Tadqiqotni bajaruvchi xodimlar tadqiqot rejasiga va tegishli standart operatsion protseduralarga ega bo'lishi kerak. Ushbu hujjatlarda keltirilgan yo'riqnomalarni bajarish uning majburiyatidir. Ushbu ko'rsatmalardan har qanday chetlanishlar kayd etilishi lozim; bunday chetlanishlar xaqida to'g'ridan-to'g'ri tadqiqot rahbari yoki javobgar tadqiqotchi xabardor qilinishi lozim.

15.3. Sifatni ta'minlash dasturi

Sinov markazi, unda o'tkazilayotgan tadqiqotlar yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplariga monand bo'lishi uchun, hujjatlashtirilgan sifatni ta'minlash dasturiga ega bo'lishi kerak.

Sifatni ta'minlash dasturini bajarishga, sinov markazi rahbariyati tomonidan belgilangan, bevosita unga hisobot beruvchi va tadqiqotlar uslublari bilan tanish bo'lgan vakolatli shaxslar javob beradi. Sifatni ta'minlashga javobgar shaxslar, tadqiqotlar o'tqazish uchun jalb etilmaydilar.

Sifatni ta'minlash bo'yicha xodimlar quyidagi majburiyatlarga egadirlar:

a) sinov markazida qo'llaniladigan barcha tasdiqlangan tadqiqot rejalarini, standart operatsion protseduralar namunalari va shu vaqt mobaynida qo'llanilayotgan asosiy reja-tizim nusxasiga ega bo'lishi;

b) tadqiqot rejasi yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplariga rioya qilinishi xaqidagi ma'lumotga egaligini tekshirishi lozim. Bu tekshirish hujjatlashtirilgan bo'lishi;

c) tadqiqotga jalb qilingan xodimlar barcha o'tkazilayotgan tadqiqotlarni yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplariga asosan olib borayotgani, tadqiqot rejalariga va SOP ga ega ekanligi ustidan tizimli nazoratni amalga oshirishi kerak.

Standart operatsion protseduralarga asosan sifatni ta'minlash dasturida keltirilgan uch turdagi inspeksion nazorat ko'zda tutilgan:

- aloxida tadqiqotlar nazorati,
- sinov maydonchalarining nazorati,
- ayrim bosqichlarning nazorati.

Bunday inspeksion nazoratlarning protokol (hisobot)larini yuq qilish mumkin emas;

a) yakuniy hisobotlarni tekshirish; uslublar, jarayonlar, kuzatuvlar va olingan natijalar aniq va to'liq bayon etilganligini va birlamchi tadqiqot natijalarini to'liq aks ettirishini tasdiqlashi;

b) sinov markazi rahbariyatiga, tadqiqot raxbariga va ayrim hollarda boshqa rahbar xodimlarga o'z vaqtida inspeksion tekshiruvlar natijalarini yozma holda taqdim etish;

c) sinov markazi rahbariyatiga, tadqiqot rahbariga va javobgar tadqiqotchiga inspeksion tekshiruv natijalari bo'yicha tayyorlangan yakuniy hisobotga, inspeksion nazorat turi haqida tayyorlangan va imzolangan xulosa, u o'tkazilgan sana, tekshiriluvchi tadqiqot bosqich(lar)i va inspeksiya natijalari taqdim etilgan sana kiritilishi kerak. Shu bilan birga bu xulosa, birlamchi tadqiqot natijalari yakuniy hisobotda to'g'ri ifoda etilganligi xaqida ma'lumotni aks ettirishi shart.

Tadqiqot o'tqazish uchun mo'ljallangan xonalar o'lchami, tuzilishi va joylashishi tadqiqot maqsadlariga javob berishi lozim. Xonalarning joylashishi tadqiqot o'tqazish jarayoniga minimal ta'sir etishi shart.

Xonalar shunday rejalashtirilgan bo'lishi kerakki, turli ko'rinish(tip)dagi tadqiqotlar bir-biridan maksimal ajratilgan holda o'tkazilishi shart.

Sinov markazi qoshida resurslar va asbob-uskunalar uchun xonalar, shuningdek saqlash, sinaluvchi va standart (kontrol) ob'ektlarni qabul qilish va saqlash, sinaluvchi ob'ektlarni tashuvchi(erituvchi)lar bilan aralashtirish vaqtida ifloslanishlarni oldini olish uchun, sinov markazida alohida xonalar yoki zonalar bo'lishi lozim.

Tadqiqot rejalarini, birlamchi natijalar, yakuniy hisobotlar va namunalarni havfsiz saqlash va izlashga imkon beruvchi arxivlar uchun xonalar ko'zda tutilgan bo'ladi va bunday xonalarda arxiv

materiallarini uzoq muddat saqlash uchun sharoitlar yaratiladi. chiqindilarni qayta ishlash va yo'q qilish shunday amalga oshirilishi kerakki, bu ish tadqiqotlarni o'tqazishga havf solmasligi va ular natijalarini noto'g'ri talqin etmasligi uchun chiqindilarni yig'ish, saqlash va chiqarib tashlash, dezaktivatsiya qilish va keyingi tashish sharoitlari yaratiladi.

Ximikatlar, reaktivlar va eritmalar nomi, konsentratsiyasi, saqlash muddati sanasi va saqlash yo'riqnomasi ko'rsatilgan yorliqqa ega bo'lishi kerak. Turg'unligi, ishlab chiqarish vaqti, ishlab chiqarilgan joyi haqidagi ma'lumot bo'lishi kerak. Saqlash muddatini uzaytirilishi hujjatlashtirilgan tekshiruv yoki taxlil asosida amalga oshiriladi.

Fizik va kimyoviy ko'rsatkichlarni olish uchun ishlatiladigan asbob-uskunalarining texnik karakteristikalarini va joylanishi tadqiqot maqsadlarini qondirishi kerak.

16.1. Sinaluvchi va standart ob'ektlarni qabul qilish, ishlov berish, namunalarni tanlab olish va saqlash

Tadqiqotlarni o'tkazishda sinaluvchi va standart ob'ektlari karakteristikalarini, olingan sanasi, saqlash muddati, boshlang'ich miqdori va sarflangan miqdori hisobi ma'lumotlari ko'rsatilgan, qayd qilish yozuvlari olib boriladi. Sinaluvchi va standart ob'ektlarga ishlov berish, namuna olish va saqlash sharoitlari shunday tashkil etilgan bo'lishi kerakki, ularni bir xilligi, barqarorligi saqlanib, bu ob'ektlarning ifloslanishini va aralashib ketishining oldi olinishi lozim. Mazkur ob'ektlarni saqlash uchun mo'ljallangan konteynerlarda identifikatsion ma'lumot, saqlash muddati va uni saqlash yo'riqnomasi ko'rsatilgan bo'lishi kerak.

Har bir sinaluvchi va standart ob'ekt o'rnatilgan tartibda identifikatsiyaga va umumiy qabul qilingan xalqaro nomga ega bo'lishi (misol uchun, kodga ega bo'lmog'i kerak, CAS-nomeri (Amerika kimyo jamiyatining kimyoviy adabiyotlar bo'yicha axborot xizmatining kayd etish raqami), nomi, biologik parametrlari, IUPAC (Xalqaro nazariy va amaliy kimyo birlashmasi nomenklaturasi bo'yicha nomi), shuningdek ularning partiya (seriya) raqami, tozalik darajasi, tarkibi, konsentratsiyasi va boshqa zarur ko'rsatkichlari haqida ma'lumotlar bo'lishi shart.

Agar sinaluvchi ob'ektlar to'g'ridan to'g'ri xomiydan olinsa, unda sinov markazi va xomiy ularni identifikatsiya qilish mexanizmini ishlab chiqishi, ularning barqarorligini, tajribani olib borish davrida saqlash jarayonida, tekshirib turish zarur.¹⁷

Agar sinaluvchi ob'ekt ma'lum bir sharoitda ishlatish uchun mo'ljallangan bo'lsa, uni bir xilligi, konsentratsiyasi va turg'unligi shu sharoitda aniqlanishi kerak. Dala sharoitida o'tqaziladigan tajribalarda bu xususiyatlar alohida laboratoriya tajribalari vaqtida aniqlanadi.

Har bir tadqiqot uchun, qisqa muddatli tekshiruvlardan tashqari, tekshiriluvchi ob'ektlarning har bir partiya (seriya) sidan taxlil uchun namuna saqlab ko'yish shart.

16.2. Standart operatsion jarayonlar

Tadqiqot jarayonlarida olingan natijalarni to'liqliligini va sifatini kafolatlash uchun, sinov markazi yozma ravishda rasmiylashtirilgan va raxbariyat tomonidan tasdiqlangan standart operatsion protseduralar (SOP) ishlab chiqiladi va ular sinov markazining har bir bo'limi va/yoki maydonchasi, ularning faoliyatiga tegishli hisoblanadi. SOP larga qo'shimcha ravishda boshqa metodik qo'llanmalar, axborotnomalar va maxsus maqolalardan foydalanish mumkin.

Tadqiqot davrida SOPdan chetlanish qayd qilinishi va tadqiqot rahbari va javobgar tadqiqotchi(lar) tomonidan tan olinishi (imzolanishi) shart. SOP lar quyidagi faoliyat ko'rinishlari uchun qo'llaniladi:

- sinaluvchi va standart ob'ektlar (kelib tushishi, identifikatsiyasi, yorliqlash, qayta ishlash, namuna olish, saqlash);
- asbob-uskunalar (-ishlatilishi, xizmat ko'rsatilishi, parvarishlash, kalibrovka qilish; validatsiya, ishlash tartibi va xizmat ko'rsatish, havfsizligi, uzgartirishlar nazorati, zaxira nusxalarni tashkil etish);
- moddalar, reagentlar va eritmalar (tayyorlanishi va yorliqlanishi).

1. ¹⁷ WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. WHO Technical Report Series № 937. Geneva, World Health Organization

Yozuvlarni saqlash, hisobot, axborotlarni olish va saqlash. Tadqiqotlarni kodlash, ma'lumotlarni yig'ish, hisobotlarni tayyorlash, indeksatsiya qilish tizimlari, natijalarga ishlov berish, shu jumladan kompyuterlash tizimlari yordamida.

Sifatni ta'minlash bo'yicha protseduralar sifatni ta'minlash xizmati xodimlarining ishi rejalashtirish, tekshiruvlar chizmasini tuzish, tekshiruvlarni o'tkazish, hujjatlashtirish va tekshiruvlar haqidagi hisobotlarni tuzishdan iborat.

Tadqiqot rejasi, tadqiqotni o'tkazish va olingan natijalari. Tadqiqot rejasi tadqiqot o'tqazilishidan oldin yozma holda ishlab chiqilgan, yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplariga binoan tadqiqot rahbari tomonidan sanasi ko'rsatilgan ravishda imzolangan va sifatni ta'minlash xizmati hodimlari tomonidan izlashtirilgan bo'ladi.

Tadqiqot rejasidan chetlanishlar yozma ravishda ko'rsatilishi, tushuntirilishi, qabul qilinishi va o'z vaqtida javobgar tadqiqotchi yoki tadqiqot rahbari tomonidan sanasi ko'rsatilgan holda imzolanishi kerak. Tadqiqot rejasidan chetlanishlar tadqiqotning birlamchi natijalari bilan saqlanishi kerak.

Tadqiqot rejasi quyidagi ma'lumotlarni o'z ichiga oladi, lekin ular bilan chegaralanib kolmaydi:

1. Tadqiqot, sinaluvchi va standart ob'ektlar haqida ma'lumot:

a) tadqiqotning to'liq nomi;

b) tadqiqotning ma'nosi va maqsadi;

c) (IUPAC) Xalqaro nazariy va amaliy kimyo birlashmasi nomenklaturasi, ((CAS) Amerika kimyo jamiyatini axborot xizmatining kayd etish raqami bo'yicha kodi yoki nomi orqali tekshiriluvchi ob'ektni tasvirlash, biologik parametrlari va shu kabilar.

d) ishlatiladigan standart (nazorat) ob'ekti.

2 Sinov markazi va xomiy haqida ma'lumot:

a) manzili ko'rsatilgan holda xomiy haqidagi ma'lumot;

b) tadqiqot o'tkazilishi ko'zda tutilgan barcha sinov markazlari va maydonchalarining nomi va manzili;

c) tadqiqot rahbarining ismi, sharifi va manzili;

d) javobgar tadqiqotchining ismi, sharifi, manzili va unga tadqiqot rahbari tomonidan bajarish uchun yuklatilgan tadqiqot bosqichlari.

3 Sanalar:

a) tadqiqot rahbari tomonidan tasdiqlangan tadqiqot rejasi sanasi. Tadqiqot rejasining sinov markazi rahbariyati va xomiy tomonidan tasdiqlangan sanasi;

b) tajribaning taxminiy boshlanish va tugallanish sanalari.

4 Sinov uslublari

Iqtisodiy hamqorlik va rivojlanish tashkiloti (OECD) tomonidan ishlab chiqilgan qo'llanmaning bo'limlaridan ko'chirmalar, boshqa qo'llanmalar va uslublar.

5 Boshqa muammolar:

6 Yozuvlar: saqlanishi kerak bo'lgan hamma yozuvlar va hujjatlarning ro'yxati.

Har bir tadqiqotga unikal identifikatsion raqam (kod) berilishi va ushbu tadqiqotga taaluqli barcha ob'ektlarga ham identifikatsion raqam (kod) berilishi shart. Tadqiqotlarda qo'llaniladigan barcha namunalar, kelib chiqishlarini tasdiqlash uchun identifikatsiya qilingan bo'lishi shart. Bunday identifikatsiya qilingan namunalarni va tadqiqotlarni kuzatilib turilishini amalga oshirishga imkon yaratadi.

Tadqiqotlar tadqiqot rejasi asosida amalga oshiriladi, olingan barcha natijalar o'z vaqtida, tez, aniq va ravon yozib borilishi, shu yozuvlarni yozgan xodim tomonidan sanasi ko'rsatilgan holda imzolanadi va kompyuterga to'g'ridan-to'g'ri kiritiladi (sana qo'yiladigan (elektron) imzo bo'lishi lozim).

Har bir tadqiqotdan so'ng yakuniy hisobot tayyorlanadi va tadqiqotlarda ishtiroq etgan javobgar tadqiqotchilar hamda ilmiy xodimlar hisobotlarini imzo va sana bilan tasdiqlaydilar.

Yakuniy hisobot quyidagi ma'lumotlarni o'z ichiga oladi, lekin ular bilan chegaralanmasligi kerak:

1 Tadqiqot, sinaluvchi va standart ob'ektlar bo'yicha identifikatsion ma'lumotlar:

a) kengaytirilgan nomlanishi;

b) tekshiriluvchi ob'ektga tegishli identifikatsion ma'lumotlar - kod yoki nomlanishi (Nazariy va amaliy kimyo bo'yicha Halqaro tashkilot nomenklaturasiga ko'ra (IUPAC), Amerika kimyo jamiyatining kimyoviy adabiyotlar bo'yicha axborot xizmatini ro'yhati raqami bo'yicha (CAS), biologik karakteristikalar va boshqalar);

c) standart ob'ektning nomlanishi;

d) sinaluvchi ob'ektning tozaligi, turg'unligi va bir xilligini o'z ichiga olgan karakteristikasi.

2 Homiy va sinov markazi xaqida ma'lumot:

a) homiyning nomi va manzili;

b) tadqiqotda ishtirok etuvchi sinov markazlari va maydonchalarining nomi, manzili;

c) tadqiqot rahbarining familiyasi, ismi, otasining ismi va manzili;

d) javobgar tadqiqotchi(lar)ning familiyasi, ismi, otasining ismi va manzili, hamda unga bajarish uchun topshirilgan tadqiqot bosqichlari;

f) yakuniy hisobotga hisobotlari kiritilgan ilmiy xodimlarning familiyasi, ismi, otasini ismi va manzili.

3. Tajribaning boshlanish va yakunlanish sanalari.

4 Sifatni ta'minlash bo'yicha inspektorlarning hisoboti o'tkazilgan tekshiruvlar turlari va sanalari to'g'risida, tekshiruvdan o'tgan tadqiqot bosqichlari, tadqiqot rahbari va javobgar tadqiqotchi(lar)ga taqdim etilgan sanasi ko'rsatilgan tekshiruv natijalarini o'z ichiga oladi.

5. Tadqiqot materiallari va uslublari:

a) tadqiqotlarda ishlatiladigan materiallar va uslublarning tasnifi;

b) tadqiqotda ishlatilgan iqtisodiy hamkorlik va rivojlanish tashkilotining (OECD) uslubiy qo'llanmasidan yoki boshqa rasmiy qo'llanmalar va uslubiy hujjatlardan olingan axborot ma'lumotlar.

6. Natijalar:

a) natijalarning qisqacha mazmuni;

b) tadqiqot rejasini bajarishda olingan barcha ma'lumot va natijalar;

c) olingan ma'lumotlarni hisob-kitobi va statistik ishlovini o'z ichiga olgan natijalarni taqdimoti;

d) natijalarni baholash va muhokamasi, ma'lumotlar, xulosalar.

7. Saqlash

Tadqiqot rejasi, sinaluvchi va standart ob'ektlarning namunalari, birlamchi ma'lumotlar va yakuniy hisobotlarni yaxshi sharoitlarda saqlanishini ta'minlovchi joy belgilanadi.

16.3. Hujjatlar va materiallarni saqlash

Arxivda, belgilangan muddat mobaynida katalogga kiritilgan holda quyidagi hujjatlar va materiallar saqlanadi:

a) tadqiqot rejasi, birlamchi ma'lumotlar, sinaluvchi yoki standart ob'ektlarning namunalari, har bir tadqiqotning yakuniy hisobotlari;

b) sifatni ta'minlash dasturi bo'yicha bajarilgan tekshiruvlar materiallari, hamda asosiy reja-chizma;

c) xodimlarni ma'lumoti, tayyorgarligi, malakasi va ish tajribasi haqidagi ma'lumotlar;

d) asbob-uskunalarni xizmati va kalibrovkasi bo'yicha yozma hujjatlar va hisobotlar;

e) kompyuterlashtirilgan tizimlarni validatsiyasi bo'yicha hujjatlar;

f) barcha standart operatsion protseduralarning tarixiy fayllari;

g) tashqi muhit va tadqiqot o'tqaziladigan joylar parametrlarini monitoringi to'g'risidagi yozma hujjatlar. Agar materiallarni saqlash muddati belgilanmagan bo'lsa, u holda tadqiqot materiallarini haqiqiy (doimiy) saqlanish joyi belgilangan va ro'yhatga olingan bo'ladi. Sinaluvchi va standart ob'ektlarni belgilangan saqlash muddatigacha yo'q qilish sabablari tushintirilgan (izohlangan) bo'lishi lozim. Tekshiriluvchi va standart ob'ektlar, sifati ularni ishlatish mumkin bo'lgunga qadar saqlanadi (ob'ektlarni saqlash buyicha yo'riqnomaga asoslangan holda).

Arxivdan foydalanish faqatgina sinov markazi rahbariyatini ruxsati bilan amalga oshiriladi. Agar arxiv joylashgan sinov markazi yoki tashkilot faoliyatini to'xtatsa yoki bankrot deb e'lon qilinsa va huquqiy davomchisi bo'lmasa, u holda arxiv materiallari tadqiqot(lar) homiy(lar)ini arxivga topshiriladi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Sinov markazlarini tashkil etish
2. Sinov markazining tashkiliy tuzilishi va xodimlari
3. Sifatni ta'minlash dasturi
4. Tadqiqot o'tqazish uchun mo'ljallangan xonalar
5. Sinaluvchi va standart ob'ektlarni qabul qilish, ishlov berish, namunalarni tanlab olish va saqlash
6. Standart operatsion protseduralar
7. Tadqiqot rejasi, tadqiqotni o'tkazish va olingan natijalari
8. Yozma materiallar (hujjatlar) va materiallarni saqlash

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

17-MAVZU: STANDART OPERATSION JARAYONLAR (SOJ) NING DORI VOSITALARINI SIFATINI TA'MINLASHDAGI AHAMIYATI

7- MAVZU: STANDART OPERATSION JARAYONLA (SOJ) RNING DORI VOSITALARINI STANDARTLASHDAGI AHAMIYATI. STANDART OPERATSION TIZIMLARINING SIFAT KURSATKICHLARINI ANIQLASHDA QO'LLANILISHI.

Ma'ruza rejasi:

1. Standart operatsion jarayonlar xaqida umumiy tushunchalar
2. Standart operatsion jarayonlar xarakteristikasi
3. Standart operatsion jarayonlar klassifikatsiyasi
4. Standart operatsion jarayonlar ishlab chikishga umumiy talablar
5. Xujjatlar tayyorlanishining asosiy talablari

Standart operatsion jarayonlar haqida umumiy tushunchalar (SOP)

1 – Har-xil darajadagi standartlar kriteriylar va indikatorlarni belgilaydi

2 – nimani tugri bajarish kerak – degan savolga javob beradi

3 – qanday tugri bajarish kerak, qachon, kaerda va kim – degan savolga javob yo’q.

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar) – ishchi jaraenlarni bajarilishini xujjat sifatida rasmiylashtirilgan yuriknomalari yoki tibbiy yordam standartlari talablarini ijrosi xarakatlarini bajarilishini formalashtirilgan algoritmlari.

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar) mavjudligi ISO/MEK 9000 elementi kurnishida, Demingning sifatni boshqarish industrial tizimining majburiy talabi xisoblanadi

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar) kullanilishidan erishiladigan manfaatlar :

1 – malaka(kompetensiya), sifatni ta’minlash va xarakatlarning mantikiy ketma-ketligi buyicha vazifalarni anik taksimlanishi.

2 - standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ning mavjudligi yangi xodimlarni ukitishda foydali, mutanosiblikni(sootvetstvie) tekshirishda ma’lumotnoma sifatida xizmat kiladi, raxbariyatni yukligi vaktida xodimlarni anik ishlashiga imkoniyat yaratadi.

3 - standart operatsion jarayonlar(SOPlar) – bu korxonada kullaniladigan jarayonlar yozilgan va uning siyosati aks etgan xujjat.

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)da 3 savolga javob bulishi shart :

1 - kim? – amalga oshirishda katnashadi, uning talablarini bajaradi va nima? – uni amalga oshirish uchun kanday resurslar zarur;

2 - kaerda? - standart operatsion jarayonlar(SOPlar) talablarini firmaning kaysi bulimida bajarilishi shart;

3 - kachon? - standart operatsion jarayonlar(SOPlar) talablari kanday vakt oraligida bajarilishi lozim, kanday ketma-ketlikda va kanday sharoitda.

RF SSV 19.06.2003 y.dan №267 sonli «Laboratoriya amaliyoti koidalarini tasdiklash tugrisida» deb ataluvchi, standart operatsion jarayonlar(SOPlar) ta’rifi va kullanish metodologiyasi keltirilgan, tartiblashtiruvchi konun mavjud. Standart operatsion jarayonlar(SOPlar) ISO halqaro standartlari buyicha sifat tizimi joriy etilgan korxonalarda xam kullaniladi

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar) kiska, anik, konkret bulishi kerak, yoki jadval, yoki matn kismi minimal xajmda bulgan chizma yoki algoritm kurinishida bulishi shart.

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar) barcha ishlab chiqarish jaraenlari uchun ishlab chikiladi :

-kelib tushish

-identifikatsiyalash

-tamgalash

-ishlov berish

-namunalarni tanlash

-urganilaetgan va standart moddalarni ishlatish va saklash

-atrof muxit nazorati uchun ulchagich asbob uskunalariga xizmat kursatish va kalibrlash

-reaktivlar, ozuka muxitlari va xayvonlar ozukalarini tayyorlash

-yozuvlarni, xisobotlarni olib borish va ularni saklash

-test-sistemalar saklanuvchi xonalarni xizmat kilish

-test-sistemalarni kabul qilish, tashish, joylashtirish, ta'riflash, identifikatlash va saklash.

Sifat 3 kurinishda tavsiflanadi :

1 – tarkib sifati (resurslarning tashkiliy-texnik sifati: inshoot, kurilma, uskuna, materiallar, xodimlar);

2 – protsess sifati (texnologiya, profilaktika, diagnostika, davolash);

3 – natija sifati (kabul kilingan klinik kursatkichlarni muvaffaqiyati va ularni iktisodiy kursatkichlarga nisbati).

Xar-bir standart operatsion jarayonlar(SOPlar) ega bulishi kerak :

- ishlab chikilishidan maksad
- uni amalga oshirish uchun zarur resurslar va texnologiyalar
- Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ni tadbik etilishidan kutilgan natijalar(oralik va sunggi)
- Standart operatsion jarayonlar(SOPlar) talablariga rioya kilishni baxolash mezonlari.

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ni klassifikatsiyalashni 3 extimolli yondoshuvi mavjud :

1 – resurslarga, texnologiyalarga yoki natijalarga nisbatan;

2 – tibbiyot tashkilotlarining tarkibiy elementlariga nisbatan (masalan, aloxida bulinmalar ichidagi ishchi jarayonlarni belgilovchi standart operatsion jarayonlar(SOPlar); bulinmalararo munosabatlar yoki butun tashkilot uchun umumiy);

3 – tashkilotni tashki muxitning xar-xil elementlari bilan munosabatlariga nisbatan (patsientlar, tibbiy sugurta tashkilotlari, soglikni saklash boshqaruv organlari, boshqa tibbiy muassasalar va x.k. lar bilan munosabatlarni belgilovchi standart operatsion jarayonlar(SOPlar)).

Dori ta'minotida standart operatsion jarayonlar(SOPlar) klassifitsirlanadi:

- dori vositalarini sotib olish buyicha;
- dori vositalarini bulinmalararo taksimlanishi buyicha;
- retseptlar yozilishi buyicha;
- dori vositalarini tayinlash buyicha;
- formulalar ruyxatlar va ma'lumotnomalar ishlab chikish buyicha;
- dori vositalarini saklash buyicha;
- dori vositalarini bulinmaga berilishi yoki bulinma xamshirasi tamonidan tarkatilishi buyicha.

Xodimlar resurslariga tegishli standart operatsion jarayonlar(SOPlar) kuyidagicha bulishi mumkin :

- kichik, urta tibbiy xodimlar, vrachlar, bulim mudirlarini ishga kabul qilish;
- kichik, urta tibbiy xodimlar, vrachlar, bulim mudirlari uchun xizmat vazifalari;
- malakasini oshirishga, maxsus ukishga yullash.

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ni ma'lum korxonalar standartlaridan(STP), maxsulot sifatini kompleks boshqaruv tizimidan (KS UKP SSSR) va texnologik yuriknomalardan 2ta prinsiplial farki mavjud :

1 - Standart operatsion jarayonlar(SOPlar) farmatsevtik korxonalarining uzi tamonidan tuziladi va xech kim bilan kelishilmaydi, chunki ular tarkibiga uz nou-xausi kiritilgan bulishi mumkin.

2 – Davlat sunggi natijaga talablarni belgilaydi – ya’ni preparatning klinikadagi samaradorligi va xavfsizligiga, bunday natijaga erishishning yullari esa korxonalarining rakobatli tenglashishi muammosidadir. Bunday tenglashishga standart operatsion jarayonlar(SOPlar) yordamida xam erishiladi.

Dori vositalarini iste’molchilarga yarokliligini kafolatini ta’minlashning asosiy kritik parametrlari

- YAxshi sifat
- YAxshi miqdor
- YAxshi narx-navo

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar), yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti (GMP) joriy etilishi lozim bulgan barcha joylarda ta’minlanishini kafolatlovchi ish kuroli bulib xizmat kiladi.

Xar-bir standart operatsion jarayon (SOP) tarkibiga kirishi shart bulgan ma’lumot :

- Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ning kaysi maksadga belgilanganligi.
- Jarayonlarni xakikatdan kullanilishi.
- SHu faoliyatni bajarilishiga javobgar shaxslar.
- Nazorat va boshqaruvga javobgar shaxslar.
- Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ning ishlatilishi va yangilanishi davriyligi.

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ning ishlatilishiga asoslar–

Turli farmatsevtik maxsulotlarni kafolatlangan xavfsizligi va samaradorligi!

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ning tadbik etilishi buyicha majburiyatlar

Butunjaxon soglikni saklash tashkiloti (VOZ) chiqargan tegishli ishchi vaziyat talablariga kura, korxonani GMPning amaldagi standartlari buyicha standartlashtirishga ruxsat olingunga kadar, barcha farmatsevtik uskunarlar va texnologik jarayonlar uchun standart operatsion jarayonlar (SOPlar) majburiy tadbik etilishi shart.

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ni ishlab chikishga umumiy talablar

- instruksiya va jarayonlar tushunarli tilda yozilgan bulishi kerak
- protokollar shunday rasmiylashtirilgan bulishi kerak-ki, ishlab chiqarish jarayonida barcha kuzda tutilgan jarayonlar va ishlab chiqarish instruksiyalari boskichlari va operatsiyalari xakikatda bajarilganligi tasdiklangan, maxsulotning mikdori va sifati esa kuzlanganiga mos kelgan.

Vakolatlangan shaxslar katoriga kuyidagilar kirishi mumkin :

- SHu bulinma raxbariyati tamonidan vakolatga ega, GMP standartlarini yaxshi biluvchi, uz soxasining mutaxassisi
- Ishlab chiqarish boshligi
- Sifat nazorati xizmati boshligi (SKK)
- Sifatni ta’minlash xizmati boshligi (SOK)

-Zavod raxbaryati tamonidan tayinlangan, GMPni tadbik etish buyicha mas'ul menedjer (texnik direktor bulishi mumkin).

Xujjatlarni tayyorlashning asosiy talablari

- 1.YUkori raxbariyat tamonidan buning uchun zarur vakolat olinmagunga kadar xujjatlarga uzgartirishlar, tugrilashlar yoki qo'shimchalar kiritilishi mumkin emas.
- 2.Xujjatlarda kuyidagilar aks ettirilishi lozim: xujjat nomi, kod №, kayd etish №, chiqarilgan sana va tadbik etilgan sana, ushbu xujjat nima maksadda yaratilgani haqida anik tushuntirishlar.
- 3.Xujjatlar urnatilgan tartibda rasmiylashtirilishi va oson nazoratda turishi lozim. Kritik jarayonlar, xodimlar e'tiborini jalb etish maksadida, chizmalar kurinishida ajratilishi shart.
- 4.Kupaytirilgan xujjatlar toza bulishi, matn anik-ravon bulishi kerak.
- 5.Xujjatlar doimiy ravishda tekshirib turilishi va yangilanishi kerak.
- 6.Xujjatning oldingi nusxasini e'tiborsizlik natijasida ishlatilishini oldini olish maksadida, xujjatni saklashni amal kilish vakti tugagandan sung yuk kilinishi, javobgar shaxslar ishtirokida olib boriladi.
- 7.Xujjatlarga kiritilgan xar kandy uzgartirishlar, yukorida nomlari keltirilgan ruyxatda kursatilgan barcha vakolatli shaxslar tamonidan sana kuyilib imzolanishi shart.
- 8.Xujjatning bitta xakikiy nusxasi (umumiy kursatmalar, standart operatsion jarayonlar (SOPlar) va spetsifikatsiyalar kabi), kulf ostida saklanishi shart. YAna bittadan nusxalar, shu xujjatlarga imzo kuygan ishchi guruxning xar bir a'zosiga beriladi. Bittadan nusxalar, shu xujjatlar bevosita taallukli bulgan bulimlarga tarkatilishi shart.
- 9.Xar-bir protokol identifikatlash uchun kod №ga ega bulishi va korxonaning tegishli ishlab chiqarish va texnologik bulinmalari uchun oson samarali bulishi kerak.
10. Asosiy xujjat va uning xosilasi uchun kayd etish № bir xil bulishi mumkin.

18-MAVZU: STANDART OPERATSION TIZIMLARNING SIFAT KURSATKICHLARINI ANIQLASHDA QO'LLANILISHI

Ma'ruza rejasi:

- 1.Standart operatsion jarayonlar xaqida umumiy tushunchalar
- 2.Standart operatsion jarayonlar xarakteristikasi
- 3.Standart operatsion jarayonlar klassifikatsiyasi
4. Standart operatsion jarayonlar ishlab chikishga umumiy talablar
5. Xujjatlar tayyorlanishining asosiy talablari

Standart operatsion jarayonlar haqida umumiy tushunchalar (SOP)

- 1 – Har-xil darajadagi standartlar kriteriyalar va indikatorlarni belgilaydi
- 2 – nimani tugri bajarish kerak – degan savolga javob beradi
- 3 – qanday tugri bajarish kerak, qachon, kaerda va kim – degan savolga javob yo'q.

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar) – ishchi jaraenlarni bajarilishini xujjat sifatida rasmiylashtirilgan yuriknomalari yoki tibbiy yordam standartlari talablarini ijrosi xarakterlarini bajarilishini formalashtirilgan algoritmlari.

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar) mavjudligi ISO/MEK 9000 elementi kurnishida, Demingning sifatni boshqarish industrial tizimining majburiy talabi xisoblanadi

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar) kullanilishidan erishiladigan manfaatlar :

1 – malaka(kompetensiya), sifatni ta'minlash va xarakterlarning mantiqiy ketma-ketligi buyicha vazifalarni anik taksimlanishi.

2 - standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ning mavjudligi yangi xodimlarni ukitishda foydali, mutanosiblikni(sootvetstvie) tekshirishda ma'lumotnoma sifatida xizmat kiladi, raxbariyatni yukligi vaktida xodimlarni anik ishlashiga imkoniyat yaratadi.

3 - standart operatsion jarayonlar(SOPlar) – bu korxonada kullaniladigan jarayonlar yozilgan va uning siyosati aks etgan xujjat.

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)da 3 savolga javob bulishi shart :

1 - kim? – amalga oshirishda katnashadi, uning talablarini bajaradi va nima? – uni amalga oshirish uchun kandy resurslar zarur;

2 - kaerda? - standart operatsion jarayonlar(SOPlar) talablarini firmaning kaysi bulimida bajarilishi shart;

3 - kachon? - standart operatsion jarayonlar(SOPlar) talablari kandy vakt oraligida bajarilishi lozim, kandy ketma-ketlikda va kandy sharoitda.

RF SSV 19.06.2003 y.dan №267 sonli «Laboratoriya amaliyoti koidalarini tasdiklash tugrisida» deb ataluvchi, standart operatsion jarayonlar(SOPlar) ta'rifi va kullanish metodologiyasi keltirilgan, tartiblashtiruvchi konun mavjud. Standart operatsion jarayonlar(SOPlar) ISO halqaro standartlari buyicha sifat tizimi joriy etilgan korxonalarda xam kullaniladi

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar) kiska, anik, konkret bulishi kerak, yoki jadval, yoki matn kismi minimal xajmda bulgan chizma yoki algoritm kurinishida bulishi shart.

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar) barcha ishlab chiqarish jaraenlari uchun ishlab chikiladi :

-kelib tushish

-identifikatsiyalash

-tamgalash

-ishlov berish

-namunalarni tanlash

-urganilaetgan va standart moddalarni ishlatish va saklash

-atrof muxit nazorati uchun ulchagich asbob uskunalariga xizmat kursatish va kalibrilash

-reaktivlar, ozuka muxitlari va xayvonlar ozukalarini tayyorlash

-yozuvlarni, xisobotlarni olib borish va ularni saklash

-test-sistemalar saklanuvchi xonalarni xizmat kilish

-test-sistemalarni kabul kilish, tashish, joylashtirish, ta'riflash, identifikatlash va saklash.

Sifat 3 kurinishda tavsiflanadi :

- 1 – tarkib sifati (resurslarning tashkiliy-texnik sifati: inshoot, kurilma, uskuna, materiallar, xodimlar);
- 2 – protsess sifati (texnologiya, profilaktika, diagnostika, davolash);
- 3 – natija sifati (kabul kilingan klinik kursatkichlarni muvaffaqiyati va ularni iktisodiy kursatkichlarga nisbati).

Xar-bir standart operatsion jarayonlar(SOPlar) ega bulishi kerak :

- ishlab chikilishidan maksad
- uni amalga oshirish uchun zarur resurslar va texnologiyalar
- Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ni tadbik etilishidan kutilgan natijalar(oralik va sunggi)
- Standart operatsion jarayonlar(SOPlar) talablariga rioya kilishni baxolash mezonlari.

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ni klassifikatsiyalashni 3 extimolli yondoshuvi mavjud :

- 1 – resurslarga, texnologiyalarga yoki natijalarga nisbatan;
- 2 – tibbiyot tashkilotlarining tarkibiy elementlariga nisbatan (masalan, aloxida bulinmalar ichidagi ishchi jarayonlarni belgilovchi standart operatsion jarayonlar(SOPlar); bulinmalararo munosabatlar yoki butun tashkilot uchun umumiy);
- 3 – tashkilotni tashki muxitning xar-xil elementlari bilan munosabatlariga nisbatan (patsientlar, tibbiy sugurta tashkilotlari, soglikni saklash boshqaruv organlari, boshqa tibbiy muassasalar va x.k. lar bilan munosabatlarni belgilovchi standart operatsion jarayonlar(SOPlar)).

Dori ta'minotida standart operatsion jarayonlar(SOPlar) klassifikatsiyalanadi:

- dori vositalarini sotib olish buyicha;
- dori vositalarini bulinmalararo taksimlanishi buyicha;
- retseptlar yozilishi buyicha;
- dori vositalarini tayinlash buyicha;
- formulalar ruyxatlar va ma'lumotnomalar ishlab chikish buyicha;
- dori vositalarini saklash buyicha;
- dori vositalarini bulinmaga berilishi yoki bulinma xamshirasi tamonidan tarkatilishi buyicha.

Xodimlar resurslariga tegishli standart operatsion jarayonlar(SOPlar) kuyidagicha bulishi mumkin :

- kichik, urta tibbiy xodimlar, vrachlar, bulim mudirlarini ishga kabul kilish;
- kichik, urta tibbiy xodimlar, vrachlar, bulim mudirlari uchun xizmat vazifalari;
- malakasini oshirishga, maxsus ukishga yullash.

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ni ma'lum korxonalar standartlaridan(STP), maxsulot sifatini kompleks boshqaruv tizimidan (KS UKP SSSR) va texnologik yuriknomalardan 2ta prinsipial farki mavjud :

- 1 - Standart operatsion jarayonlar(SOPlar) farmatsevtik korxonalarining uzi tamonidan tuziladi va xech kim bilan kelishilmaydi, chunki ular tarkibiga uz nou-xausi kiritilgan bulishi mumkin.

2 – Davlat sunggi natijaga talablarni belgilaydi – ya'ni preparatning klinikadagi samaradorligi va xavfsizligiga, bunday natijaga erishishning yullari esa korxonalarining rakobatli tenglashishi muammosidadir. Bunday tenglashishga standart operatsion jarayonlar(SOPlar) yordamida xam erishiladi.

Dori vositalarini iste'molchilarga yarokliligini kafolatini ta'minlashning asosiy kritik parametrlari

- YAxshi sifat
- YAxshi miqdor
- YAxshi narx-navo

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar), yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti (GMP) joriy etilishi lozim bulgan barcha joylarda ta'minlanishini kafolatlovchi ish kuroli bulib xizmat kiladi.

Xar-bir standart operatsion jarayon (SOP) tarkibiga kirishi shart bulgan ma'lumot :

- Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ning kaysi maksadga belgilanganligi.
- Jarayonlarni xakikatdan kullanilishi.
- SHu faoliyatni bajarilishiga javobgar shaxslar.
- Nazorat va boshqaruvga javobgar shaxslar.
- Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ning ishlatilishi va yangilanishi davriyligi.

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ning ishlatilishiga asoslar–

Turli farmatsevtik maxsulotlarni kafolatlangan xavfsizligi va samaradorligi!

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ning tadbik etilishi buyicha majburiyatlar

Butunjaxon soglikni saklash tashkiloti (VOZ) chiqargan tegishli ishchi vaziyat talablariga kura, korxonani GMPning amaldagi standartlari buyicha standartlashtirishga ruxsat olingunga kadar, barcha farmatsevtik uskunalar va texnologik jarayonlar uchun standart operatsion jarayonlar (SOPlar) majburiy tadbik etilishi shart.

Standart operatsion jarayonlar(SOPlar)ni ishlab chikishga umumiy talablar

- instruksiya va jarayonlar tushunarli tilda yozilgan bulishi kerak
- protokollar shunday rasmiylashtirilgan bulishi kerak-ki, ishlab chiqarish jarayonida barcha kuzda tutilgan jarayonlar va ishlab chiqarish instruksiyalari boskichlari va operatsiyalari xakikatda bajarilganligi tasdiklangan, maxsulotning mikdori va sifati esa kuzlanganiga mos kelgan.

Vakolatlangan shaxslar katoriga kuyidagilar kirishi mumkin :

- SHu bulinma raxbariyati tamonidan vakolatga ega, GMP standartlarini yaxshi biluvchi, uz soxasining mutaxassisi
- Ishlab chiqarish boshligi
- Sifat nazorati xizmati boshligi (SKK)
- Sifatni ta'minlash xizmati boshligi (SOK)
- Zavod raxbaryati tamonidan tayinlangan, GMPni tadbik etish buyicha mas'ul menedjer (texnik direktor bulishi mumkin).

Xujjatlarni tayyorlashning asosiy talablari

1. Yukori raxbariyat tamonidan buning uchun zarur vakolat olinmagunga kadar xujjatlarga uzgartirishlar, tugrilashlar yoki qo'shimchalar kiritilishi mumkin emas.
2. Xujjatlarda quyidagilar aks ettirilishi lozim: xujjat nomi, kod №, kayd etish №, chiqarilgan sana va tadbik etilgan sana, ushbu xujjat nima maksadda yaratilgani haqida anik tushuntirishlar.
3. Xujjatlar urnatilgan tartibda rasmiylashtirilishi va oson nazoratda turishi lozim. Kritik jarayonlar, xodimlar e'tiborini jalb etish maksadida, chizmalar kurinishida ajratilishi shart.
4. Kupaytirilgan xujjatlar toza bulishi, matn anik-ravon bulishi kerak.
5. Xujjatlar doimiy ravishda tekshirib turilishi va yangilanishi kerak.
6. Xujjatning oldingi nusxasini e'tiborsizlik natijasida ishlatilishini oldini olish maksadida, xujjatni saklashni amal kilish vakti tugagandan sung yuk kilinishi, javobgar shaxslar ishtirokida olib boriladi.
7. Xujjatlarga kiritilgan xar kandy uzgartirishlar, yukorida nomlari keltirilgan ruyxatda kursatilgan barcha vakolatli shaxslar tamonidan sana kuyilib imzolanishi shart.
8. Xujjatning bitta xakikiy nusxasi (umumiyy kursatmalar, standart operatsion jarayonlar (SOPlar) va spetsifikatsiyalar kabi), kulf ostida saklanishi shart. YAna bittadan nusxalar, shu xujjatlarga imzo kuygan ishchi guruxning xar bir a'zosiga beriladi. Bittadan nusxalar, shu xujjatlar bevosita taallukli bulgan bulimlarga tarkatilishi shart.
9. Xar-bir protokol identifikatlash uchun kod №ga ega bulishi va korxonaning tegishli ishlab chiqarish va texnologik bulinmalari uchun oson samarali bulishi kerak.
10. Asosiy xujjat va uning xosilasi uchun kayd etish № bir xil bulishi mumkin.

19-MAVZU: FARMATSEVTIKA KORXONALARNING NAZORAT TAHLIL LABORATORIYALARIDA SIFATNI BOSHQARISH TIZIMI

Reja:

1. Farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarida sifatni boshqarish
2. Sifatni nazorat qilish bo'limi faoliyatining tamoillari
3. Nazorat tahlil laboratoriyalarida (dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari) ori vositalari sifatini nazorat qilish

Tayanch iboralar: *Sifatni nazorat qilish bo'limi, Nazorat tahlil laboratoriyasi, dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari.*

19.1. Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida sifatni boshqarish

Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida sifatni boshqarish deganda mahsulotni belgilangan tartibda ishlab chiqarilishini ta'minlash va tayyor dori vositasini ishlab chiqarish hayotiy davrini nazorat etib borish tushiniladi va u quyidagi qismlardan iborat:

- sifatni ta'minlash
- yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti
- sifatni nazorat qilish.

Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida seriyalab (turkum) chiqarilayotgan dori vositalarining texnologiyasi va sifatini nazorat qilishda asosiy hujjat bu ishlab chiqarish reglamentidir. Mazkur reglament ishlab chiqaruvchi korxonalar bilan sohaning ilmiy-tadqiqot institutlari hamkorligida ishlab chiqiladi. Reglament tarkibida dori vositasining sifatiga qo'yilgan talablar keltiriladi va ular xuddi FM, VFM va KFM kabi huquqiy hujjat bo'lib hisoblanadi.

Belgilangan talablarni bajarilishi sifatni nazorat qilish bo‘limiga yuklatiladi. Sanoat reglamenti bosqichma-bosqich ishlab chiqiladi:

1. Laborator reglamenti (laboratoriya sharoitida ishlab chiqarish).
2. Tajriba – sanoat reglament va loyixa hujjatlari asosida (tajriba uchastkasida dori vositasini ishlab chiqarish va uning sifatini baholash).
3. Tajriba-sanoat reglamenti va texnik-iʼtisodiy ko‘rsatkichlari asosidagi loyiha hujjatlari bo‘yicha Yangi dori moddasi yoki dori shaklini ishlab chiqish (puskavoy reglament).
4. Sanoat reglamenti.

Sanoat reglamenti bir necha qismlardan iborat, jumladan texnik va analitik nazorat o‘tkazish qismi. Mazkur qismda sifatni nazorat etish tartibi aniq qilib belgilangan, ya’ni nazorat ob’ekti va vositalari, nazorat etilishi shart bo‘lgan o‘lchamlar, ularning me’yorlari, tozalash usullari va takrorlanishi.

Mazkur reglamentning “ishlab chiqarish nazorati” qismida nazoratning bosqichma-bosqich o‘tkazilish tartibi va ketma-ketligi bayon etiladi. Texnologik jarayonning tahlil uchun namuna olish nuqtalari va namunalarni tahlil qilish usullari, shuningdek tekshirilishi shart bo‘lgan o‘lchamlar ro‘yxati keltiriladi. Reglamentda yana xom ashyo, yarim tayyor, oraliq mahsulot, yordamchi vositalar va tayyor mahsulotlarni nazorat qilish tizimi yoritiladi, xom ashyo va yordamchi vositalar nazorati ishlab chiqarishdan avval olib boriladi.

Reglamentning “oxirgi (tayyor) mahsulot tavsifi” bo‘limida mahsulotning xossalari, turi va qadoq shakllari, turg‘unligiga ta’sir etuvchi omillar (yorug‘lik, namlik, kislorod va karbonat angidridi, bosim, rN va x.k.) va b. bayon etiladi.

Qayd etilgan xolatlarda eng muhim o‘rinni analitik tahlil usullari egallaydi. Analitik tahlil 3 xil darajada olib boriladi:

Birinchi lokal daraja - faqat bitta jarayon (bitta reaksiya, bug‘latish, filtrlash va b.) nazorat etiladi. Mazkur holatda oraliq mahsulot hosil bo‘ladi va u keyingi tozalash bosqichiga o‘tkaziladi. Bunday holatlarda tezkor usullar, ya’ni jarayonni to‘xtatib qo‘yolmaydigan refraktometriya, kolorimetriya, rN metriya, GSX va YUSSX usulblardan foydalaniladi.

Ikkinchi bosqichda nazorat yoki analitik tahlil texnologik jarayonning barcha bosqichlarida, shuningdek tozalash va ajratib olish kabi jarayonlarda olib boriladi. Ushbu bosqichda yarim tayyor mahsulot hosil bo‘ladi. Ushbu holatlarda selektiv fizika-kimyoviy usullardan foydalanish maqsadga muvofiqdir: xromatografiyaning barcha turlari, spektrofotometriya, polyarografiya, potensiometrik titrlash va b. Mazkur nazoratning maqsadi keyinchalik ishlab chiqarishda tuzatish mumkin bo‘lgan o‘lchamlarni aniqlashdir.

Nazoratning eng yuqori 3-darajasida tayyor mahsulotning sifati va sonini, shuningdek xom ashyo va energiyaning sarf-harajatini ham aniqlash imkonini berishi lozim. Tahlillar MH (FM, VFM, KFM) asosida olib boriladi va bunda usulning selektivligi hamda aniqligi ahamiyatga ega bo‘ladi.

Ishlab chiqarishning barcha bosqichlarida analitik nazoratni olib borish sifatni nazorat qilish bo‘limi yoki texnik nazorat bo‘limi (SNQB) zimmasiga yuklatiladi. SNQB yuqori malakali xodimlar, zamonaviy asbob-uskunalar to‘plami, reaktivlar, MH da keltirilgan analitik usullar va bosqichli nazoratni o‘tkazish yo‘riqnomalari bilan ta’minlangan bo‘lishi kerak.¹⁸

SNQB xodimlari tasdiqlangan yo‘riqnomalar asosida xom ashyo, yordamchi va qadoqlovchi mahsulotlar, yarim tayyor va tayyor mahsulotlardan namuna oladilar va MH muvofiqligi bo‘yicha kirish nazoratini olib boradilar.

SNQB tarkibi ishlab chiqarish xajmi va xususiyatlaridan kelib chiqqan holda aniqlanadi. Uning tarkibiga ko‘pincha nazorat tahlil (kontrolno-analitcheskaya), biologik, toksikologik va boshqa laboratoriyalar kiradi. SNQB korxonada direktoriga bo‘ysunmaydigan erkin faoliyat yurituvchi bo‘lim hisoblanadi (sifatni ta’minlash bo‘yicha Direktor). Bo‘lim korxonada direktori buyrug‘i asosida tuziladi va tarqatib yuboriladi. SNQB boshlig‘i korxonada direktori buyrug‘i asosida tayinlanadi va

2. ¹⁸ ¹⁸ V.N. Abdullabekova, A.N. Yunusxo‘jaev, Q.A. Ubaydullaev “Dori vositalarini sifatini ta’minlash” o‘quv qo‘llanmasi, Toshkent, 2016y.
(Toshkent, 2016. Ro‘yxatga olish raqami №26-107.OO‘MTV ning 2016 y 22 yanvar 26-sonli buyrug‘i).

lavozimidan ozod qilinadi. SNQB bo'limi boshlig'i sifatida boshqaruv bo'limida 3 yil faoliyat yuritgan, oliy ma'lumotli farmatsevt, ximik-texnolog, biotexnolog va tibbiyot xodimlarini tayinlash mumkin. SNQB boshlig'i o'z o'rinbosariga ega va uning faoliyati SNQB boshlig'i tomonidan belgilab beriladi. O'rinbosar va boshqa lavozimlarga xodimlar SNQB boshlig'i tavsiyasi va direktor buyrug'i asosida ishga qabul qilinadi va lavozimidan ozod qilinadi. Bo'lim o'z faoliyatida korxonaga va sifatni nazorat qilishga oid qonunlar, uslubiy qo'llanmalar, bo'yruqlar va ishlab chiqarishdagi sifatni nazorat qilishga oid hujjatlar bilan ishlaydi.

19.2. Sifatni nazorat qilish bo'limi faoliyatining tamoillari

Farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarida yaxshi laboratoriya amaliyoti sifatni ta'minlash tizimining eng asosiy bo'limlaridan biri bo'lib hisoblanadi, u GMP talablari asosida tashkil etilgan va faoliyat ko'rsatishi kerak. Korxonada sifatni ta'minlash tizimi faol ishlashi uchun sifatni nazorat qilish bo'limi (SNQB) va sifat nazorati laboratoriyasi tashkil etilgan bo'lishi kerak. Sifatni nazorat qilishga qo'yilgan talablar sifat menejmenti tizimining bo'linmas qismi bo'lib hisoblanadi.

Korxonada sifatni nazorat qilish uchun tegishli tuzilish, shtat va hujjatlar mavjud bo'lishi kerak, chunonchi:

- instruksiyalar va ishlarni to'g'ri bajarish uchun SOJ (SOP)
- xizmat vazifasi bilan bog'liq bo'lgan instruksiyalar
- hujjatlar aylanishining tartib qoidalari
- uslubiy ta'minot.

SNQB va laboratoriya kerakli xonalar, jixozlar, asbob-uskunalar, reaktivlar, standart namunalar, jonivorlar va materiallar bilan ta'minlangan bo'lishi kerak.

SNQB ning asosiy vazifalariga quyidagilar kiradi:

- kirish nazorat
- ishlab chiqarishning bosqichli (postadiynny-operatsionny) nazorati
- xodimlar nazorati
- atrof-muhit nazorati
- ishlab chiqarish binolari va jixozlarining nazorati
- tayyor mahsulot nazorati
- to'g'rilash harakatlarining nazorati
- shikoyatlar nazorati.

Tarozlar turgan joy vibratsiya va elektromagnit nurlanishlardan yiroqda joylashgan; namunalar olinadigan va xromatografik asbob-uskunalar joylashgan xonalarda tortadigan mo'rilar bilan ta'minlangan; namunalar olinadigan, spektral va xromatografik asbob-uskunalar joylashgan xonalar bir – biridan ajratilgan, shuningdek, arxiv namunalar, reaktivlar, standart namunalarni saqlash xonalari alohida joylashgan bo'lishi lozim.

Mikrobiologik va fizik-kimyoviy tahlil laboratoriyalari alohida-alohida joylashgan, mikrobiologik laboratoriya xonasi havoni tozalovchi blok va havoni tortib oluvchi mo'ri bilan jixozlangan bo'lishi kerak.

Laboratoriyalarda foydalanilayotgan asbob-uskunalar, tahlil usullari barchasi validatsiyalangan bo'lishi lozim. Shuningdek, asbob-uskunalar, barcha qo'llanilayotgan kimyoviy o'lchov idishlari Davlat standartining reestriga kiritilgan va sertifikatlashtirilgan bo'lishi talab etiladi. O'lchov asboblari yilda bir marta kalibrlanib turilishi kerak.

Nazorat tamoillari:

- malakali xodimlarning bo'lishi
- rahbariyatga so'zsiz bo'ysinish
- sifatli ish
- ichki audit

SNQB korxonaning boshqa bo'limlari, jumladan korxonaga rahbariyati, mas'ul shaxs va sifatni ta'minlash kabi bo'limlar bilan hamkorlikda ishlaydi. Laboratoriyalarda faoliyat yuritayotgan xodimlar doimiy ravishda o'z malakalarini oshirib borishlari lozim. Buning uchun malaka oshirish rejasi tuziladi, malaka oshirish imtixon topshiriladi va attestat olish bilan tugallanadi.

SNQB ning vazifalari:

- Dori vositalari ishlab chiqarishini tashkil etish, loyixasini tuzish, muxandislik tizimi, jihozlanganlik darajasi, atrof-muhit ta'siri, namuna tanlash, tajribalarni olib borilishi, usullarni validatsiyalash va hujjatlashtirish

- Hujjatlar asosida har bir ishlab chiqarilayotgan mahsulot seriyasining sifatini ta'minlash
- VFM talabiga javob bermaydigan dori vositalarining ishlab chiqarishni to'xtatish
- Analtik tahlilda har bir jarayonning standartlar asosida to'liq bajarilishini ta'minlash
- Ishlab chiqarishda sifatini ta'minlaydigan jarayonlarni samaradorligini oshirish
- Xom ashyo, qadoqlov materiallari va yarim tayyor mahsulotlarning sifatligini ta'minlash
- Tayyor mahsulot sifatini nazorat qilish, saqlanish jarayonidagi turg'unligini kuzatish
- Xom ashyo, qadoqlov materiallari va yarim tayyor mahsulotlarning sifatligini hujjatlashtirish

- Ishlab chiqarish jarayonida yuzaga keladigan muammolarni boshqaruv bulimiga ma'lum qilib, ularni hal etish yoki jarayonni to'xtatish

- Ishchi instruksiyalarni ishlab chiqish (SNQB faoliyatiga tegishli standart operatsion jarayon -SOJ).

- Texnologik reglamentlar asosida dori vositalari sifatini ta'minlanayotganini ichki nazorat va audit o'tkazish bilan aniqlash

- Joy va jihozlarning validatsiyasida qatnashish.
- Xodimlarning malakasini oshirish va attestatsiya jarayonida qatnashish.
- Ishlab chiqarilayotgan dori vositasi uchun me'yoriy hujjatlar ishlab chiqish (FSP, texnologik reglamentlar, spetsifikatsiyalar) va o'zgartirishlar kiritish

- Mahsulot sifati hisobi, ishlab chiqarilgan mahsulot talabga javob bermagan taqdirda tahlil xatoliklarini aniqlash, ishlab chiqarishdagi muammolarni hal qilish va hisobini olib borish.

- Dori vositalari ishlab chiqarishda mikrobiologik monitoring o'tkazish
- Texnologik jarayonda ishlatiladigan maxsus kiyimlar nazorati
- Tozalangan va in'eksiya uchun ishlatiladigan suvning biologik, fizik-kimyoviy nazorati
- Sifatsiz bo'lgan dori vositalarning yo'qotilishini ta'minlash
- Har bir seriya mahsulotlarning namunalari talab etilgan sharoitlarda arxivda saqlash
- Yangi analitik tahlil usullar sifatini nazorat qilishni ta'minlash va ularni validatsiyalash
- Qadoqlash va yorliqlashni nazorat qilish
- Mahsulot turg'unligi nazoratini ta'minlash
- Mahsulot sifatiga tegishli reklamatsiyalar ishlab chiqish.

Nazorat tahlil laboratoriyasi ixtiyorida mahsulot sifatiga qo'yilgan talablar va ularni tahlil usullari keltirilgan hujjatlar, me'yoriy hujjatlar (FM, VFM, KFM, DF, TH), o'lchov vositalari va asboblarni ishlatish bo'yicha, tadqiqotlar natijalari va ma'lumotlarni saqlash tizimini belgilovchi va tahlillarni olib borish tartibi keltirilgan hujjatlar bo'lishi kerak. Shuningdek qayd etish tizimiga, jumladan tahlil uchun tushgan dori vositalarining namunalari, tahlil natijalari, xisoblari, tahlil protokollari, namunalarni olgan shaxslarni qayd etish va x.k.

19.3. Nazorat tahlil laboratoriyalarida (dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari) dori vositalari sifatini nazorat qilish

Dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari (yoki laboratoriyalar) regional akkreditatsiyadan o'tkazilgan bo'lishi va u tashkiliy-uslubiy, shuningdek ishlab chiqarish kabi faoliyat yurgazadi. Markaz faoliyati bo'yicha litsenziyaga, xodimlari esa akkreditatsiyadan o'tgan bo'lishi kerak. Uning vazifalari SSV tomonidan belgilangan bo'lishi kerak.

Kimyo-farmatsevtik, radiofarmatsevtik, hayvon va o'simliklardan olingan gormonlar, vitaminlar, ferment preparatlar, antibiotiklar, tashxis qo'yish uchun mo'ljallangan vositalarning davlat nazorati SSV qoshidagi bosh boshqarmasi tomonidan dori vositalarini standartlash va ekspertiza qilish Davlat markazi yoki boshqa akkreditatsiyadan o'tgan Markazlar orqali amalga oshiriladi.

Davlat nazoratidan O'zbekistonda ishlab chiqarilgan va import orqali kelayotgan barcha dori vositalari, tibbiyot texnikasi va tibbiyotda ishlatiladigan mahsulotlar o'tkaziladi.

Dori vositalari sifatining Davlat nazorati quyidagi tartibda olib boriladi:

- dastlabki nazorat;
- keyingi tanlab nazorat o'tkazish;
- arbitraj nazorat.

Dastlabki nazoratdan quyidagi dori vositalari o'tkaziladi:

- O'zRSSV tomonidan birinchi marta tibbiyotda ishlatishga ruxsat etilgan;
- sanoatda birinchi marta seriyalab ishlab chiqarilayotgan;
- birinchi marta Yangi texnologiya bo'yicha olingan Yangi dozada, dori shaklda va tarkibda seriyalab ishlab chiqarilayotgan;
- sifati yomonlashgani sababli Bosh Boshqarma tomonidan shu nazoratdan o'tkazish talab etilgan dori vositalari.

Ishlab chiqaruvchi korxonalar Yangi dori vositasini ishlab chiqarish haqida bosh Boshqarmaga ma'lum qilib, undan dastlabki nazorat o'tkazish va preparatni qayd etish haqida ruxsatnoma olishi, dastlabki seriyalardan (5 ta dan kam bo'lmagan) namunalari yuborishi kerak.

Seriyalardan dastlabki nazorat uchun namunalari olish ishlab chiqaruvchi korxonadagi nazorat qiluvchi xizmat tomonidan olib boriladi. Namunalari Boshqarmaga tasdiqlangan ro'yxat bo'yicha yuboriladi. In'eksion eritmalar va ko'z tomchilari mavjud instruksiyalar talabiga binoan «Механические включения» ko'rsatkichi bo'yicha tekshirilgan bo'lib, olingan natijalar nazorat tahlil laboratoriyalari tomonidan Boshqarmaning ko'rsatmalariga asosan yozma ravishda keltirilgan bo'lishi kerak, hamma ishlab chiqarilgan dori vositalarining namunalari Boshqarmaga O'zRSSV da qayd etilgan ularning dori moddasi (substansiya), shuningdek ularning sifatini baholovchi hujjat bilan birgalikda taqdim etiladi. Qayd qilish guvohnomasini yoki ruxsatnomasini olmaguncha barcha seriyalab ishlab chiqarilgan dori vositalari sotuvga ruxsat etilmaydi. Dori vositasi sifatida (5 ta seriyadan kam bo'lmagan) me'yoriy hujjat (MX) talablariga javob bergan taqdridagina Boshqarma tomonidan ushbu dori vositasi dastlabki nazoratdan keyingi nazoratga o'tkaziladi. (yozma ravishda "qayd qilish varaqasi").

Agar dori vositasining sifati talabga javob bermasa, u dastlabki nazoratdan yana qayta o'tkaziladi, bunda seriyalar soni Boshqarma tomonidan ko'rsatiladi. Dastlabki nazorat shartnoma asosida ekspertiza markazi tomonidan o'tkaziladi.

Keyingi tanlab o'tkaziladigan nazoratdan barcha seriyalab chiqariladigan dori vositalari o'tkaziladi.

Ushbu nazoratdan o'tkazish uchun namunalari ishlab chiqaruvchi korxonaning sifatini baholovchi mutaxassislar tomonidan dori vositasini olishning barcha bosqichlarida, ya'ni xom ashyodan tortib to saqlash jarayonigacha olib boriladi.

Tayyor mahsulot sifatini baholovchi Davlat standarti – Davlat farmakopeyasining "Tabletkalar", "In'eksion dori turlari" va boshqa umumiy maqolalari, shuningdek xususiy me'yoriy hujjatlar (VFM, FM) bo'yicha baholanadi.

Xozirgi kunda sanoatda ishlab chiqarilgan dori vositalari dorixona retsepturasining 95% dan oshig'ini tashkil etib, ularning ishlatilishi yanada oshib bormoqda. Sanoatda ishlab chiqariladigan dori vositalarining farmatsevtik tahlili birinchi navbatda ishlab chiqaruvchi korxonaning NTB (nazorat texnik bo'limi (OTK)) da, keyinchalik NTL (nazorat tahlil laboratoriyalarda (KAL)) olib boriladi.

Sanoatda ishlab chiqariladigan dori shakllari, individual dori moddalardan farq etib, ular ko'p komponentli, ya'ni ta'sir etuvchi moddalar bitta bo'lmay, bir nechta, shuningdek ular tarkibida to'ldiruvchilar – shakar, kraxmal, talk, glyukoza, natriy gidrokarbonat va boshqalar ham bo'lishi mumkin. To'ldiruvchilar indifferent bo'ladilar, ammo ularning fiziko-kimyoviy xossalari tanlangan tahlil usuliga, dori vositasining turg'unligiga, tashqi ko'rinishiga, saqlanishiga ta'sir etishi mumkin. Shuning uchun sanoatda ishlab chiqariladigan dori vositalarining tahlil usullarini tanlash nixoyatda katta ahamiyatga ega va bunda ushbu dori vositasi tarkibiga kirgan har bir dori moddaning fizikaviy-kimyoviy xususiyatlari e'tiborga olinishi kerak.

Namunalari ushbu korxonaning nazorat qiluvchi xizmati va Boshqarmaning (farminspeksiya) vakillari bilan birgalikda olinadi. Namunalarni shuningdek Boshqarmaning ko'rsatmasiga binoan boshqa korxonalarining vakillari bilan birgalikda ham (davolash korxonalari, dorixonalar) olish mumkin.

Namunalar qadoqlangan birliklar bo'yicha tashqi ko'rikdan (qadog'i va yorlig'i buzilmagan) o'tgandan so'ng 3 ta bosqichda olinadi:

- 1-bosqich: qadoqlangan o'ramlardan (yashik, qop, korobka va b.) birlik olish;
- 2-bosqich: o'ramlar ichidagi qadoqlangan (flakon, banka, korobka va b.) birlik olish;
- 3-bosqich: birlamchi qadoqdagi mahsulotdan namuna olish (ampula, flakon, tub va b.).

Birlamchi qadoqdagi mahsulotning tashqi ko'rinishi tekshirilgandan so'ng sifatni MH asosida sinovlardan o'tkazish maqsadida namuna tahlillar olib borish uchun etarli miqdorda olinadi.

O'rtacha namuna olish "o'rtacha namuna olish akt"i bilan tugallanadi. Aktda dori vositasining nomi, seriya tartib raqami, dori vositasining tahlil uchun olingan umumiy miqdori ko'rsatilishi shart. Akt SNQB boshlig'i va nazorat-tahlil laboratoriyasi vakili (yoki talabgor) kiritilgan xayot tomonidan tuziladi va imzolanadi.

Namunalar korxonaning xati, o'rtacha namunani olish haqidagi akti hamda ushbu dori vositasining sifatini tasdiqlovchi hujjatlar bilan birgalikda Markazga yuboriladi. Dori vositasining sifati talabga javob bermagan taqdirda Boshqarma ishlab chiqaruvchi korxonaga yozma xulosa va tahlil bayonnomasini taqdim etadi.

Arbitraj nazorat o'tkazish. Dorilar sifati to'g'risida shubha tug'ilib, uni yetkazib beruvchi korxonaga bilan qabul qilib oluvchi muassasa o'rtasida kelishmovchiliklar bo'lganda arbitraj nazorat o'tkaziladi.

Davlat inspeksiyasi tibbiyot sanoati va farmatsiya birlashmasiga qarashli barcha muassasalarda dori moddalari sifati ustidan nazorat o'tkazishni tashkil qiladi va uning qay darajada yo'lga qo'yganligi, korxonalarining dorilar ishlab chiqarish jarayonida Davlat standartlari, texnik shartlar, Davlat farmakopeyasi va boshqa me'yoriy hujjatlar talabiga rioya qilishini tekshirib turadi. Davlat nazorat inspeksiyasi me'yoriy hujjati bo'lmagan yoki unda ko'rsatilgan talablarga to'la javob bermagan dori-darmon va tibbiyotga zarur texnika vositalarini ro'yxatdan chiqarish hamda ularni taqiqlash huquqiga ega.

Kirish nazoratidan korxonaga omborxonasiga kelib tushgan barcha xom ashyo va yordamchi mahsulotlar o'tkaziladi. Ulardan namunalar olinadi. Namunaning bir qismi tahlil uchun ishlatiladi, ikkinchi qismi esa 3 yildan kam bo'lmagan muddatda saqlanadi. Yordamchi mahsulotlar 3 yil saqlanadi.

Tahlil natijalari ijobiy bo'lgan taqdirda material-texnik ta'minoti bo'limiga xom ashyoni ishlab chiqarish bo'limiga o'tkazish uchun ruxsat beriladi. Bunda xom ashyoni "ishlatish mumkinligi to'g'risida xabar xati" rasmiylashtiriladi.

Agar tahlillar natijasi salbiy bo'lsa SNQB ga xabar beriladi, SNQB "talablarga javob bermasligi to'g'risida xabar xati" rasmiylashtiradi va xom ashyo seriyasi "Yaroqsiz" deb yorliqlanadi. Yaroqsiz deb topilgan mahsulotga akt tuziladi va uni buyurtmachi, ta'minlovchi va arbitraj nazorati vakillari imzolaydilar.¹⁹

Bosqichma-bosqich (operatsion) korxonaga ichidagi nazoratini o'tkazish tartibi. Mazkur nazorat ishlab chiqarish tarkibiga kirib, u jarayonni nazorat etish va kerak bo'lganda ishlab chiqarish parametrlarini tuzatish uchun mo'ljallangan jarayondir. Bosqichma-bosqich korxonaga ichidagi nazorat ishlab chiqarish reglamentiga texnologik jarayonlarning mosligini tekshirish va parametrlardan chetlanishlarni o'z vaqtida aniqlashni amalga oshiradi.

Tanlab nazoratni o'tkazishda quyidagi vasifalar amalga oshiriladi:

- me'yoriy hujjat talablariga uskunalar tavsifi va nazorat-o'lchov apparatlarining mos kelishi;
- texnologik jarayonlarning rioya etilishi va oraliq mahsulotlarning sifati;
- texnik hujjat talablariga xom ashyo va yordamchi mahsulotlarning mos kelishi;
- ish joylarida me'yoriy hujjatlarning mavjudligi va ularning xolati;

2. ¹⁹ ¹⁹ V.N. Abdullabekova, A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev "Dori vositalarini sifatini ta'minlash" o'quv qo'llanmasi, Toshkent, 2016y.
(Toshkent, 2016. Ro'yxatga olish raqami №26-107.OO'MTV ning 2016 y 22 yanvar 26-sonli buyrug'i).

- ish joylari va sexlarning sanitar xolatlari.

Mazkur nazorat bevosita ishlab chiqarish sexlarida sex xodimlari, kerak bo'lsa sex yoki uchastka boshlig'i ishtirokida olib boriladi.

Nazoratlarning yana bir turi bu xodimlar nazoratidir. Bunda ularning belgilangan talab asosida ishlab chiqarishdagi o'z kasbiga mosligi, gigiyenasi, texnologik kiyimini kiya olish va undan foydalana olishi kabi tomonlari nazorat etiladi.

Xodimlarning kvalifikatsiyasiga qo'yilgan talablar korxonalarda ishlab chiqilgan kasbiy yo'riqnomalarda, gigienik talablar esa korxonadagi ichki farmoyishlarda belgilangan bo'ladi va ular xodimlarga etkaziladi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida sifatni boshqarish
2. Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida analitik tahlil
3. Sifatni nazorat qilish bo'limi faoliyatining tamoillari
4. SNQB ning asosiy vazifalari
5. Nazorat tahlil laboratoriyalarida (dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari) dori vositalari sifatini nazorat qilish
6. Dori vositalari sifatining dastlabki nazorati
7. Dori vositalari sifatining keyingi tanlab nazorati
8. Dori vositalari sifatining arbitraj nazorati
9. Kirish nazoratini o'tkazish tartibi

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

20–21- MAVZU: FARMATSEVTIK ISHLAB CHIQISH. SUBSTANSIYALAR SIFATINI BAHOLASH.

Reja:

1. Substansiyalarning fizik xususiyatlari
2. Substansiyalarning sifatiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlar va ularning tahlili
3. Substansiyalarning havfsizligiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlar va ularning tahlili

Ko'pgina xorijiy davlatlarda substansiyalarga tayyor mahsulotlarni olishda foydalaniladigan yordamchi moddalar kabi xomashyo sifatida qaraladi. Ularni ba'zi xorijiy manbalarda faol ingridiyentlar deb atalmoqda. Bunga tibbiyot amaliyotida sanoatda ishlab chiqarilayotgan tayyor dori vositalarining (95% gacha) hamda dorixonalarda ekstemporal tayyorlanadigan dori vositalarining (5% gacha) ishlatilayotganligi, shuning hisobiga substansiyalardan dori vositasi sifatida kam foydalanilayotganligi sabab bo'lmoqda. Shuning hisobiga substansiyalarning sifatiga e'tibor kamayib ketdi. Substansiyalarning sifatiga javobgarlik asosan tayyor dori vositalarini ishlab chiqarayotgan ishlab chiqaruvchilar zimmasiga yuklatilgan. Farmatsevtik mahsulot ishlab chiqaruvchilar turli yo'llar bilan olingan substansiyalarning fizik-kimyoviy va texnologik (yot aralashmalar, polimorfizm, kristallar ko'rinishi va b.) xususiyatlarini o'rganish yuzasidan izlanishlar

olib bormoqdalar. Olingan natijalar asosida spetsifikatsiyalar tuzib chiqiladi.

Bugungi kunda substansiyalarning sifatiga qo'yilayotgan talablar tayyor dori vositasining sifatiga qo'yilayotgan talablar bilan bir qatorda oshib bormoqda: miqdori 0,1% dan ortiq bo'lgan barcha organik yot moddalarni identifikatsiyalash, o'ta havfli aralashmalarni aniqlash, erituvchilar qoldig'i, radionukliotidlar, og'ir metallar va b. miqdorini aniqlash, shuningdek tahlil usullarni takomillashtirish, validatsiyalash, standart namunalardan foydalanish va h.k.

Xorijda substansiyalar tayyor dori vositalari kabi ro'yxatdan o'tkazilmaydi. Ko'pgina davlatlarda tibbiyotda foydalanishga ruxsat berilgan substansiyalar (listed) ro'yxati mavjud. Ular o'zi emas balki boshqa preparatlar tarkibiga kiritilgan holda ro'yxatdan o'tkaziladi.

Shu bilan birgalikda, sanoati yuqori darajada rivojlangan davlatlarda ro'yxatdan o'tkazish uchun talab etilayotgan hujjatlar tarkibida faol ingridiyentlarning sifat spetsifikatsiyasi, olinish manbayi, olinish texnologiyasi, kirish nazorati kabi ma'lumotlar talab etiladi. Ko'pincha tayyor dori vositasini ishlab chiqaruvchi korxonalar substansiyalarni sotib oladi. Bunda nazorat organiga substansiyalarni ishlab chiqaruvchi ta'minlovchi yetishmayotgan hujjatlarni (drug master file-dori preparati uchun asosiy dose) taqdim etadi. Shu kabi hujjatlar yordamchi moddalar, yorliqlovchi mahsulotlar uchun ham tavsiya etiladi. Eng qizig'i shundaki bunday hujjatlar muvofiqlashtiruvchi organlar tomonidan tekshirilmaydi va tasdiqlanmaydi. Ammo ular ishlab chiqarish korxonasini inspeksiya qilinayotganda e'tiborga olinadi.

Substansiyalar ishlab chiqaruvchi korxonalarga litsenziya berish va inspeksiya qilish turli industrial davlatlarda turlicha olib boriladi. Ba'zi davlatlarda (AQSH) litsenziya berilmaydi, lekin doimiy inspeksiya qilinadi. Ba'zi yevropa davlatlarida (Finlyandiya, Angliya, Italiya) ham litsenziya beriladi, ham inspeksiya qilinadi. Sifatini nazorat qilish qoidalari turli davlatlarda turlicha, masalan AQSH da namunalar olish va ularni tekshirish shart, ayniqsa agar ular chet davlatlarida ishlab chiqarilgan bo'lsa, Yevropa davlatlarida esa xususiy laboratoriyalar tomonidan substansiyalar tanlab tekshiriladi.

Farmatsevtik ishlab chiqarishning 6 ta tizimi mavjud:

- xomashyo;
- joy va jihoz;
- ishlab chiqarish;
- tahlil laboratoriyasi;
- qadoqlash.

"Farmatsevtik ishlab chiqish" haqida ICH ning ICH Q8 bo'limida alohida to'xtalib o'tilgan bo'lib, unga ko'ra mahsulot va uni ishlab chiqarish to'g'risida to'liq ma'lumotga ega bo'lish tartibiga soluvchi organlarga ishlab chiqarishning qaysi holatlarini qanday nazorat etish kerakligi va shunga yarasha moslashuvchi yo'l topish imkonini yaratadi.

Mazkur mahsulotni ishlab chiqaruvchi davogar uning dozasi, shakli va texnologiyasi aynan ushbu preparat uchun yaroqli ekanligi to'g'risida to'liq ma'lumot berishi kerak. Bunda faol farmatsevtik ingridiyent (FFI) haqida, to'ldiruvchilar, qadoq va ishlab chiqarish to'g'risida ma'lumot beriladi. Mazkur vositalar mahsulotning sifatiga bevosita ta'sir ko'rsatadi va natijada nazorat strategiyasini belgilab beradi.

10-jadval

ICH Q8 ga muvofiq dori preparatini ishlab chiqish jarayonida inobatga olinishi kerak bo'lgan jihatlar

**Dori preparati
komponentlari**

Inobatga olinishi kerak bo'lgan jihatlar

Faol farmatsevtik gridiyent	<p>Faolligi yoki texnologiyasiga (eruvchanlik, suv miqdori, zarralar kattaligi, istallar xususiyatlari, biologik faolligi va oʻtkazuvchanlik) taʼsir etuvchi har qanday fizik-kimyoviy va biologik xususiyatlar.</p> <p>Ushbu xususiyatlar orasidagi bogʻliqlik.</p> <p>Dori vositasi tarkibidagi taʼsir etuvchi moddalarning (agar tarkibda bir nas bir necha birikmalar saqlasa) bir-biriga mos kela olishi.</p> <p>Dori vositasi tarkibidagi taʼsir etuvchi moddalar va toʻldiruvchilarning bir-riga mos kela olishi.</p>
Toʻldiruvchilar, ordamchi moddalar	<p>Mahsulot sifatiga (turgʻunligi, biologik jihatidan bir-biriga mos kela olishi, xnologikligi) taʼsir etishi mumkin boʻlgan toʻldiruvchilarni hamda ularning konsentratsiyasi va xususiyatlarini tanlash.</p> <p>Bir necha toʻldiruvchilardan foydalanilganda ularning bir-biriga mos kela olishi.</p> <p>Saqlanish muddati davrida toʻldiruvchining oʻzgarmaslik xususiyati.</p> <p>Toʻldiruvchining bezararligi toʻgʻrisidagi maʼlumot adabiyotlardagi maʼlumotlar bilan tasdiqlangan boʻlishi kerak.</p>

10-jadvalning davomi

Texnologiyani ishlab chiqish	<p>Ishlab chiqish jarayonlari boʻyicha dastlabki konsepsiyadan kirgi loyihagacha boʻlgan kritik sifat koʻrsatkichlarini aniqlashni oʻz ichiga olgan rezyume.</p> <p>Substansiya texnologiyasiga kirgan toʻldiruvchilarni asoslash.</p> <p>Klinik bezararligi, taʼsir faolligi, biologik jihatdan bir-biriga mos kela olishi, biologik ekvivalentligi asosida foydalanilgan texnologiyalar boʻyicha tadqiqotlar rezyumesi.</p> <p>Klinik sinovlar va dastlabki foydalanilgan texnologiyalar shuningdek savdoga moʻljallangan texnologiyalar oʻrtasidagi har qanday oʻzgarishlarni tushintirish.</p> <p>Savdoga moʻljallangan texnologiyalar munosabati bilan ichki va tashqi qoʻllanish boʻyicha olib borilgan solishtirma tadqiqotlar rezyumesi .</p> <p>Har qanday dizayn xususiyatlarining bayoni va undan foydalanishning asoslanishi.</p>
Ruxsat etilgan dozadan yuqori dozada (передозировка, которая не одобряется) ishlab chiqarish jarayoni	<p>Mahsulot faolligi va bezararligi, ruxsat etilgan dozadan yuqori dozani asoslash va uning qiymatlariga taʼrif berish.</p> <p>Ishlab chiqarish jarayonining sodda variantini, shuningdek foydalanish uchun moʻljallangan jihozlarni tanlash sabablarini aniqlash.</p> <p>Ishlab chiqarish jarayonini takomillashtirish maqsadida optimallashtirish va uzluksizligini oʻrganish.</p> <p>Jarayonning monitoringi va nazoratini talab etuvchi kritik parametrlarini aniqlash.</p> <p>Har qanday oʻzgarishlarni oʻrganish va muhokama qilish.</p> <p>Talab etilgan sifatga ega boʻlgan mahsulotni ishlab chiqarish jarayonini baholash.</p>

Qadoqlash tizimi (saqlash sharoiti va katta miqdordagi mahsulotni tashish)

Qadoqlash tizimini asoslash (saqlash sharoiti va katta miqdordagi mahsulotni tashish) shartlari

Substansiyalarning fizik xususiyatlari

Bugungi kunda DV 90% xorijdan keltirilayotgan substansiyalar ishlab chiqarilmoqda (asosan, Xitoy va Xindiston davlatlari).

Ma'lumki, DV sifati substansiyaning sifati bilan uzviy bog'liqdir. Substansiyalarning asosiy ko'rsatkichlaridan biri bu zarralar shakli va kattaligi, ularning polimorf xususiyatidir.

Substansiyalarning kristallari katta, kichik va amorf bo'lishi mumkin. Moddalarning amorf ko'rinishi kristallik turiga qaraganda rivojlangan yuzaga ega, shuning uchun ular havo kislorodi yoki namlik ta'siri natijasida tezlik bilan destruksiya uchraydi.

USP substansiyalarning kristallik holatini mikroskop yordamida aniqlash usuli keltirilgan (97 monografiya). RF da esa u "tasvirlanishi" ko'rsatkichining ichiga kiritilgan va faqat ma'lumot uchun keltirilgan.

Substansiyalarning polimorfligi ularning farmako-texnologik, biofarmatsevtik xususiyatlari va turg'unligiga ta'sir ko'rsatadi. Polimorf moddalar turlicha farmakologik faollikka ega. Polimorfizm molekular massasi 350 dan kam va suvda kam eriydigan moddalarga xos. Masalan, karbomazalin, rimantadin gidrokslorid, indometatsin va b.

Substansiyalarning ushbu holati rentgenostruktur va difraktometriya tahlil usullarida, shuningdek erish haroratini aniqlash yordamida amalga oshiriladi. Hozirda 140 taga yaqin moddalar uchun polimorfizm xosligi aniqlangan (indometacin, nimodipin, Phenobarbital, pentobarbital, tetracaine hydrochloride va b.).

ICH Q6A da polimorflik xususiyatiga ega bo'lgan substansiyalar uchun talablar keltirilgan. Unga ko'ra agar dori moddasi uchun polimorflik aniqlangan bo'lsa (elektron mikroskopiya, differensial skanerlash kolorimetriya usuli, termooptik tahlil, IQ-spektroskopiya, rentgenostruktur tahlil usullari yordamida), u holda ularning farqlari (eruvchanlik, erish harorati, turg'unligi bo'yicha) belgilangan va havfsizlik, faollik va boshqa farmakologik xossalari o'rganilgan bo'ladi.

Substansiyalarning polimorfligini nazorat qilishda "yot moddalar", "eruvchanlik", "moddalar turg'unligin o'rganish" usullaridan foydalaniladi.

Ma'lumki, tabletkalarni ishlab chiqarishda ta'sir etuvchi va yordamchi moddalarning sochiluvchanligi, to'kiladigan massasi, presslanishi kabi ko'rsatkichlar aniqlanadi. Bu ko'rsatkichlar ularning zarralari kattaligi va dispersligi bilan bog'liqdir. Masalan, to'g'ridan-to'g'ri presslash usuli uchun izometrik shaklga ega bo'lgan kristallar eng maqbul hisoblanadi. Aminalon tabletkalari uchun kristallar kichik bo'lishi kerak. Glibenklamid uchun esa mikronizirlangan kristallar to'g'ri keladi. Xuddi shu holat atsetilsalitsil kislotasi uchun ham xos ekan, bunda uning qo'shimcha xossasi kamayib farmakologik faolligi kuchayadi.

Etambutol gidrokslorid (suvda yaxshi eriydi) va rifampitsin (suvda kam eriydi) shamcha va surtma tarkibidan ajralib chiqishiga zarralar kattaligi 65–90 mkm oralig'ida bo'lishi kerak.

Agar zarralar kattaligi moddaning eruvchanligi, turg'unligi, va biologik samaradorligiga ta'sir ko'rsatib, mahsulotni ishlab chiqarish texnologiyasining kritik ko'rsatkichi bo'lib hisoblansa, uni MH tarkibiga kiritish zarur.

Moddalar dispersligi elash, mikroskopiya, zarralarning lazer analizatori, lazer difraktometriya usullari yordamida aniqlanadi.

Ko'pgina substansiyalar xiral moddalar hisoblanadi. Ularning ratsemat yoki enantiomerlari mavjud bo'lib, faqat bittasi DV tarkibiga kiritilgan.

Ratsematlarning farmakologik faolligi past, bitta enantiomer saqlagan DV kichik dozalarda chiqariladi (amlodipin besilat – levamlodipin, omeprazol – ezomeprazol va b.).

EF da agar ham ratsemat ham enantiomer ruxsat etilgan bo'lsa, ratsemat monografiyasiga "burish

burchagi” (“testlar”) hamda “identifikatlash” bo‘limida esa kerakli havola beriladi. Agar faqat enantiomer berilgan bo‘lsa, unda “identifikatlash” bo‘limida “burish burchagi” yoki “enantiomer tozalik” testiga havola etiladi. Xiral birikmalar xiral suyuqlik xromatografiyasi usuli yordamida aniqlanadi.

Substansiyalarning sifatiga ta’sir etuvchi ko‘rsatkichlar va ularning tahlili

Substansiyalarning yana bir sifat ko‘rsatkichlaridan biri bu ularning tozaligi (kimyoviy va mikrobiologik).

Kimyoviy yot moddalar (YOM) quyidagi guruhlariga bo‘linadi:

- organik (sintez va substansiyalar texnologiyasi bilan bog‘liq bo‘lgan, parchalanish mahsulotlari):

- noorganik (sulfatlar, xloridlar);

- erituvchilar qoldig‘i.

EF da organik YOM “related substances” test nomi bilan keltirilgan. Agar ushbu test bilan organik YOM ni aniqlash imkoni bo‘lmasa, u holda boshqa spetsefik test yordamida naiqlanadi.

EF va ICH Q6A da yo‘riqnomalarida YOM ularning zaharliyligi, farmakologik faolligi, kunlik maksimal dozasi, qabul qilish davomiyligiga qarab kiritiladi. Agar YOM miqdori belgilangan me’yordan yuqori bo‘lsa, uni nazorat etish talab etiladi. Agar uning miqdori $>0,10\%$ va kunlik maksimal dozasi $>1,0$ mg bo‘lsa, u faqat identifikatsiya qilinadi.

Agar YOM miqdori belgilangan $>0,15\%$ yoki kunlik maksimal dozasi $>1,0$ mg bo‘lsa, unda u faqat kvalifikatsiya qilinadi, ya’ni YOM ning biologik havfsizligi yoki belgilangan me’yordagi YOM larning profilini belgilovchi umumiy zaharliylilik, genotoksik sinovlar, klinik muhim qo‘shimcha ta’sirlari to‘g‘risida ma’lumotlar olinadi va baholanadi.

11-jadval

YOM me’yorini aniqlash va o‘rnatish mezonlari

DV tarkibidagi substansiyaning maksimal kunlik dozasi, kun/g	YOM nazorati alab etiladi, agar uning miqdori, %	Identifikatlash zarur, agar uning miqdori	Kvalifikatsiyalash erak, agar uning miqdori
≤ 2	$>0,05$	$>0,10\%$ yoki kunlik ste’mol $>1,0$ mg bo‘lsa (2 dan kam) $>0,05\%$	$>0,15\%$ yoki kunlik ste’mol $>1,0$ mg bo‘lsa (2 dan kam) $>0,05\%$
>2	$>0,03$		

EF ga “Specified impurity”, “unspecified impurity” va “other detectable impurities” tushunchalar kiritilgan.

“Specified impurity” – “Specified impurity” monografiyasida atroflicha ko‘rsatilgan va me’yori belgilangan yot modda bo‘lib, u identifikatsiya qilingan yoki qilinmagan bo‘lishi mumkin.

“Unspecified impurity” – monografiyasida individualno ko‘rsatilmagan va uning miqdori umumiy me’yor bilan belgilanadi. Masalan, “har qanday yot modda”, “har qanday boshqa yot modda”, “boshqa yot moddalar”, “har qanday dog” va b.

“Other detectable impurities” – kimyoviy tuzilishi aniq muayyan yot moddalar. Ularni aniqlash usuli monografiyada keltiriladi (jadval) va miqdori belgilangan me’yordan oshmaydi. Bunda yot moddalarning eng kichik miqdorni ham aniqlash imkonini beruvchi xromatografik usullar (YUSSX, YUSSX mass–spektrometrik detektor bilan) va standart namunalardan foydalaniladi. Ba’zida qimmat baho standart namunalardan foydalanish o‘rniga substansiyalarni “sun’iy eskirtirish”– stress sharoitlarda moddalarni qisman degradatsiya qilish usulidan foydalaniladi. Mazkur usul RF ning DF 12 nashirida drotoverin gidroxlorid, amlodipin, nalgin, kaptopril va b. moddalar tarkibidagi yot

moddalarni aniqlash uchun keltirilgan.

Noorganik yot moddalar. Mazkur yot moddalar substansiyalarning kimyoviy sintezi jarayonida foydalanilgan kuchli ishqor va kislotalar, katalizatorlar, jihozlarning elementlari, boshlang'ich mahsulot, reaktivlar, filtr materiallarning qoldiqlari va b.

Ushbu yot moddalar (xloridlar, sulfatlar) o'zi zaharli emas, ammo ularni aniqlash substansiyalarning tozaligini belgilaydi. Agar kationlarni individual aniqlash ehtiyoji bo'lmasa, unda "sulfatli kul" (0,1% dan oshmasligi kerak) sinovi o'tkaziladi. Ba'zida kationlarni zaharli bo'lganlari sababli aniqlash talab etiladi "og'ir metallar" ko'rsatkichi qo'rg'oshin, qalay, vismut, kadmiy, kumush, mis, molibden, vanadiy, ruteniy, platina, palladiy va b. Ularni aniqlash usuli rangli cho'kmalarni (sulfidlar) hosil bo'lishiga asoslangan.

EMEA va Ph Eur me'yoriy hujjatlarida YOM ning substansiyadagi miqdori va me'yori DV ning kunlik dozasi, davolash davomiyligi, qo'llash usulubiga qarab belgilanadi.

Agar substansiya sintezida metall katalizatoridan foydalanilgan bo'lsa, u holda metallni aniqlash atom-absorbtsion yoki emission spektrometriya usullari substansiya spetsifikatsiyasi tarkibiga kiritiladi (12-va 13-jadvallar).

12- jadval

Og'ir metallar me'yorini aniqlash va o'rnatish mezonlari

Kunlik oza, kun/g	Davolash lavomiyligi, kun	"Og'ir metallar" ko'rsatkichini kiritish
>0,05	>30	kiritiladi, me'yor – 20 ppm
>0,05	>30	kiritiladi, me'yor – 10 ppm
>0,05	>30	kiritiladi, agar parenteral dori preparatini tayyorlash uchun to'ljallangan bo'lsa, me'yor – 10 ppm, boshqa vaqtlarda - me'yor – 20 ppm
>0,05	>30	Kiritilmaydi

13- jadval

Og'ir metallarning substansiyadagi ruxsat etilgan me'yorlari

Sinf	Dori preparatini kiritish yo'li				
	Peroral qo'llash		Parenteral kiritish		Ingalyatsiya
	PDE*, mkg/kun	Me'yor, ppm	PDE, mkg/kun	Me'yor, ppm	a PDE, mkg/kun
1-sinf: sezilarli havf tug'diruvchi metallar					
1A-sinf: Pt,Pd	100	10	10	1	Pt:70
1B-sinf: Ir,Rh,Ru,Os	100**	10**	10**	1**	-
1C-sinf: Mo,Ni, Cr,V	250	25	25	2,5	Ni:100 Cr(VI):10
2-sinf: havfliligi past metallar Cu, Mn	2500	250	250	25	-
3-sinf: havfliligi juda past metallar Fe,Zn	13000	1300	1300	130	-

Izoh:

*–Ruxsat etilgan kunlik doza

**–Qayd etilgan sinf metallar yig'indisining miqdori ko'rsatilgan me'yordan oshmasligi kerak.

Agar DV 30 kundan kam bo'lgan muddatda qo'llanilsa, YOM ning yuqori me'yori belgilanadi. DV ni ishlab chiqarish jarayonida YOM lar yo'qligi isbotlangan bo'lsa, u holda doimiy tanlab o'tkaziladigan nazoratga almashtirilishi mumkin. Mazkur holatda DV ning 6 ta tajriba seriyasi yoki ketma-ketlikda ishlab chiqarilgan 3 ta sanoat seriyasi tarkibidagi YOM miqdori belgilangan me'yorning 30% dan oshmasligi to'g'risidagi ma'lumotlar taqdim etiladi.

Organik erituvchilar qoldig'i. Ushbu YOM me'yori organik erituvchilarning zaharliligi, har kundagi ruxsat etilgan miqdori, DV ning maksimal kunlik dozasi va davolinishning davomiyligi bilan aniqlanadi. Agar erituvchi 2 sinfga mansub bo'lib, undan foydalanish DM ni tozalash jarayonigacha ko'zda tutilgan bo'lsa va uning yo'qligi isbotlansa, erituvchi qoldig'ini nazorat qilish talab etilmaydi.

Odatda, substansiya xoriждан olinadi va uning ishlab chiqarilishi nazorat etilmaydi, shu sababli foydalanilgan barcha 1-va 2-sinf erituvchilari qoldig'ini nazorat qilish (gaz xromatografiyasi) me'yoriy hujjatga kiritilishi shart.

Dori moddalarning sifat ko'rsatkichlarini va/yoki havfsizligini kimyoviy, fizikaviy yoki fizik - kimyoviy usullar bilan bir qatorda biologik tahlil usullaridan ham foydalaniladi.

Substansiyalarning havfsizligiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlar va ularning tahlili

Biologik tahlillar qo'yilgan maqsadga qarab 2 sinfga ajratiladi:

- dori moddalar havfsizligini baholash uchun qo'llaniladigan usullar;
- dori moddalarning biologik yoki farmakologik faolligini aniqlash usullari.

Birinchi guruh usullar umumiy farmakopeya maqolalarida keltirilgan bo'lib, ular asosan dori moddalarning havfsizligini nazorat qilishda qo'llaniladi.

Ikkinchi guruh usullar esa har bir dori modda uchun individual bo'lib, uning xususiy farmakologik xususiyatlariga bog'liq bo'ladi va dori moddaning miqdori uning (standart moddalardan foydalanib) faolligiga qarab baholanadi.

Mikrobiologik tozalik. Sterillik. Ushbu ko'rsatkich substansiya steril dori shaklini olish uchun qo'llanilganda tekshiriladi.

Ko'pgina substansiyalar (neyrotrop, antidepressan, sedativ, antigistamin, gipotenziv va b.) mikrobiologik tozalikni tekshirish jarayonida antimikrob xususiyatga ega bo'lishi mumkin. Shuning uchun ularning antimikrob xususiyatlari test-shtamlarda o'rganilishi shart, mikrobiologik tozalikni tekshirish jarayonida ularning antimikrob xususiyatini neytrallash lozim.

ICH yo'riqnomasida "mikrobiologik tozalik" ko'rsatkichini spetsifikatsiya tarkibiga kiritish, substansiyaning har bir seriyasini testdan o'tkazish yoki tanlab nazorat qilishning "yechim daraxti" usuli keltirilgan. Bungi kunda barcha chetdan kirib kelayotgan substansiyalarning mikrobiologik tozaligini tekshirish majburiydir.

Pirogenlik va bakterial endotoksinlar. Mazkur sinovlar parenteral (inyeksiya uchun va infuzion) preparatlar yoki ularni tayyorlashga mo'ljallangan substansiyalar uchun majburiy farmakopeyaviy test hisoblanadi va dori vositalarining sifati hamda tegishli havfsizligini ta'minlaydi. Sinov natijalari hattoki farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarining texnologik madaniyatining darajasini belgilaydi va undan texnologik jihozlar, shuningdek ba'zi tibbiyot texnikasining tozaligini tekshirishda foydalaniladi.

Pirogen moddalar yok pirogenlar bu – tashqaridan kirgan yoki organizmda hosil bo'lgan bezgak yoki isitmani chaqiruvchi moddalardir. "Pirogen" – grekcha so'z bo'lib, "pyretos"– harorat, "pyros" – olov ma'nosini bildiradi. Bu ibora ilk bor 1876 - yil chirigan go'shtdan olingan moddaga nisbatan qo'llanilgan. 1923-yil ushbu modda bakterial kelib chiqishga (bakterial endotoksinlar, kimyoviy jihatdan protein kompleksi - lipopolisaxaridlar) egaligi ekanligi va u qon tizimiga tushganda isitmani chaqirishi aniqlangan. Bakterial endotoksinlar mikroorganizmlarning hayoti va parchalanishidan hosil bo'lib, ularning ta'siri juda kuchli, haroratning ko'tarilib ketishiga hatto 10–9 ham yetarlidir.

Ushbu moddalar nafaqat isitma chaqiradi, balki organizmning immun tizimini ham ishdan chiqaradi.

Pirogenlikni aniqlash uchun quyulardan foydalaniladi. Mazkur test ko'pgina farmakopeyalarning tarkibiga kiritilgan. Ammo ushbu usulning kamchiliklari bor, masalan:

- faqat sifat o'zgarishlari (ruxsat beriladi yoki yo'q), hayvonlarning holatiga bog'liq;
- quyularda pirogenlarga individual sezgirlik mavjud, bu sezgirlik vaqtga qarab o'zgarishi mumkin;

-ba'zi inyeksion dori vositalari, texnologik jihozlar va materiallarning pirogenligini aniqlash mumkin emas: radiofarmatsevtik preparatlar, spetsifik haroratni ko'taruvchi (vaksinalar, platsenta preparatlari, metilen ko'ki va b.) yoki tushiruvchi (kalsiy glyukonat, kortikosteroidlar, neyroleptiklar va b.) preparatlar, hayvonlar fiziologik holatini o'zgartirib yuboradigan preparatlar (narkoz uchun, tinchlantiruvchi va sedativ vositalar, yurak glikozidlari va b.) organizm sezgirligiga ta'sir etuvchi preparatlar va b.

Hozirda pirogenlikni aniqlashda yuqorida qayd etilgan usul bilan bir qatorda "bakterial endotoksinlar" testidan foydalanilmoqda. Ushbu usul bakterial endotoksinlarni qonni ivishini chaqirishiga asoslangan.

LAL (Limulus Amebocyte Lysates)–test (gel–tromb test). Gramm-manfiy bakterial endotoksinlar (lipopolisaxaridlar) miqdorini aniqlash. LAL–test hozirgi kunda dori moddalarning pirogenligini aniqlashda eng ishonarli, kelajagi bor usul bo'lib xizmat qilmoqda. Bu usul yuqori sezgirlikka egaligi, oddiyligi, ishonchliligi, qaytaruvchanligi bilan katta ahamiyatga ega. Bunda sinovlar qisqa vaqt ichida bajariladi. Bu esa uning arzonligini ko'rsatadi, shuningdek inyeksion dori moddalarni ishlab chiqarishda pirogenligini bosqichma-bosqich nazorat etishga imkon beradi.

Amyobalar lizatining endotoksinlar bilan beradigan reaksiyasi 1964-yilda AQSH da aniqlangan bo'lib, u amyobotsit *Limulus polyphemus* (qadimgi dengiz hayvoni–mechexvost) lizati va endotoksin o'rtasidagi reaksiyaga asoslangan. *Limulus polyphemus* qon tomirlari ichiga bakteriyalarning kiritilishi qonning ivishiga va uning natijasida hayvonning o'limiga olib kelgan.

Reaksiya natijasida endotoksin lizatning loyqalanishiga olib keladi va gel hosil qiladi.

Ilk bor bu test 1980-yilda AQSH ning XX Farmakopeyasiga "bakterial endotoksinlarni aniqlash" nomi bilan kiritilgan.

LAL-test – tekshirilayotgan eritma tarkibidagi endotoksin miqdorini aniqlashga imkon beradi. Buning uchun noma'lum miqdorda endotoksin saqlagan eritmaning LAL-reaktiv bilan hosil qilgan reaksiyasi solishtiriladi. Konsentratsiya 1 ml (TB/ml) endotoksin birligida o'lchanadi.

LAL-test yana suvda kam eriydigan birikmalarning pirogenligini tekshirishda, farmatsevtik moddalarni tayyorlash, eritmalar, xom- ashyolarni validatsiyalash, standart (konsentratsiyasi aniq bo'lgan) endotoksin eritmasi bilan hosil qilgan reaksiyasi bilan farmatsevtika ishlab chiqarishda, shuningdek bosqichli nazorat uchun ishlatiladi.

Ushbu usulning kamchiliklaridan biri bu gramm-musbat bakterial endotoksinlar va nobakterial pirogen moddalarni aniqlash imkoni yo'qligidir.

Nafaqat DV balki substansiyalar tarkibidagi pirogen moddalarni aniqlash zarur. Sababi ba'zi pirogen moddalar issiqlikka chidamli bo'lib, ularni yuqori haroratda inaktivatsiya qilish kerak. Ammo steril DV ishlab chiqarishda bunday haroratni qo'llab bo'lmaydi. Shuningdek, ba'zi bakterial pirogenlar 2500C haroratda bosim ostida 30 minut davomida inaktivatsiyaga uchraydi. Ko'pgina endotoksinlar kataklari 0,22 mkm membranali filtrlar orqali o'tib ketadi.

Agar klinikagacha bo'lgan sinovlar yordamida substansiyaning apirogenligini va ishlab chiqarish jarayonida nobakterial pirogenlar bilan ifloslanmasligi isbotlangan bo'lsa, u holda uning sifati LAL test usulida nazorat etiladi. Bu ma'lumotlar qayd etish dosesida keltirilgan bo'lishi zarur.

Me'yoriy hujjatlarda faqat bitta test: yoki pirogenlik, yoki bakterial endotoksinlarga o'tkaziladi.

"Anomal zaharlilik" – belgilangan tartibda ruxsat etilgan zaharlilik me'yoridan oshib ketish darajadir.

DV ning sifati yomonlashganda anomal zaharlilik kuzatiladi. Bu ko'rsatkichni aniqlashda sichqonlardan foydalaniladi. Anomal zaharlilik 2 xil holatda kuzatilishi mumkin: fiziko-kimyoviy

yo'l bilan nazorat etiladigan va etilmaydigan.

Birinchi holatda ta'sir etuvchi modda miqdorining oshib ketishi, texnologik yot moddalar, zaharli erituvchilar qoldiqlari, dori vositasini noto'g'ri saqlaganda hosil bo'luvchi zaharli yoki noma'lum yot moddlar.

Odatda, anomal zaharlilik qon, inson yoki hayvon a'zolari yoki to'qimalaridan, mikroorganizmlar yoki ularning hayoti davomida paydo bo'luvchi mahsulotlar, dorivor o'siliklardan olingan va parenteral DV olish uchun mo'ljallangan substansiyalarda tekshiriladi.

Shuningdek, DV ni ishlab chiqarish jarayonining GMP talablari asosida olib borilmagan taqdirda ushbu ko'rsatkich aniqlanishi lozim.

Gistamin (depressor moddalar) ni aniqlash. Bu ko'rsatkich faqat qon tomirlari ichiga yuboriladigan substansiyalarda bemorlarning dori vositasini qabul qilganida arterial bosimni tushib ketishining oldini olish maqsadida aniqlanadi (ishlab chiqarish jarayonida bexosdan dori vositasi tarkibida gipotenziv (depressor) modda hosil bo'lishi ehtimoli).

Bunday hollarda hayvon va inson to'qimalaridan yoki microbiologik sintez yo'li bilan olingan organopreparatlar (antibiotiklar) ayniqsa havfli hisoblanadi. Ular tarkibida yuqori faol depressiv moddalar – gistamin, bradikinin, peptidlar va b. bo'lishi mumkin. Masalan, platsenta ekstraktlari, antibiotiklar va b.

Gistaminga o'xshash ta'sirni aniqlash dengiz cho'chqasining ajratib olingan ichagida (gistamin) (1-usul) – *in vitro* olib boriladi. *in vitro* (2-usul) mushuklarda (depressor moddalar) 1-usulda olingan natijalarni to'ldirish uchun olib boriladi.

Saqlanish muddati (3 yildan kam bo'lgan) 20% ga o'tib ketgan va muddati (3 yildan ko'p bo'lgan) 70% ga qolgan substansiyalardan DV ni ishlab chiqarishda foydalanishga ruxsat etilgan. Ammo xalqaro tajribaga ko'ra, faqatgina turg'un bo'lmagan, biologik/biotexnologik yo'l bilan olingan substansiyalar va antibiotiklarning saqlanish muddati o'rnatiladi. Boshqa vaqtlarda qayta nazorat davri (re-test period) belgilanadi. Agar u to'g'ri belgilangan tartibda saqlangan bo'lsa, bu davr ichida spetsifikatsiyada keltirilgan ko'rsatkichlar saqlanish jarayonida o'zgarish kerak va bu substansiya DV ishlab chiqarishda ishlatilishi mumkin. Belgilangan davr o'tgandan so'ng substansiya MH talablari asosida to'sifat yaroqsiz bo'lguniga qadar qayta tekshiriladi. Agar qayta nazorat davri o'rnatilgan bo'lsa, u holda ishlab chiqaruvchi substansiyaning sifatini har doim ham foydalanishdan oldin tekshirishi shart emas.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Substansiyalar sifatiga ta'sir etuvchi omillarni keltiring.
2. Farmatsevtik ishlab chiqish nima?
3. Dori preparatini ishlab chiqish jarayonida inobatga olinishi kerak bo'lgan jihatlarni ayting.
4. Dori vositalarining havfsizligiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlarni ayting.
5. Dori vositalari faolligiga ta'sir etuvchi sifat ko'rsatkichlarini ayting.
6. Substansiyalar tarkibida uchraydigan yot aralashmalar nima?
7. Substansiyalar sifatini baholashda qo'llaniladigan tahlil usullarini tushuntiring.
8. Substansiyalarning polimorfizmi nima?
9. Substansiyalarning biologik tahlil usullarini tushuntiring.

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

5. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.

6. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

7. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.

8. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

22-23-MAVZU: TABIIY XOM-ASHYODAN TAYYORLANGAN DORI VOSITALARI SIFATINITA'MINLASH

Reja:

1. Dastlabki xom ashyo spetsifikatsiyasi
2. Fitopreparatlar tahlili

Tayanch iboralar: *Dastlabki xom ashyo, spetsifikatsiya va Fitopreparatlar.*

Dorivor o'simlik preparatlari murakkab tarkib va turli xil xususiyatlarga ega, shuning uchun ularni ishlab chiqarishda alohida e'tibor dastlabki materiallar, saqlash sharoitlari va qayta ishlash sharoitlariga qaratilishi kerak.

Dastlabki material bu dorivor o'simlik xom ashyosidir. Uning sifati talab darajasida bo'lib, ular ta'minlovchi tomonidan tegishli tartibda taqdim etilishi kerak. Ma'lumki o'simlik xom ashyosi sifatiga turli xil omillar (terish vaqti, quritish usuli, tuproq sifati va b.) ta'sir ko'rsatadi, shu sababli sifatni ta'minlash maqsadida o'simlikni o'stirish usuli haqida batafsil ma'lumot talab etilishi mumkin. Sifatli mahsulotni etishtirish uchun Yevropa agentligining o'simlik xom ashyosini o'stirish va yig'ib olish qoidalari bo'yicha yo'riqnomaga (GACP)* amal qilinishi kerak.

14 - jadval

O'simlik xom ashyosini o'stirish va yig'ib olish Qoidalari bo'yicha yo'riqnomaning o'ziga xos tomonlari

Faoliyat turi	GACP qoidasi	Qoidani g II qismi	Qoidani g I qismi
O'simliklar, suv o'tlari, lishayniklarni o'stirish va g'ish			
O'simliklar, suv o'tlari, lishayniklarni quritish va aydalash			
O'simliklarni maydalash, ekstraksiyalash, fraksiyalarga ratish, substansiyani tozalash, quyuqlashtirish yoki rmentlash			
Dori shaklini olish uchun keyingi ishlov berishlar, doqlash			

Dorivor o'simlik xom ashyosi alohida havosi almashinib turadigan toza xonalarda (hayvonlar, kemiruvchilar, mikroorganizmlar, ikki yoqlama kontaminatsiyalar va b.) saqlanishi va karantin zonalari belgilab berilishi kerak. Mazkur xonalarda namlik, harorat va yorug'likdan himoya etish choralari ko'rilgan va nazorat ostida bo'lishi kerak. Namunalar olish jarayonida changlanib ketadi, shuning uchun ularni olish uchun alohida xonalarda olib boriladi va ifloslanishning oldini olish choralari ko'rilishi kerak bo'ladi.

Ishlab chiqarishda foydalaniladigan asbob-uskunalar ekstraksiya jarayonida qo'llaniladigan erituvchilar bilan o'zaro ta'sirlashmasligi kerak (turli kerak bo'lmagan reaksiyalarni oldini olish uchun).

22.1. Dastlabki xom ashyo spetsifikatsiyasi

Ishlab chiqaruvchi kerakli sifatga ega bo'lgan aynan dorivor xom ashyosi ekanligiga to'liq ishonch hosil qilishi va ushbu xom ashyo GACP Qoidalari asosida tayyorlangan, shuningdek u xom ashyoning qayd etish (registratsiya) dosesi tarkibida bo'lishi kerak. Xom ashyoni yetkazib beruvchi ta'minotchi to'g'risida GACP talablari asosida mukammal hujjatga ega bo'lishi lozim. Mazkur ishlarni ta'minotchi yoki uning tavsiyasiga ko'ra boshqa shaxslar bajarishi mumkin.

Spetsifikatsiyada:

- O‘simlikning ilmiy nomi (oilasi, turi, mualliflari vab.);
- O‘simlikning kelib chiqish (jumladan vatani, madaniylashtirilganligi, yig‘ish vaqti va usuli, foydalanilgan pestitsidlar, radioaktiv ifloslanish extimolligi);
- O‘simlikning ishlatilish organi yoki organlari yoki o‘simlikning o‘zi to‘g‘risida ma’lumotlar;
- Agar xom ashyo quritilgan bo‘lsa, uning quritilish usuli haqida ma’lumot;
- Dorivor o‘simlik xom ashyoning tavsifi hamda makro- i mikroskopik tadqiqotlar natijalari;
- Chinligini (terapevtik faolligini belgilovchi ingredientlar yoki markyorlar bo‘yicha) aniqlash natijalari. Agar xom ashyoni qalbakilashtirish imkoni bo‘lsa, unda unga xususiy differensial tadqiqotlarning o‘tkazilish imkoniyatlari. CHinlikni aniqlash va taqqoslash uchun auten namuna bo‘lishi kerak;
- Namlik miqdori farmakopeya talabi asosida;
- Miqdorini (terapevtik faolligini belgilovchi ingredientlar yoki markyorlar bo‘yicha) aniqlash usuli (attestatsiyadan o‘tgan) va natijalari, mezonlari;
- Zamburug‘ va/ yoki mikroblilik kontaminatsiya, aflatoksin, boshqa mikotoksinlar va parazitlar invaziyasini aniqlash usuli, me‘yorlari, talab qilinganda;
- Zaharli metallar, kontaminantlar va yot moddalarni aniqlash usullari, talab qilinganda;
- G‘ayritabiiy materialni aniqlash usullari, talab qilinganda.

Barcha ishlar batafsil hujjatlashtiriladi. Hujjatlarda texnologiya, namunalar olish, ularni tahlil qilish, amal qilinadigan yo‘riqnomalar, tozalash usullari, ekstraksiya uchun foydalanilayotgan erituvchilar va b. haqida ma’lumotlar keltirilishi zarur.

Dorivor o‘simlik xom ashyoning har bir seriyasining sifati me‘yoriy hujjat asosida dorivor o‘simlik xom ashyosi, oraliq mahsulot yoki o‘simlik asosida olingan preparatlar chinligi, yot aralashmalar va biologik faol moddalarni aniqlash bo‘yicha tajriba va ko‘nikmaga ega bo‘lgan xodim tomonidan baholanadi. Dorivor o‘simlik xom ashyoning seriyasidan olingan namunalar saqlanib qo‘yiladi.

Namuna oluvchi xodimlar quyidagi ko‘nikmalarga ega bo‘lishi kerak:

- Namunalarni olish tartibi;
- Namunalarni olish bo‘yicha yo‘riqnoma;
- Namunalarni olishda qo‘llaniladigan usullar va asboblar;
- Bir vaqtda bir necha moddalar bilan ifloslanish (kontaminatsiya) havf-xatari;
- Turg‘un bo‘lmagan va (yoki) steril moddalarga nisbatan ko‘riladigan ehtiyotkorlik choralarini;
- Materiallar, yorliqlar va o‘ramlarning (qadoqlar) tashqi ko‘rinishini vizual baholash natijalarini e‘tiborga olishning muhimligi;
- Har qanday kutilmagan yoki favqulotda vaziyatlarni hujjat bilan rasmiylashtirishning muhimligi.

Quyidagi jihatlar inobatga olinishi kerak:

- Ishlab chiqaruvchi va ta‘minlovchilar haqida ma’lumotlar (ularning turi va shu kundagi ahvoli), shuningdek qo‘yilgan talablar;
- Dastlabki xom ashyoni ishlab chiqaruvchida sifatni ta‘minlash tizimining mavjudligi;
- Dastlabki xom ashyoni ishlab chiqarish sharoiti va uning nazorati;
- Dastlabki xom ashyo va undan olinadigan preparatlarning tabiati va xususiyatlari.

Yuqorida qayd etilgan tizimdan o‘tgan (jihatlari va validatsiya jarayonlari amalga oshirilgan) dastlabki mahsulot chinlikni tekshirishdan ozod etiladi. Quyidagi mahsulotlarga mazkur tizim maqbul:

- Faqat bitta ishlab chiqaruvchidan yoki bitta ishlab chiqarish maydonidan olingan dastlabki xom ashyo;
- To‘g‘ridan-to‘g‘ri ishlab chiqaruvchidan kelayotgan yoki muxrlangan idishdan olingan dastlabki xom ashyo, qachonki ta‘minlovchi benuqson obro‘ga ega bo‘lsa, sifatni ta‘minlash tizimi

doimiy auditlardan (akkreditatsiya organi yoki preparatlarni ishlab chiqaruvchilar tomonidan) o'tkazib turilsa.

Har bir mahsulot MH bo'yicha tashqi nazoratdan o'tkaziladi.

15 - jadval

<i>Xom ashyoning miqdor birligi, kg</i>	Namuna hajmi
1 – 5	Hammasi
6 – 50	5 ta birlik
50 dan ortiq	partiyaning 1% birligi

O'simlik xom ashyosining sifatini tekshirish uchun partiyaning shikastlanmagan joyidan namuna olinadi.

Namunalar tashqi belgilari bo'yicha nazoratdan o'tkaziladi butunligi, maydalik darajasi, rangi, xidi, ifloslanganligi, mog'orlanmaganligi, shamollatilganda ham ketmaydigan ko'lansa xidi, zaharli o'simliklar bilan ifloslanganligi va mineral aralashmalar (tosh, qum, tuproq va b.) tekshiriladi. Agar dorivor o'simlik xomashyosi tashqi tekshirishdan o'tkazilganda MH talabiga to'g'ri kelmasa, tozalanib ikkinchi marta topshirilishi mumkin.

Ammo ombor zararkunandalari bilan II va III darajada zararlangan, yo'qolmaydigan xidga va zaharli yot o'simliklar bilan zararlangan bo'lsa bunday xomashyo ikkinchi marta qabul qilinmaydi.

Namuna olish. Har bir birlikdan 3 ta: xom ashyo qadog'ining yuqori, pastki va o'rtasidan namuna olinadi.

Olingan namunalar aralashtiriladi. Aralashtirilgan namunadan kvadrat usuli bilan o'rtacha namuna olinadi. Bunda xomashyo namunasi tekis kvadrat ko'rinishda yoyiladi va diagonal bo'yicha 4 ta uchburchakka bo'linadi, qarama – qarshi uchburchaklar tashlab yuboriladi, qolgan 2 tasi aralashtiriladi. YUqorida keltirilgan jarayon MH da keltirilgan og'irlikgacha qaytariladi.

O'rtacha (olingan namunalarning ortib qolgan qismi olib qo'yiladi) namunadan yuqoridagi usul yordamida analitik namuna olinadi. Analitik namuna og'irligi MH da keltirilgan jadvalga to'g'ri kelishi kerak.

Analitik namuna quyidagi aniqlikda tortiladi:

- 0,01 g – namuna og'irligi 50 g gacha;
- 0,1 g - namuna og'irligi 100 dan 500 g gacha;
- 1,0 g - namuna og'irligi 500 dan 1000 g gacha;
- 5,0 g - 1000 g dan ortiq.

Qadoqlangan xomashyodan namunalar yuqorida ko'rsatilgani kabi olinadi. Qadoqlangan xomashyo turkumlab (10 t dan oshmagan holda) qabul qilinadi.²⁰

23.1. Fitopreparatlar tahlili

Damlama va qaynatmalar – bu quruq yoki suyuq ekstrakt (konsentrat) lar, dorivor o'simliklardan tayyorlangan suvli ajratmalardir.

Damlama va qaynatmalar agar dorivor o'simlik miqdori ko'rsatilmagan bo'lsa 1:10 nisbatda, valeriananing ildizlaridan, adonis o'tidan 1:30 nisbatda tayyorlanadi.

Tarkibida kuchli ta'sir etuvchi moddalar saqlovchi dorivor o'simliklarning damlama va qaynatmalari ekstrakt (konsentrat) lardan 1:400 nisbatda tayyorlanadi.

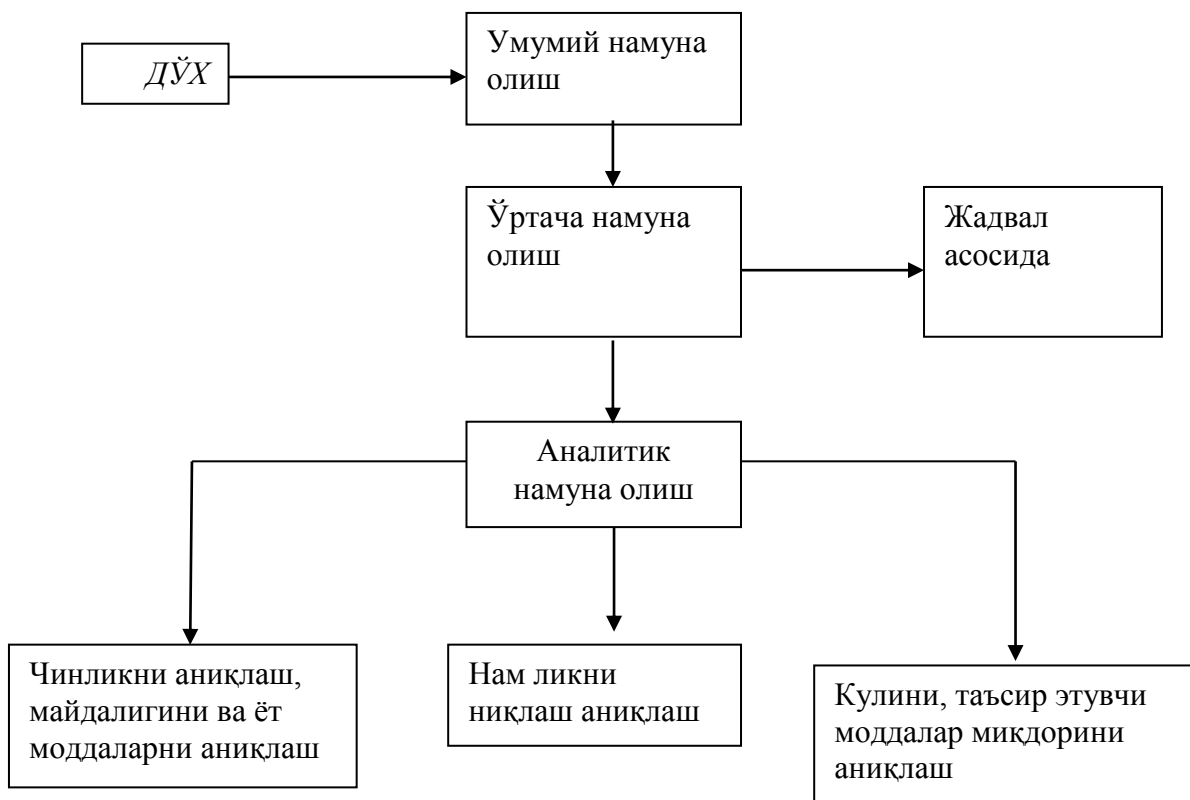
rangli ajratmalardir.

Tindirmalarni olishda turli usullardan foydalaniladi: matseratsiya, kasrli matseratsiya, perkolyasiya va b.

Tindirmalar quyidagi ko'rsatkichlar bo'yicha tahlil qilinadi:

- spirt miqdori yoki zichligi;
- quruq qoldiq;
- og'ir metallar;
- ta'sir etuvchi moddalar (xususiy maqolada ko'rsatilgan bo'ladi).

²⁰ Йоахим Эрмер, Джон Х., Мак Б., Миллер. Валидация методик в фармацевтическом анализе. Примеры наилучших практик, 1-е изд.: Пер. с англ. - М. : Группа компаний ВИАЛЕК, 2013-512с



Quruq qoldiqni aniqlash

5 ml nastoyka (tindirma) og'irligi oldindan o'lchangan byuksga solinadi, suvli hammomda quruq qoldiqgacha bug'latiladi, $102,5 \pm 2,5$ °S haroratda ikki soat davomida quritiladi. Eksikatorida 30 min sovutiladi va og'irligi o'lchanadi.

Og'ir metallarni aniqlash

5 ml nastoyka quruq qoldiqgacha quritiladi, 1 ml konsentrlangan sulfat kislotasi qo'shib asta-sekin yondiriladi, kuydiriladi. Qoldiq qaynab turgan 5 ml to'yingan ammoniy atsetat eritmasi bilan ishlanadi, kulsiz filtr qog'oz orqali filtrlanadi, 5 ml suv bilan yuviladi va filtratning hajmi 100 ml gacha etkaziladi; 10 ml hosil bo'lgan eritma og'ir metallarga sinovdan o'tkaziladi. Og'ir metallar miqdori 0,001% dan oshmasligi kerak.

Buning uchun 10 ml tarkibida og'ir metallar saqlovchi etalon eritma va 10 ml tekshiriluvchi eritmalarga 1 ml dan suyultirilgan sirka kislotasi, 1–2 tomchidan natriy sulfidi eritmasidan solinadi, 1 minutdan keyin eritmalar bir – biri bilan solishtiriladi. Solishtirish oq fonda vertikal xolda olib boriladi. Tekshirilayotgan eritmada hosil bo'lgan rang etalon eritma rangidan oshmasligi kerak.

Ekstraktlar – o'simlik xomashyosidan olingan konsentrlangan ajratmalardir. Ekstraktlar 3 xil bo'ladi:

4. Suyuq ekstraktlar – Extracta fluida;
5. Quyuq ekstraktlar – Extracta spissa (namligi 25% dan oshmasligi kerak);
6. Quruq ekstraktlar – Extracta sicca (namligi 5% dan ko'p bo'lmasligi kerak).

Ekstraktlar sifati tarkibidagi ta'sir etuvchi moddasi, og'ir metallar, suyuq ekstraktlar tarkibidagi spirt miqdori yoki zichligi, quruq qoldiq miqdori, quyuq va quruq ekstraktlar esa namligi va tarkibidagi biologik faol birikmalari bo'yicha baholanadi.

Quruq qoldiqni aniqlash

5 ml suyuq ekstrakt og'irligi oldindan o'lchangan byuksga solinadi, suvli hammomda bug'latiladi, 3 soat davomida $102,5 \pm 2,5$ °S haroratda quritiladi, so'ngra eksikatorida sovutiladi (30 min) va og'irligi o'lchanadi.

Namlikni aniqlash

0,5 g (aniq og'irlik) preparat $102,5 \pm 2,5$ °S haroratda 5 soat davomida quritgichda quritiladi, so'ngra 30 minut davomida eksikatorida sovutiladi va og'irligi o'lchanadi.

Og'ir metallarni aniqlash

1 ml suyuq ekstraktga yoki 1 g quyuq yoki quruq ekstraktga 1 ml konsentrlangan sulfat kislotaga qo'shib, asta – sekin yoqiladi, kuydiriladi.

Qoldiq ammoniy atsetatning 5 ml to'yingan eritmasi bilan ishlanadi, kulsiz filtr qog'oz orqali filtrlanadi, 5 ml suv bilan yuviladi va filtrat hajmi 20 ml gacha etkaziladi. Tayyorlangan eritmadan 10 ml olib og'ir metallarga sinov o'tkaziladi (0,01% dan oshmasligi kerak).

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dorivor o'simlik preparatlari tahlilining o'ziga xos tomonlari
2. Dastlabki xom ashyo spetsifikatsiyasi
3. Dorivor o'simlik xom ashyoning seriyasidan namunalarni olish
4. Fitopreparatlar tahlili
5. Dorivor o'simlik xom ashyosi tahlilida xromatografiya usullari
6. Fitopreparatlar sifatini baholashda optik tahlil usullari

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

5. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.

6. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

7. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.

8. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

24- MAVZU. STERIL FARMATSEVTIK MAXSULOTLARNING SIFATINI NAZORAT QILISH

Reja:

1. Steril mahsulotlarni ishlab chiqarish zonalari
2. Parenteral dori vositalari turlari
3. In'eksion dori shakllari spetsifikatsiyasi
4. Suvga qo'yilgan talablar

Tayanch iboralar: *Steril mahsulot, parenteral dori vositalari, in'eksion dori shakllari spetsifikatsiyasi.*

Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayoniga alohida e'tibor qaratilgan. Bunda mikroorganizmlar kontaminatsiyasi, zarrachalar va pirogenlar bilan ifloslanishiga yo'l qo'ymaslik talab etiladi. Steril dori vositalarining sifatini ta'minlash ular uchun mufassal ishlab chiqilgan va validatsiyadan o'tgan texnologiya va protseduralariga bog'liqdir. Mazkur vazifalarni bajarish uchun yuqori malakali xodimlar zarur bo'ladi.

Steril dori vositalari toza joylarda (zona) ishlab chiqariladi. Toza joylarga xodimlar, materiallar, jixozlar, xom ashyo va b. havo shlyuzlari orqali kiritiladi. Toza joylarning havosi filtrlangan bo'lishi va talab darajasida toza bo'liishi kerak. Komponentlar, mahsulotni tayyorlash va idishlarni to'ldirish toza joylardagi alohida ajratilgan joylarda olib boriladi. Texnologik jarayonlar 2 ta kategoriyaga bo'linadi: birinchisi, bunda mahsulot birlamchi o'ramda sterillanadi (finish sterillash), va ikkinchisi - barcha jarayonlar aseptik sharoitda olib boriladi..

24.1. Steril mahsulotlarni ishlab chiqarish zonalari

Steril mahsulotlarni ishlab chiqarishning toza zonalari ishlab chiqarish sharoitiga qarab tasniflanadi. Har ishlab chiqarish jarayoni ma'lum darajadagi tozalikni (xom ashyo, materiallar va

mahsulotda kontaminatsiya zarrachalari yoki mikroorganizmlarning iloji boricha bo‘lmasligi) talab etiladi. Ishlab chiqarishning “jixozlangan”(toza xonalar qurilgan va ishlaydi, asbob –uskunalar bilan to‘liq jixozlangan, lekin xodimlar yo‘q) va “ishga tushirilgan” («ekspluatiruemoe», toza xonalar qurilgan va ishlaydi, asbob –uskunalar bilan to‘liq jixozlangan, lekin xodimlar mavjud) xolatlari mavjud. Ularning ikkisiga ham tozaligi bo‘yicha talablar belgilab qo‘yilgan.

Toza joylar 4 ta sinfga bo‘linadi:

A sinfi – lokal zona, mahsulot sifatiga yuqori darajada havf-xatar mavjud, jumladan to‘ldirish, tiqinlar bilan yopish joyi, ampullar i flakonlar ochiq xolatda bo‘ladi.

B sinfi – A zonasini o‘rab turuvchi zona, aseptik sharoitda tayyorlash va to‘ldirish uchun mo‘ljallangan.

C va D sinfi – steril mahsulotlarni ishlab chiqarishda eng kam havf-xatar tug‘diruvchi jarayonlarni olib borish uchun mo‘ljallangan toza zonalar.

Toza bino va toza joylar aerozol zarrachalarning maksimal ruxsat etilgan soniga qarab tasniflanadi.

16 - jadval

Zona	1 kub. m havoda aerozol zarrachalarning maksimal ruxsat etilgan soni			
	Jixozlangan xolatda		ishga tushirilgan xolatda	
	0,5 mkm	5,0 mkm	0,5 mkm	5,0 mkm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	reglamentlanmagan	reglamentlanmagan

Har bir toza bino va toza joylar ishlayotgan vaqtda albatta doimiy monitoring qilib boriladi. Monitoring olib borish uchun namunalarni olish joyi natijalar va havf-xatarni tahlil qilish asosida tanlanadi. Aseptik jarayonlarni olib borishda doimo mikrobiologik monitoring olib boriladi (namunalar havodan sedimentatsion va aspiratsion usullar yordamida, jixozlar yuzasidan esa tampon bilan yuvish va kontakt plastinlar yordamida). Monitoring natijalari seriya uchun dose tuzishda (mahsulotni chiqarishga ruxsatnoma olishda) inobatga olinadi. Havf-xatar tug‘diruvchi jarayonlarni bajargandan so‘ng albatta yuzalar va xodimlar monitoring qilinadi. Shuningdek, tozalash va dezinfeksiya tizimlari validatsiya qilingandan so‘ng qo‘shimcha mikrobiologik monitoringdan o‘tkaziladi. Ba’zi xollarda ishlab chiqarishda havf-xatarni kamaytiruvchi izolyasiyalangan texnologiyadan foydalaniladi.

Birlamchi o‘ramlar komponentlarini tayyorlash va boshqa maqsadlar uchun belgilangan materiallar D sinfiga to‘g‘ri keluvchi ishlab chiqarish zonalarida, mahsulotlar bilan to‘ldirish esa S sinfiga mansub muxitda olib boriladi.

Kontaminatsiya yuqori bo‘lishi mumkin bo‘lgan sharoitlarda, ya’ni to‘ldirish jarayoni juda sekinlik bilan olib borilsa, yoki idishlarning bo‘g‘izi katta bo‘lsa yoki ularni yopishdan oldin 1 necha daqiqa ochiq xolatda ushlab turish talab etilgan xollarda (havf-xatar yuqori) to‘ldirish jarayoni A sinfiga mos joylarda olib boriladi. Surtma, krem, suspenziya va emulsiyalar sterillashdan oldin odatda S sinfiga mos sharoitda tayyorlanadi va qadoqlanadi.

Birlamchi o‘ramlar komponentlarini tayyorlash va boshqa maqsadlar uchun belgilangan materiallar bilan olib boriladigan operatsiyalar yuvilgandan so‘ng D sinfiga to‘g‘ri keluvchi ishlab chiqarish zonalarida, mahsulotlar aseptik sharoitlarda tayyorlangan bo‘lsa to‘ldirish va ishlov berish jarayonlari A sinfiga mansub zonada va V sinfiga mansub muxitda olib boriladi.

Toza zonalarda minimal miqdorda kerak bo‘ladigan xodimlarning bo‘lishi talab etiladi. Barcha xodimlar (xatto tozalash, texnik xizmat ko‘rsatuvchi xodimlar ham) steril dori vositalarini ishlab chiqarish savollari, shaxsiy gigiena va mikrobiologiya asoslari yuzasidan instruktajlardan o‘tib turishlari va doimiy malakalarini oshirib borishlari lozim. Kiyinish, yuvinish, ko‘cha kiyimlarini ishlab chiqarish zonalarida kiyimaslik kabi vazifalar yo‘riqnomalar asosida olib boriladi.

Har bir xodim toza yuvilgan va sterillangan kiyimlar, qo‘lqoplar va maskalarda (ular har smenada almashtirib turiladi) ishlashi talab etiladi.

Steril dori vositalarini ishlab chiqarish korxonalarida jixozlar, xizmat ko'rsatish xonalari toza va sterillangan, dezinfeksiyalangan bo'lishi, yuvish va dezinfeksiya uchun mo'ljallangan vositalar yo'riqnomalar asosida mikrobiologik tozalikga tekshirilgan va sterillangan bo'lishi kerak.

Suv olish manbasi, suvni tayyorlash uchun mo'ljallangan jixozlar va olingan suv kimyoviy va biologik kontaminantlarga, kerak bo'lganda endotoksinlarga tekshirib borilishi va monitoring qilinishi hamda hujjatlashtirilishi kerak.

Agar mahsulotni (oxirgi o'ramda) sterillash mumkin bo'lmasa, u xolda eritmalar yoki suyuqliklar steril filtr (poralarning nominal kattaligi 0,22 mkm) orqali filtrlanadi.

Parenteral mahsulotning birlamchi qadog'i individual (har biri) (poshtucho) mexanik zarrachalarga (yot aralashmalarga) belgilangan yorug'lik darajasida va ishchi soha fonida vizual nazoratdan muntazm o'tkaziladi va rasmiylashtiriladi.

Tayyor mahsulotlar sterillikka validatsiyadan o'tgan usullar yordamida tekshiriladi.

Sterillik sinovlarini o'tkazish uchun tanlab olingan namunalar barcha seriya uchun representativ bo'lishi, va seriyaning eng ko'p havf-xatar keltirishi mumkin bo'lgan qismidan olingan namunalarni saqlashi keark, jumladan:

a) aseptik sharoitda to'ldirilgan mahsulotlar uchun, olingan namunalar seriyani ishlab chiqarishdagi to'ldirish jarayoni olib borilgan avvaligi va oxiridagi konteynerlarni (birlamchi qadoqlar) o'z ichiga olgan bo'lishi kerak;

b) termik sterilizatsiyadan o'tgan mahsulotlar (oxirgi qadoqda yoki o'ramda) uchun namunalar yuklashning eng sovuq bo'limidan olinishi kerak.

24.2. Parenteral dori vositalari turlari

Parenteral dori vositalariga suvli va suvsiz eritmalar, suspenziya, emulsiya va quruq moddalar (kukunlar, g'ovak massalar, tabletkalar) kiradi. Quruq moddalarni ishlatishdan oldin steril erituvchida eritiladi. Hajmi 100 ml va undan ortik bo'lgan parenteral eritmalar infuzion eritmalarga kiradi.

Parenteral dori vositalari steril bo'lishi, tarkibida mexanik aralashmalarni saqlamasligi, pirogenlik va toksikologikligi (zaharlilik) bo'yicha barcha talablarga javob berishi kerak. In'eksion dori preparatlari izotonik, izogidrik va izoinik bo'lishi lozim. In'eksion eritmalarini tayyorlashda in'eksiya uchun suv, moylar, etiloleat, shuningdek ular bilan birgalikda etil spirti, glitserin, propilenglikol, benzilbenzoat va boshqa erituvchilar ishlatiladi.

Parenteral dori preparatlarni tayyorlashda konservantlar, antioksidantlar, stabilizatorlar, emulgatorlar va boshqa yordamchi moddalardan foydalaniladi. Masalan, askorbin, xlorid, vinotosh, limon, sirka kislotalari, natriy karbonat, natriy gidrokarbonat, o'yuvchi ishkorlar, natriy yoki kaliy sulfid, bisulfid yoki metabisulfid, natriy tiosulfat, fenol, butanol, rongalit va boshqalar.

- Yordamchi moddalar qo'shilayotganda agar xususiy maqolada ko'rsatilmagan bo'lsa, krezol, fenol, xlorbutanolning miqdori 0,5% gacha, kaliy yoki natriy metabisulfid, sulfid yoki sulfid angidridining esa 0,2% gacha bo'lishi mumkin.

- In'eksion eritmalar in'eksiya uchun suv yoki xususiy maqolada ko'rsatilgan erituvchi bilan solishtirilganda, agar boshqa ko'rsatmalar bo'lmasa tiniq bo'lishi kerak.²¹

24.3. In'eksion dori shakllari spetsifikatsiyasi

In'eksion dori shakllari (in'eksiya uchun eritmalar, suspenziya, emulsiyalar) quyidagi ko'rsatkichlar bo'yicha DF XI ning "In'eksiya uchun dori shakllari" maqolasi va xususiy maqolalarda keltirilgan talablarga binoan tahlil kilinadi:

- tashqi ko'rinishi (tavsiflanishi);
- sterillash va quyish shartlari;
- chinligi;
- tiniqligi;
- rangliligi;
- kislotaligi yoki ishqoriyligi, pH va mexanik aralashmalar;

2. ²¹ Стандартизация и контроль качества лекарственных средств : Учебное пособие / Н.А. Тюкавкиной, А.С. Берлянд, Т.Е. Елизарова и др. ; Под ред. Н.А. Тюкавкиной. –М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2008 г.-384с.

- zichligi;
- qovushqoqligi;
- yot moddalar;
- osmolyarligi;
- to'ldirilish hajmi (ampula, flakon va b);
- pirogenligi yoki bakterial endotoksinlar (LAL test);
- toksikligi (zaharliligi);
- sterilligi;
- zarrachalar kattaligi (suspensiyalar uchun);
- miqdoriy tahlil;

In'eksiya uchun ishlatiladigan quruq dori shakllari quyidagi ko'rsatkichlar bo'yicha tahlil qilinadi:

- tashqi ko'rinishi (tavsiflanishi) chinligi;
- o'rtacha og'irligi va og'irligi bo'yicha bir xilligi;
- tiniqligi;
- rangliligi;
- kislotalik yoki ishqoriyligi, pH va mexanik aralashmalar, yot moddalar;
- pirogenligi yoki bakterial endotoksinlar (LAL test);
- toksikligi (zaharliligi);
- xloridlar, sulfatlar va b.
- kuritgandagi massaning yo'qolishi yoki suv (K.Fisher usulida aniqlanadi);
- idishdagi dori modda og'irligi (ampula, flakon va boshqalar);
- sulfat kuli va og'ir metallar, sterilligi;
- dozalar bir xilligi;
- miqdoriy tahlil;

Parenteral dori preparatlarning rangi DF X1 nashrida keltirilgan «Suyuqliklarning rangini aniqlash» maqolasi bo'yicha ranglilik etalonlari bilan yoki xususiy maqolada keltirilgan ko'rsatmalar bo'yicha aniqlanadi.

In'eksion eritmalarining idishlardagi hajmi nominal hajmdan ko'p bo'lishi kerak (13-jadval).

17-jadval

Idishlardagi in'eksion eritmalarining hajmi

Nominal hajm, ml	To'ldirish hajm, ml		To'ldirishni nazorat qilish uchun olingan idishlar soni, ta
	Qovushqoq bo'lmagan eritmalar	Qovushqoq (vyazkie) eritmalar	
1,0	1,10	1,15	20
2,0	2,15	2,25	20
5,0	5,30	5,50	20
10,0	10,50	10,70	10
20,0	20,60	20,90	10
50,0	51,0	51,50	5
50,0 dan ko'p	nominaldan 2% ga ko'p	nominaldan 3% ga ko'p	

Hajmi 50 ml gacha bo'lgan idishlardagi nominal hajm kalibrlangan shprints yordamida, 50 ml va undan ko'p bo'lganlarida – kalibrlangan silindrlarda $20 \pm 2^{\circ}\text{S}$ haroratda aniqlanadi.

Eritmalar hajmi nominal hajmdan kam bo'lmashligi kerak. Parenteral dori vositalari umumiy yoki xususiy maqolalarda keltirilgan usullarda sterillanadi (sterillash DF XI nashr, 2 qism, 187 b, zaharlilik 182 b va pirogenligi 183 b).

shuningdek, bunday dori vositalari mexanik aralashmalarga tekshiruvdan o'tishi kerak.

Quruq parenteral dori vositalarining o'rtacha og'irligi tekshiriladi. Bunda 20 ta ochilgan idishlar 0,001g aniqlikda og'irliklari alohida-alohida o'lchanadi, idish ichidagi dori moddasi suv yoki maqolada keltirilgan erituvchi yordamida yuviladi, $100-105^{\circ}\text{S}$ haroratda 1 soat davomida quritiladi.

Idishlar va boshqa vositalarining (qopqoq) yana og'irligi o'lchanadi. So'ngra 20 ta idishning o'rtacha og'irligi va har bir idishdagi dori preparatining og'irligi hisoblanadi.

Har bir idishdagi og'irlik o'rtacha og'irlikdan jadvalda keltirilgan chetlanishlarga mos kelishi va bu chetlanishlar $\pm 15\%$ dan oshmasligi kerak.

18 - jadval

Bitta idishdagi modda og'irligining chetlanishi

Idishdagi modda, g	Yo'l qo'yilgan chetlanish, %
0,1 va undan kam	$\pm 10,0$
0,1 dan ko'p va 0,3 dan kam	$\pm 7,5$
0,3 va undan ko'p	$\pm 5,0$

Agar 2 ta idishdagi modda og'irligidagi chetlanish jadvaldagiga mos kelmasayu, lekin $\pm 15\%$ dan oshmasa, unda tekshiruvlar yana 40 ta idishlarda olib boriladi. Bunda topilgan chetlanishlar jadvaldagidan bittasi ham katta bo'lmasligi kerak.

20 ta idishdagi moddaning o'rtacha og'irlikdagi chetlanishi xususiy maqolada keltirilgan nominal miqdorga nisbatan $\pm 5\%$ gacha bo'lishi kerak. 0,05 g va undan kam og'irlikda dori moddasini saqlaydigan in'eksiya uchun quruq steril dori vositalari va suspenziyalar dozalarining bir xilligiga tekshiriladi.

Tekshirishlar 10 ta idishlarda alohida-alohida xususiy maqoladagi miqdoriy tahlil usullari yordamida olib boriladi. Idishlardagi dori modda miqdori nominaldan $\pm 15\%$ gacha chetlanishi mumkin. Agar har bir idishdan chetlanish $\pm 15\%$ oshib ketsayu, lekin $\pm 25\%$ gacha bo'lsa, unda tekshiruvlar qo'shimcha yana 20 ta idishlarda olib boriladi. Bunda har bir idishdagi modda miqdordagi chetlanish $\pm 15\%$ dan oshmasligi kerak.

Suspenziyalar uchun qatlamlar ajralishi tekshiriladi. Bunda agar xususiy maqolalarda boshqa yo'riqlar ko'rsatilmagan bo'lsa, suspenziyalar chayqatib bo'lgandan so'ng qatlamlarning ajralish vaqti 5 minutdan kam bo'lmasligi kerak. Suspenziyalar 0840 sonli ignadan shpritsga osongina o'tish kerak.

24.4. Suvning sifatiga qo'yilgan talablar

Suvning sifatiga qo'yilgan talablar turli davlatlarda turlicha. Quyida Yevropa, AQSH va Rossiya davlatlarida suvning sifatiga qo'yilgan talablar tasnifini ko'rib chiqamiz.

Yevropada dori vositalarini ishlab chiqarishda foydalanadigan suvning sifatiga qo'yilgan talablar Yevropa farmakopeyasida (EP) keltirilgan. Unga ko'ra suv quyidagi turlarga bo'linadi:

- tozalangan suv;
- yuqori darajada tozalangan suv;
- in'eksiya uchun suv.

Boshqa turdagi suvlardan ham foydalanish mumkin. 19 - jadvalda suvning sifat ko'rsatkichlari va ularning me'yorlari keltirilgan.

19 - jadval

Suvning sifat ko'rsatkichlari va ularning me'yorlari

No	Ko'rsatkich	O'lchov birligi	Balk formadagi tozalangan suv	YUqori darajada tozalangan suv	Balk formadagi in'eksiya uchun suv
1	Mikroblifiloslanish	KOE*	1 ml da 100	100 ml da 10	100 ml da 10
2	Umumiy organik uglerod (TOC)	mg/l (ppb*)	0,5 (500)	0,5 (500)	0,5 (500)
3	O'tkazuvchanlik	mkCm/sm 20 ⁰ S da	4,3	1,1	1,1
4	Nitratlar	ppm**	0,2	0,2	0,2
5	Alyuminiy	ppb**	10	10	10
6	Og'ir metallar	ppm**	0,1	-	-
7	Bakterial endotoksinlar	ED/ml (IU/ml)	***	<0,25	<0,25

*KOE – koloniya hosil qilish birligi

** ppb- milliardga to‘g‘ri keluvchi qism, ppm - millionga to‘g‘ri keluvchi qism

***<0,25 bakterial endotoksinlarni keyinchalik olib tashlanmagan dializ uchun ishlatiladigan eritmalarni ishlab chiqarishda qo‘llaniladigan tozalangan suvdan foydalanilganda.

Tozalangan suv (Purified Water - PW) – sterillik va airoganlik talab etilmagan dori vositalari uchun mo‘ljallangan suv. Tozalangan suv ikki xil bo‘ladi: tozalangan suv balk-formada (qadoqlanmagan, ishlab chiqarishda qo‘llaniladi) va tozalangan suv (qadoqlangan o‘ramda).

Tayyorlash usullari: distillyasiya, ion almashinish, qaytar osmos yoki inson uchun mo‘ljallangan suvga qo‘yilgan talablarga javob beruvchi suvdan (ichiladigan suv) olinadigan boshqa usul. Suvning o‘tkazuvchanligi 20 - jadvalda keltirilgan me‘yorlardan (tegishli haroratlarda) oshmasligi kerak.

20 - jadval

Suvning o‘tkazuvchanligiga qo‘yilgan talablar va me‘yorlari (tegishli haroratlarda)

Harorat, S	0	10	20	25	30	40	50	60	70	75	80	90	10
O‘tkazuvchanlik, kSm/sm	2,4	3,6	4,3	5,1	5,4	6,5	7,1	8,1	9,1	9,7	9,7	9,7	10,

Tozalangan suv (qadoqlangan o‘ramda) uchun yuqorida qayd etilgan ko‘rsatkichlardan tashqari kislotalilik, ishqoriylik, oksidlanuvchi moddalar miqdori, xloridlar, sulfatlar, ammoniy, kalsiy, magniy va quruq qoldiq miqdorlari nazorat etiladi.

Yuqori darajada tozalangan suv (Highly Purified Water - HPW) – yuqori biologik sifat talab etiladigan dori vositalarini tayyorlash uchun mo‘ljallangan suv.

Tayyorlash usullari: ikki marotaba qaytar osmos boshqa tan olingan usullar bilan birgalikda, masalan ultrafiltrlash va deionizatsiyalash usullari.

21 - jadval

Yuqori darajada tozalangan va in‘eksiya uchun suvning o‘tkazuvchanligiga qo‘yilgan talablar va me‘yorlari (tegishli haroratlarda)

Harorat, S	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
O‘tkazuvchanlik, kSm/sm	0,6	0,8	0,9	1,0	1,1	1,3	1,4	1,5	1,7	1,8	1,9	2,1
Harorat, S	60	65	70	75	80	85	90	95	10			
O‘tkazuvchanlik, kSm/sm	2,2	2,4	2,5	2,7	2,7	2,7	2,7	2,9	3,1			

In‘eksiya uchun suv (Water for Injections - WFI) – parenteral dori vositalarini tayyorlash uchun mo‘ljallangan suv (substansiyalarni eritish yoki suyultirish uchun mo‘ljallangan balk - formadagi in‘eksiya uchun suv), yoki parenteral qo‘llash uchun mo‘ljallangan dori vositalari uchun (sterillangan in‘eksiya uchun suv).

Balk - formadagi in‘eksiya uchun suv (Water for Injections in bulk - WFI) - inson uchun mo‘ljallangan suvga qo‘yilgan talablarga javob beruvchi suvdan (ichiladigan suv) olinadigan yoki tozalangan suvdan olingan suv. Olinish usuli – distillyasiya.

Sterillangan in‘eksiya uchun suv (Sterilized Water for Injections) – konteynerlarga joylashtirilgan, tiqinlab berkitilgan va issiq sterilizatsiyadan o‘tgan balk - formadagi in‘eksiya uchun suv. Sterillangan in‘eksiya uchun suvning nazorati uchun shuningdek nominal xajmi 10 ml bo‘lgan konteynerlarning kislotaliligi va ishqoriyligi, o‘tkazuvchanligi (nominal xajmi 10 ml va undan kam bo‘lgan konteynerlar uchun maksimum 25 mkSm/sm va maksimum 5 mkSm/sm nominal xajmi 10 ml dan ko‘p bo‘lgan konteynerlar uchun), oksidlanuvchi moddalar miqdori, xloridlar, nitratlar,

sulfatlar, alyuminiy, ammoniy, kalsiy, magniy va quruq qoldiq, ko‘rinmaydigan zarrachalar, sterilligi va bakterial endotoksinlar miqdorlari nazorat etiladi.

Amerika Qo‘shma shtatlarida suvning quyidagi ko‘rinishlari qayd etilgan:

- In‘eksiya uchun suv (Water for injection - WFI), USP;
- Bakteriostatik in‘eksiya uchun suv (Bacteriostatic water for injection);
- Sterillangan ingalyasiya uchun suv –(Sterile water for inhalation) ;
- Sterillangan in‘eksiya uchun suv –(Sterile water for Injection);
- Sterillangan irrigatsiya uchun suv –(Sterile water for irrigation);
- Tozalangan suv (Purified water);
- Sterillangan tozalangan suv (Sterile purified water).

18-jadvalda ikki xil suv uchun AQSH ning USP-34 bo‘yicha sifat ko‘rsatkichlari keltirilgan.

Umumiy organik uglerod (UOU-TOS) va o‘tkazuvchanlik USP ga 1996 yilda, Yevropa Farmakopeyasiga esa – keyinroq.

Bugungi kunda Rossiyada suv uchun 2 ta maqola mavjud.

Tozalangan suv. FM 42-2619-97. In‘eksiya uchun mo‘ljallanmagan dori vositalarini tayyorlash uchun qo‘llaniladi. Tiniq, rangsiz, xidsiz va mazasiz suyuqlik. Sifat ko‘rsatkichlari: rN (5,0 dan 7,0 gacha), quruq qoldiq, qaytaruvchi moddalar, uglerod dioksidi, nitrit va nitratlar, ammiak, xloridlar, sulfatlar, kalsiy, og‘ir metallar va mikrobiologik tozaligi (1 ml da mikroorganizmlar 100 dan oshmasligi kerak).

In‘eksiya uchun suv. FM 42-2620-97. Olinish usullari: distillyasiya va qaytar osmos. Sifat ko‘rsatkichlari: rN (5,0 dan 7,0 gacha), quruq qoldiq, qaytaruvchi moddalar, uglerod dioksidi, nitrit va nitratlar, ammiak, xloridlar, sulfatlar, kalsiy, og‘ir metallar va mikrobiologik tozaligi (1 ml da mikroorganizmlar 100 dan oshmasligi kerak). Apirogen bo‘lishi, antimirkob moddalar va boshqa qo‘shimchalar saqlamasligi kerak.

22 – jadval

AQSH USP -34 bo‘yicha suvning sifat ko‘rsatkichlari

Ko‘rsatkichlar	Tozalangan suv	In‘eksiya uchun suv
Umumiy organik uglerod (UOU-TOS)	500 ppb (643 moddasi bo‘yicha)	500 ppb (643 moddasi bo‘yicha)
O‘tkazuvchanlik	645 moddasi bo‘yicha	645 moddasi bo‘yicha
Mikrobli ifloslanish (45 moddasi bo‘yicha)	100 KOE/ml	10 KOE/100ml
Bakterial endotoksinlar	-	0,25 TB/ml

Bugungi kunda farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarida asosan tozalangan suv (PW), yuqori darajada tozalangan suv (HPW) va in‘eksiya uchun suvdan (WFI) foydalanilmoqda.

Tozalangan suv nosteril dori shakllarini tayyorlashda, bug‘ (par) olish uchun, ampula va flakonlarni (oxirgi chayish jarayonidan tashqari) yuvishda ko‘llaniladi.

In‘eksiya uchun suv esa steril dori vositalarini tayyorlash va birlamchi o‘ramlarni (qadoqlar) chayish uchun mo‘ljallangan. In‘eksiya uchun suv turli davlatlarda turli xil usullarda olinadi, masalan AQSH, Rossiya va Yaponiyada distillyasiya va qaytar osmos usullarida, AQSH va Yaponiyada shuningdek ultrafiltratsiya usulida, Yevropada esa faqat distillyasiya usulidan foydalanish belgilab qo‘yilgan.

YUqori darajada tozalangan suv EMEA tomonidan birlamchi o‘ramlarni oxirgi marta chayish va attestatsiya (validatsiya) (Note for Guidance on Quality Water for Pharmaceutical Use, CPMP/QWP/158/01, EMEA/CVMP/115/01, 2002 yil) jarayonlari uchun tavsiya etilgan.

Suvning sifati doimiy ravishda nazorat etilib turishi kerak.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini ta‘minlash
2. Ishlab chiqarish jarayonining kontaminatsiyasi
3. Steril mahsulotlarni ishlab chiqarish zonalari
4. Toza joylarning sinflanishi

5. Steril dori vositalarini ishlab chiqarishiga qo'yilgan talablar
6. Parenteral dori vositalari turlari
7. In'eksion dori shakllari spetsifikatsiyasi
8. In'eksiya uchun ishlatiladigan quruq dori shakllariga qo'yilgan talablar
9. In'eksion eritmalarning nominal xajmi
10. In'eksion dori vositalarini ishlab chiqishda qo'llaniladigan xom va yordamchi vositalar
11. In'eksion dori vositalarini ishlab chiqishda qo'llaniladigan suvning sifatiga qo'yilgan talablar
12. Suvning sifatini baholashda qo'llaniladigan tahlil usullari

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

25-MAVZU: KO'Z TOMCHILARINI SIFATINI TA'MINLASH

Ko'z tomchilari bu ko'zga tomizishga mo'ljallangan dori shakli bo'lib, ko'z yoshiga izotonik bo'lishi kerak.

Ko'z tomchilari ishlab chiqarishda steril erituvchilar: tozalangan suv, izotonik bufer eritmalar, moylar va boshqalar ishlatiladi.

Stabilizator, konservant, prolangator va boshqa yordamchi moddalar: NaCl. Na₂SO₄ . Na₂S₂O₃, H₃BO₃, askorbin kislotasi, selluloza xosilalari ishlatiladi. Ko'z tomchilari sterilikka, mexanik moddalar yo'qligiga tekshiriladi. Ishlatiladigan usullar xususiy maqolalarda keltirilgan bo'ladi.

*20%li Sulfatsil-natriy ko'z
tomchilari*

SOLUTIO SULFACILII NATRII 20 %

FM 42-0087196801

Tarkibi:

Sulfatsil natriy (FM 42-2714-90)	-200g
Natriy tiosulfat (FM 42-2871-98)	-1,0g
Xlorid kislotasi 1 M (DF XI, 2jild, 78b)	- pH 7,7 – 8,0 gacha
Tozalangan suv (FM 42-2619-97)	- 1 l gacha

Tavsiflanishi: Rangsiz yoki bir oz rangli tiniq suyuqlik.

CHinligi: Preparat birlamchi aromatik aminlarga xos sariq-zarg'aldoq rangli cho'kma hosil qiladi. (DF XI, 1jild, 159 b)

1 ml preparatga 1 ml mis sulfat eritmasidan qo'shilganda havo – yashil rang hosil qiladi, keyinchalik bu rang o'zgaradi.

Preparat natriyga xos B reaksiyasini beradi (DF XI, 1 jild, 159 b).

*Tiniqligi:*Preparat tiniq bo'lishi kerak (DF XI, 1 jild, 198b).

Rangliligi: Preparatning rangi №6b ranglilik etalonining rangidan oshmasligi kerak (DF XI, 1 jild, 194 b).

pH. 7,5 dan 8,7 gacha (potensiommetrik, DF XI, 1 jild,, 113 b)

Nominal xajm. Tyubikdagi shakli uchun xajm 1,3 ml dan kam bo'lmasligi kerak . Xajm 2,0 yoki 5,0 ml li shpritslarda o'lchanadi (shprits o'lchamlari 0,1ml bo'lishi kerak).

Flakondagi shakli uchun 5ml \pm 5%.

Mexanik yot aralashmalar.

Preparat RDI 42-504-00 talablariga javob berishi kerak.

Sterilligi: preparat sterill bo'lishi kerak. Sinovlar membranali filtrlash usulida olib boriladi. (DF XI, 2 jild, 187b).

YOt moddalar: 1 ml preparatga 4 ml suv qo'shiladi. 0,01 ml hosil bo'lgan eritmadan (400 mkg) olib Silikagel [60 F 254 yoki PTSX – PA – UF (7,5 X 15 sm)] plastikalarning start chizig'igacha tomiziladi.

YOniga 0,01ml (20mkg), 0,005 ml (10mkg), 0,0025 (5 mkg) 0,2% li guvox sulfatsil natriy va 0,01 ml (20mkg) 0,2% li streptotsidning guvox andoza moddasining eritmasidan tomiziladi. Plastinka havoda quritiladi, 10:5:5:2 nisbatdagi N – butanol -95% li etanol – suv – konsentrlangan ammiak eritmasidan tashkil topgan aralashma bilan to'yintirilgan xromatografik kameraga joylashtiriladi va xromatografiyalanadi. Qo'zg'alanuvchan faza start chizig'idan 10 sm gacha ko'tarilganda, plastinka kamerada olinib, 100-105⁰ S haroratda 10 min davomida quritiladi, sovutiladi va 4-

dimetilaminobenzaldegidning 2% li eritmasi bilan purkaladi. Bunda xromatogrammada hosil bo'lgan dog'ning kattaligi va rangi streptotsidning guvox andoza moddasi (SGAM) nikidan oshmasligi kerak (5% dan oshmasligi).

Miqdoriy tahlil.

1 ml preparat xajmi 25 ml bo'lgan kolbaga solinadi, ustiga 10 ml suyultirilgan xlorid kislotasidan qo'shib aralashma xajmi 80 ml gacha suv bilan etkaziladi. Kolba yopiladi va aralashtiriladi. Aralashma 0-10⁰ S gacha sovutiladi va astalik bilan 0,15 – 0,20 ml tropeolin 00 yoki neytral qizili indikator ishtirokida titrlanadi (" nitritometriya" usuli). Bir vaqtning o'zida nazorat tajribasi o'tkaziladi.

1 ml 0,1m natriy nitrit eritmasi 0,02542 g $C_8N_9N_2NaO_3S \cdot N_2O$ ga to'g'ri keladi. Uning miqdori 19,4 dan 20,6% gacha bo'lishi kerak.

Saqlanishi: 15⁰S dan yuqori bo'lmagan haroratida yorug'lik tushmaydigan (tyubiklar uchun), 25⁰S dan yuqori bo'lmagan, yorug'lik tushmaydigan joylarda (flakondagi dori turi uchun) saqlanadi.

YAroqlilik muddati 2 yil.

Ishlatilishi: mikrobg qarshi vosita.

Nazorat savollari:

1. Ko'z tomchilari sifatiga qo'yilgan talablar.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. «Dori vositalari sifat standartlarining asosiy qoidalari» Tst-42-01-2002
2. Davlat farmakopeyasining amaldagi nashrlari
3. Me'yoriy hujjatlar nusxalari
4. O'zR «Standartlash to'g'risidagi qonuni» 1993 yil 28 dekabr
5. O'zR «Dori vositalari va farmatsevtik faoliyati haqidagi qonun» 1997 yil 25 aprel
6. O'zR farmatsevtika faoliyati 2003, 2001 yy, I-III t.
7. Kasakin I.Vnedrenie standartov GMP i ISO.Remedium.2003g. YAnvar-Fevral. 82-83s.
8. Pleteneva T.V. i dr. Znachenie novyx mejdunarodnyx standartov v gosudarstvennyx sistemax upravleniya kachestvom lekarstvennyx sredstv. Farmatsevtika jurnali, №3, 2003. 31-31b.
9. Arzamashev A.P. Osobennosti sistema standartizatsii substansiy v usloviyax rynochnoy ekonomiki. Remedium.2006g. Sentyabr 57-59s

26-MAVZU: JIXOZLAR TOZALIGI VA UNI ANIQLASHDA QO‘LLANILADIGAN ANALITIK USULLAR

Reja:

1. Jixozlar tozaligi va kontaminatsiya turlari
2. Jixozlarni tozalash usullari
3. Jixozlar tozaligini aniqlashda qo‘llaniladigan analitik usullar
4. Jixozlar yuzasidagi kontaminantlar uchun maqbullik mezonini aniqlash

Tayanch iboralar: *Jixozlar tozaligi, jixozlar kontaminatsiyasi, kontaminantlar va kontaminantlar uchun maqbullik mezonini.*

Dori vositalari standartlar asosida ishlab chiqariladi. Mazkur standartlarda dori vositalarini ishlab chiqish, ishlab chiqarish va sifatining nazoratiga juda katta talablar qo‘yilgan.

Bugungi kunda farmatsevtik mahsulotlar ishlab chiqarishni analitik usullarsiz tassavur qilib bo‘lmaydi. Analitik usullardan dori vositasini ishlab chiqarishning barcha bosqichlarida, jumladan texnologiyasi, foydalanilayotgan xom ashyo, oraliq va tayyor mahsulot sifatini baholashda, va nixoyat qo‘llanilgan jixozlarning tozaligini aniqlashda foydalaniladi. Dastlabki, oraliq va tayyor mahsulotlarni kontaminatsiyadan saqlash maqsadida jixozlarni tozalash jarayoni olib boriladi, ushbu jarayon dori vositalarini ishlab chiqarishda eng muhim bosqichlardan biri bo‘lib hisoblanadi. Sababi bitta jixozda bitta emas balki bir nacha mahsulotlar ishlab chiqarilmoqda.

Tozalash jarayonini olib borish uchun avvalo iflos turini aniqlash lozim. Ifloslanish (kontaminatsiya) havoda, jixozda yoki materialda bo‘lishi mumkin va u qoldiqlarning ma‘lum yuzadagi miqdori (konsentratsiya, xajm, soni) bilan belgilanadi. Amaliyotda tozalik deb havodagi, jixozlar yuzasidagi yoki materiallardagi ifloslanishning eng miqdoriga (qoldiqning me‘yoridagi konsentratsiyasidan ham past – yaroqlilik me‘yori) aytiladi.

Ifloslanish (kontaminatsiya) tabiatiga qarab fizikaviy (mexanik zarrachalar), kimyoviy (molekulyar) va biologik (mikroorganizmlar va b.), tarqalishiga qarab tekis va notekis kabi turlariga bo‘linadi.

Fizikaviy va kimyoviy ifloslanishlarni yo‘qotish uchun yuvish usullaridan, mikroorganizmlar inaktivatsiyasi uchun esa sterillash va dezinfeksiyalash usullaridan foydalaniladi.

Tozalash jarayonini olib borishdan avval jixozlar, mahsulotlar va havoni nima, qanday va qay xolatda ifloslanganligini aniqlash kerak bo‘ladi va shundan keyin samarali tozalash usulini taklif etish mumkin.

Kontaminatsiya turlari:

- Ta’sir etuvchi moddalar;
- Parchalanish mahsulotlar;
- Yordamchi materiallar;
- Zarrachalar;
- texnik vositalar;
- yuvish uchun mo‘ljallangan vositalar;
- dezinfeksiyalovchi vositalar;
- mikroorganizmlar va pirogenlar.

Tozalash jarayoniga qo‘yilgan asosiy talablar aniqlashtirilgan:

- jixoz va asboblarni tozalangan, texnik xizmat va sanitar ishlov berishdan o‘tgan bo‘lishi;
- tozalash va texnik xizmat ko‘rsatish bo‘yicha yozma usullar (tozalashga javobgar shaxs, tozalash bo‘yicha texnik xizmat ko‘rsatish rejasi, tozalash jarayonida qo‘llaniladigan usul, jixoz va materiallarning batafsil bayoni, oldingi seriyadan qolgan qoldiqlarni tozalash, tozalangan jixozlarni ifloslanishdan saqlash, foydalanishdan avval tozalikni tekshirish) bo‘lishi;
- qayd etilgan talablarni bajarilishi bo‘yicha bayonnomalar rasmiylashtirilgan va validatsiyadan o‘tgan bo‘lishi kerak.

Tozalash jarayonining asosiy hujjati bu validatsiya rejasi va standart operatsion jarayonlardir. Mazkur hujjatlarda tozalash jarayonini qachon, qaerda, qanday qilib va kim tomonidan o'tkazilishi qattiq belgilab beriladi.

26. 2. Jixozlarni tozalash usullari

Tozalash jarayonini 3 xil usulda olib borish mumkin: qo'lda, yarimavtomatlashtirilgan va avtomatlashtirilgan (joyida). Tozalash jarayonida mumkin bo'lmagan va eng qiyin bo'lgan joylarga ahamiyat berish kerak. Tozalash jarayoni quyidagi xolatlarda olib boriladi: bitta jixozda bir nechta dori vositalarini ishlab chiqarish, bitta dori vositasini lekin turli dozalarda va ma'lum vaqt oralig'ida bitta seriyadagi mahsulotni chiqarish.

Tozalash jarayonini tekshirish uchun namunalar olishning 4 xil usuli mavjud: tampon bilan artish, yuzani yuvish (chayish), erituvchi bilan chayish va platsebo usulida olish.

Tozalash jarayonida qo'llaniladigan analitik usullarga xususiyliigi va sezgirligi (aniqlash – LOD va miqdorini aniqlash – LOQ chegaralari), shuningdek ularni ishlatishdan avval validatsiyalanganligi (attestatsiyadan) kabi talablar qo'yilgan.

Analitik usulning sezgirligi qoldiq uchun maqbullik (priemlemost) mezonidan past bo'lishi kerak.

23 - jadval

Namunalarni tampon bilan artish usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Namunani eritadi va to'liq yo'qotadi	Namunani olish vaqtida tampon tolalari boshqarib bo'linib qolishi mumkin
Katta yuzalar uchun ham qo'llanilishi mumkin	Tampon materialining turi eritish koeffitsienti va xususiyliigini kamaytirishi mumkin
Aniq yuza uchun, iqtisodiy jihatdan qulay va oddiy	Namuna olish texnik sabablarga bog'liq
Moddalarning qoldig'i, detergenlar va mikrobiologik qoldiqlarni aniqlash mumkin	Katta jixozlardan va ularning olish qiyin bo'lgan joylaridan namunani olish qiyinligi

24 - jadval

Namunalarni yuzani yuvish (chayish) usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Namunani katta yuzalardan olish imkonini yaratadi	Analitik tahlil usulining sezgirligini kamaytiradi
Namunalarni olish oddiy va qulay	Ba'zida namuna xajmi namunani qaysi usulda olish kerakligiga ta'sir etadi, ya'ni namuna tarkibidagi aniqlanayotgan kontaminantning miqdori uni aniqlanish chegarasidan ham kichik bo'lishi mumkin, va bunda namunani quyiltirish kerak yoki boshqa sezgir usul tanlash lozim
Zarar etkazmasdan namuna olinadi	Namunalarni olish yuzasini aniqlash kerak, chunki ular xisoblash natijalariga va mezonlarga ta'sir etadi
Moddalarning qoldig'i, detergenlar va mikrobiologik qoldiqlarni aniqlash mumkin	Namunalarni olish metodologiyasini ishlab chiqarish kerak, sababi ular natijalarga ta'sir etadi
Namuna olish texnik sabablarga unchalik bog'liq emas	Qoldiqlar jixozning barcha joylarida tekis taqsimlangan bo'lishi mumkin
Namunalarni xoxlagan joydan olish imkoni bor	Qoldiq qolgan joyni aniqlash imkoni yo'q
Namunani eritadi va to'liq yo'qotadi	Barcha kontaminantlar suvda yaxshi eriydi deb xatirlanadi
On line monitringiga ulab ishlansa bo'ladi	

25 - jadval

Namunalarni erituvchi bilan chayish usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Substansiyalarni ishlab chiqarishda qoʻllaniladi	Atrof-muxit va xodimlarni ehtiyot qilish uchun boshqacha chora-tadbirlar koʻrish kerak
Namunalarni olish texnikasiga bogʻliq emas	Namunani bir necha marotaba olishga toʻgʻri kelishi mumkin
Katta miqdorda qoldiqlarni ajratib olishga imkon beradi	tozalashga toʻsqinlik qilishi mumkin – erituvchini yoʻqotish
Namunani katta yuzalardan va olinishi qiyin boʻlgan joylardan olish imkonini beradi	Namuna olish yuzasini aniqlashning qiyinligi

26 - jadval

Namunalarni platsebo usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Platsebo xuddi mahsulotsingari yuzalar bilan kontaktida boʻladi	Ifloslanish borligini aniqlash mushkil
Namunalarni olish texnikasiga bogʻliq emas	Usulning xususiyatini kamaytiradi va aniqlashga toʻsqinlik qilishi mumkin
Namunani olinishi qiyin boʻlgan joylardan olish imkonini beradi	Nisbatan uzoq vaqt talab etadi va qimmat, chunki atsebodan ham tozalash uchun vaqt ketadi
	Platseboni tanlash mushkilligi – platseboning tarkibi ahsulot tarkibiga yaqin boʻlishi kerak
	Platsebo tarkibida qoldiqlar tekis tarqalmagan boʻlishi mumkin
	Mahsulot bilan kontaktida boʻlgan yuzadagi qoldiqni aniqlash

Keyingi analitik omil - bu aynan ushbu usul uchun ajratib olish yoki faollik koeffitsienti – koeffitsient effektivnosti - R (tampon bilan olish usuli). Mazkur koeffitsient quyidagicha hisoblanadi.

$$\text{ajratib olish koeffitsienti, \%} = \frac{\text{topilgan miqdor} * 100}{\text{yuzadagi qoldiq miqdori}}$$

Faollik koeffitsientining mezonlari WHO ning qoʻllanmasida keltirilgan.

27 – jadval

Moddani aniqlash foizi	R koefitsienti	Baho
>80	>0,8	Yaxshi
>50	>0,5	Qoniqarli
>50	>0,5	Mavhum

Koeffitsient R >0,7 boʻlganda maqbul hisoblanadi.

26.3. Jixozlar tozaligini aniqlashda qoʻllaniladigan analitik usullar

Jixozlar tozaligini aniqlashda qoʻllaniladigan analitik usullar xususiy va xususiy boʻlmagan turlarga boʻlinadi (jadval).

Xususiy boʻlmagan usullar jixozlarda qolgan qoldiqlarni aniqlashda va validatsiya jarayoni oʻtkazilgandan soʻng qoʻllaniladi. Xususiy usullar esabitta komponentga sezgir boʻlib, boshqa moddalarni aniqlashga imkon bermaydi. Masalan, reaktorlardagi taʼsir etuvchi modda, bufer eritmalar, detergentlar, erituvchilar va b. Mazkur usullar taʼsir etuvchi moddalarni nazorat qilishda,

xususiy bo‘lmagan usullar esa – substansiyalar, tayyor dori vositalarini olishning dastlabki jarayonlari va monitoringida ishlatiladi.²²

Odatda, xususiy bo‘lmagan usullar kombinirlangan xolda ishlatiladi, jumladan pH, elektr o‘tkazuvchanlik va umumiy organik uglerodning (TOC) miqdorini aniqlash usullarining kombinatsiyasi. Bunda pH ni aniqlash – kislotali va ishqoriy qoldiqlarini (in’eksion suvning 20⁰ C da rN 5,0-7,0), elektr o‘tkazuvchanlik – anion va kation qoldiqlarini, umumiy organik uglerod – organik qoldiqlarni aniqlaydi, ushbu usul sezgir, tez bajariladi va foydalanishga qulay.

TOC – uglerod va uglerod oksidini katalitik oksidlashga asoslangan, ya’ni barcha qoldiqlar ta’sir etuvchi moddaga tegishli deb xisoblanadi. Xuddi eng yomon fursat (naixudo’iy sluchay) tamoiliga o’xshab yoki zaharli moddaga nisbatan xisoblanadi. Agar olingan natijalar qo‘yilgan chegaradan past bo‘lsa, boshqa xususiy usul bilan aniqlash talab etilmaydi (eng yomon fursatdan foydalanilganda), agar yuqori bo‘lsa - xususiy usul bilan aniqlash talab etiladi, ya’ni aniqlangan qoldiq ta’sir etuvchi modda yoki yordamchi modda yoxud detergentmi degan savol tug‘iladi.

Elektr o‘tkazuvchanlikni aniqlash usuli albatta boshqa xususiy usul bilan kombinatsiya xolida ishlatiladi. Dastlabki va oxirgi yuvishlar orasidagi o‘lchashlar in’eksiya uchun suvga elektr o‘tkazuvchanlik bo‘yicha qo‘yilgan farmakopeyaviy talablarga $<1,1\mu S/cm(20^0 C)$ mos kelishi kerak. Ishchi diapazon $0,1\text{ dan }10\mu S/cm(20^0 C)$ gacha .

Sirt tarangligini aniqlash usuli sirt faol moddalarni aniqlashda foydalaniladi. Ushbu usulni qo‘llashda jixozlar yuzasi yog‘sizlantirilishi kerak. 10ppm sirt tarangligini yo‘qligini ko‘rsatadi, 1 ppm dan to 10 ppm gacha sirt faol moddalarning miqdorini emas balki faqat borligini ko‘rsatadi.

Fermentli tahlil – alohida xususiy tampondan foydalaniladi, ATR va lutsiferon/lutsiferaza orasida ketadigan kimyoviy jarayon bo‘lib, reaksiya natijasida biolyuminiscent modda hosil bo‘ladi, keyinchalik ushbu modda maxsus asboblarda aniqlanadi.

Xromatografik usullar – yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YUSSX), xromatomass - suyuqlik xromatografiyasi, gaz xromatografiyasi va xromatomass - gaz xromatografiyasi. Mazkur usullar yuqori sezgirlikka ega va eng kichik miqdorni aniqlash imkonini beradi. Ba’zi birikmalar bir necha xil usullar yordamida deteksiya qilinishi mumkin.

Yupqa qatlam xromatografiya usuli – sezgrligi boshqa usullarga qaraganda nisbatan past, moddalar ajralgandan so‘ng albatta UB nurdan foydalanish kerak bo‘ladi.

Ion xromatografiyasi – tez, ammo qimmat, ionlanish tabiatiga ega bo‘lmagan moddalarni aniqlash mumkin emas, tarkibida xromofor guruhlarni saqllovchi birikmalarni aniqlash mumkin.

28 -jadval

Xususiy va xususiy bo‘lmagan tahlil usullari

Xususiy	xususiy bo‘lmagan
YAqin sohadagi IK -spektrofotometriya NIR	Umumiy organik uglerodni aniqlash (total ganic carbon ,TOC)
O‘rta sohadagi IK –spektrofotometriya MIR	rN ni aniqlash
UB-spektrofotometriya	Titrlash
Atom adsorbsion spektrofotometriya AAS	Elektr o‘tkazuvchanlikni aniqlash
Xromatografiya usullari YUQX, YUSSX, X	Og‘irlik (gravimetriya) usuli
Miqdorni ferment-immunosorbsion aniqlash LISA	
Kappilyar elektroforez usuli	

Xususiy va xususiy bo‘lmagan tahlil usullarining afzallik va kamchilik tomonlarini ko‘rib chiqamiz.

2. ²² Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed. 2010 y.

Xususiy va xususiy bo'lmagan tahlil usullarining afzallik va kamchilik tomonlarini

Nazorat usuli	afzalliklari	kamchiliklari
1	2	3
xususiy bo'lmagan tahlil usullar		
Vizual nazorat	Tez, tejamkor, miqdoriy chegaralarini aniqlash mumkin, sezgir	Sub'ektiv, bo'yoq bilan blashdan so'ng jixozni sm-larga ajratish talab ilishi mumkin
YUzani to'g'ridan - to'g'ri tahlil qilish (foton-elektron emissiya usuli yordamida)	Tez, tozalikni buzmaydi, barcha ifloslanishlarni ajrativ olish mumkin	Qimmat, namuna ishning xususiy nuqtasi bo'q
rN	Namuna olish shart emas, on line da olib borish mumkin, detergentlarni aniqlash uchun qulay	Xususiy emas, faqat suvda iydigan moddalar uchun
Umumiy organik uglerod	Aniqlash me'yori past, on line da olib borish mumkin	xususiy emas, faqat suvda iydigan moddalar uchun, ali-datsiya jarayonini o't uzish talab etila-di: aniqligi, niq-lash me'yori, chiziq-igi
1	2	3
Mikroskopiya (yorug'lik yoki skaner-elektron mikroskopiya) , mass-spektroskopiya bilan birga ishlatiladi	Yangi jixozda noma'lum yot moddalarni aniqlaydi, sifat tahlili uchun	miqdoriy tahlil uchun nas
Og'irlik usuli	Faqat bitta ingrdient saqlaydigan mahsulot ishlab chiqaruvchi katta jixozlar uchun, arzon	validatsiya jarayoni-ni ib borishda xususiy usuldan ydalaniladi
Titrlash usuli	Ingridient va detergantlarni aniqlaydi, arzon va tez	xususiy emas, faqat suvda iydigan moddalar uchun, ali-datsiya jarayonini o't uzish talab etila-di: aniqligi, niq-lash me'yori, chiziq-igi, xususiylig-i, ajratishoeffi-sienti
Xususiy usullar		
Ferment tahlili	Odatda antibiotiklarni aniqlash uchun ishlatiladi, yuqori sezgirlikga ega	qimmat, ishlashga qiyin, validatsiya qilish kerak, psillar denatura-siyasida niq natijalar bermaydi,
YUSSX	Sezgir, xususiy, miqdoriy tahlil o'tkazish mumkin	qimmat, validatsiya rayonini o'tkazish talab iladi: aniqligi, aniqlash e'yori, chiziqiligi, ususiyligi, ajratish koeffi-enti
YUQX	Sezgir, xususiy,	yarim miqdoriy tahlil, validatsiya jarayonini tkazish talab etiladi: ususiyligi, aniq-lash e'yori, ajratish koefitsienti

Kapilyar elektroforez	sezgir, xususiy, oqsil va aminokislotalar tahlilida	qimmatbaho asbob talab etiladi
YAqin sohadagi IK - spektrofotometriya (NIR)	xususiy	qimmatbaho asbob talab etiladi
Miqdorni ferment-immunosorbsion aniqlash ELISA	protein qoldiqlarini aniqlash uchun, yuqori xususiylik, sezgir	qimmatbaho ishlanma va validatsiya, proteinlar naturatsiyaga uchrab, naturatsiya qoldiqlarini aniqlash uchun ikkinchi usul umumiy organik uglerod miqdorini aniqlash usulidan foydalanish talab etiladi
Atom adsorbsion spektrofotometriya (AAS)	yuqori xususiylik (kuchli ta'sir etuvchi ion yoki neorganik mahsulotlar, metallar, tuzlar uchun), sezgir	Qimmatbaho asbob va validatsiya
UB - spektrofotometriya	xususiylik, sezgirlik	qimmatbaho asbob va validatsiya: aniqligi, aniqlash chegarasi, chiziqliligi, xususiyliigi, ajratish koeffitsiyenti

25 - jadvalda qayd etilgan usullar quyidagi 26 - jadvalda keltirilgan talablar asosida validatsiyalanadi.

30 - jadval

WHO va ICH bo'yicha turli analitik usullar uchun aniqlanishi lozim bo'lgan validatsiya tavsiflari

validatsiya tavsiflari	Identifikatsiyalash	Yot moddalarni aniqlash		Miqdoriy tahlil
		miqdoriy tahlil	aniqlanuvchi moddaning miqdoriy chegarasi	eritish, faqat miqdorini aniqlash, faolligi
1	2	3	4	5
1. To'g'rilik	-	+	-	+
2. Aniqlik: mos kelishi		+	-	+
laboratoriyalararo aniqligi		+*	-	+*
3. Xususiyliigi**	+	+	+	+
4. Identifikatsiyalash chegarasi	-	-***	+	-
5. Miqdorini aniqlash chegarasi	-	+	-	-
6. CHiziqli bog'lanish	-	+	-	+
7. Foydalanish diapazoni	-	+	-	+

Eslatma:

- “-“ ko'pincha tekshirilmaydi;
- “+” ko'pincha tekshiriladi;
- * - qaytaruvchanlik tekshirilayotganda, laboratoriyalararo aniqlik talab etilmaydi;
- ** - xususiyliigi kamlik qilganda qo'shimcha tekshiruv olib boriladi;
- *** - ba'zi xollarda talab etilishi mumkin.

26.4. Jixozlar yuzasidagi kontaminantlar uchun maqbullik (priemlemost) mezonini aniqlash

Yuqorida takidlaganimizdek, tozalash jarayonini aniqlashda muhim omillardan biri bu jixozlar yuzasidagi bo'lishi mumkin bo'lgan qoldiqlar me'yorini aniqlashdir. Qoldiqlar me'yorini aniqlash har bir individual ishlab chiqarish jarayonining vaziyatiga bog'liq. Shuning uchun har bir jixoz uchun qoldiqlar me'yorini oldindan belgilangan bo'lishi kerak.

Uskunalarni tozalash me'yorini aniqlashga bir qancha omillar ta'sir ko'rsatadi. Bularga:

- birlamchi ifloslantiruvchi mahsulotning tabiati;
- birlamchi ifloslantiruvchi mahsulotning dori shakli;
- birlamchi ifloslantiruvchi mahsulotning zaharliligi;
- tozalash jarayonidagi birlamchi ifloslantiruvchi mahsulotning eruvchanligi;
- jixozlarni tozalash jarayonining qiyinligi (tozalash qiyin bo'lgan joylar);
- tozalash jarayonining turi (qo'l bilan yoki avtomatik yo'l bilan);
- bitta jixozda tayyorlangan boshqa mahsulotlar tabiati (ifloslantiruvchi moddalar);
- iflos bo'lgan mahsulotning dori dozasi;
- bitta jixozda tayyorlangan boshqa mahsulotlar partiyasining miqdori (iflos qiluvchi moddalar).

Keyinchalik bir vaqtda bir necha ifloslanish bilan bog'liq bo'lgan havf-xatar baholanadi. Tozalash mezonini (qoldiqning ruxsat etilgan miqdorining maqbullik mezoni) xisoblashning bir necha xil usuli mavjud.

4. Vizual usul. Ushbu usuldan barcha farmatsevtik kompaniyalar foydalanadilar.

GMP ning talabiga ko'ra jixozlarning tozaligi to'g'ridan-to'g'ri ishlab chiqarishdan avval vizual nazoratdan o'tkaziladi. Ushbu usuldan validatsiyalash vaqtida va validatsiyadan so'ng ham foydalaniladi. Xullas, jixozning yuzasi ko'z bilan yorug'likda ko'rilganda toza bo'lishi kerak. Ko'pincha tozalikni tekshirish uchun xodimlar katta-katta jixozlarning ichiga kiradilar, ba'zi xollarda agar modda fluoressensiya beradigan bo'lsa, unda UB- lampalardan foydalaniladi. Ba'zi xolatlarda masalan, ishlab chiqarish tizimi yopiq bo'lsa aksincha, vizual nazoratni o'tkazish qiyin.

Vizual nazorat yorug'lik nuri, tozalanayotgan jixozning yuzasi va tavsifi kabi omillarga bog'liq.

5. Tozalash mezonini (qoldiqning ruxsat etilgan miqdorining maqbullik mezoni) xisoblashning ikkinchi usuli – bu havfsizlik omili va terapevtik dozalar, yoki zaharlilik ma'lumotlari va havfsizlik omillari kombinatsiyasidan foydalanishdir. Ushbu usul ishlab chiqarilgan mahsulotning kunlik (sutkalik) dozasining ma'lum ulushini boshqa mahsulotga tushib qolish imkonini aniqlashga asoslangan. Ushbu usul havfsizlik omiliga bog'liq xolda kamayib boradi. Bu omil o'lchovsiz bo'lib, u havf-xatarni aniqlash omili bo'lib xizmat qiladi va u bir mahsulotni ikkinchi mahsulot bilan ruxsat etilgan maksimal ifloslanishi uchun aniqlanayotgan mezonni xisoblash vaqtida e'tiborga olinadi. Uning qiymati keyingi ishlab chiqarilayotgan dori vositasining turiga bog'liq. Ko'pgina kompaniyalar havfsizlik omilidan foydalanadilar. Odatda mazkur omil har qanday mahsulot terapevtik dozasining 1/10000 dan oshmagan qiymatiga teng (dastlabki mahsulotning minimal kunlik dozasining keyingi mahsulotning maksimal kunlik dozasiga bo'lgan nisbati 0,1% yoki 1/1000 dan oshmasligi kerak – “0,1% terapevtik dozalar” deyiladi) va boshqa mahsulotning maksimal dozasi tarkibida bo'lishi mumkin. Bu kunlik terapevtik dozasi nisbatan 1/10000 miqdorida ishlatiladigan har qanday mahsulot dori vositasini bir xil usulda qabul qilganda bemorga tibbiy va zaharli ta'sir etmaydi. Ta'kidlash joizki, bir vaqtda bir necha modda bilan ifloslanish jarayoni so'rilishi nisbatan kuchli bo'lgan dori shakliga o'tganida bu taxmin ishlamaydi. Masalan, bu taxmin tashqi maqsadlarda qo'llaniladigan dori shaklidan ichish uchun mo'ljallangan dori shakliga o'tganda yaramaydi, yoki ichish uchun mo'ljallangan dori shaklidan - paraenteral dori turiga o'tganda. Bu koeffitsient asosan qattiq dori turlari uchun ishlatiladi.

Havfsizlik omilini aniqlashning yana boshqa usuli bir vaqtda bir necha modda bilan ifloslanish jarayoni bilan bog'liq bo'lgan havf-xatarni xisobga olgan xolda boshqa havfsizlik omillaridan foydalanishdir. Bu har qanday mahsulot terapevtik dozasining 1/10000 nisbati bemorning havfsizligini ta'minlashga etarli emas deganidir. Boshqa xollarda esa bu nisbat etarli bo'lishi mumkin. Masalan, jixoz yuqori zaharlikka ega bo'lgan yoki allergiyani davolash uchun

mo'ljallangan mahsulotni ishlab chiqarishda foydalanilgan bo'lsa, albatta bu nisbat etarli bo'lmisligi mumkin, agar farmkompaniya faqat tashqi maqsadlar uchun surtma dori chiqarayotgan bo'lsa, bu nisbat yuqori bo'lib, u mahsulot tan narxining oshib ketishiga olib kelishi mumkin. Shuning uchun bu usulda turli havfsizlik omillarining shakalasidan foydalanish mumkin. Shu o'rinda takidlash joizki, turli dori shakllari uchun ifloslanish ehtimoli bo'lgan havf-xatar ifloslanishning haqiqiy chegarasini xisoblashdan avval baholanadi (27-jadval).

31 - jadval

Havfsizlik omili

Aniqlanuvchi moddalar zaharli va allergen	1/100000 dan 1/10000 gacha
Qon tomirga yuboriladigan dori vositalari	1/10000 dan 1/5000 gacha
Ko'z dori vositalari	1/5000 dan 1/1000 gacha
Peroral dori vositalari (tabletkalar, kapsulalar va b.)	1/1000 dan 1/5000 gacha
Mahalliy dori vositalari (krem, maz va b.)	1/100 dan 1/1000 gacha

Qoldiqning ruxsat etilgan miqdorini aniqlash uchun quyidagi ma'lumotlar kerak bo'ladi:

- preparatning terapevtik dozasi;
- maksimal kunlik dozasi, mg/sut;
- bitta tabletkalar massasi (kapsula), mg;
- preparat seriyasi uchun taklif etilayotgan minimal ishlab chiqarish xajmi, kg;
- mahsulot bilan kontaktda bo'lgan jixoz yuzasi.

Jixozlar yuzasidagi kontaminantlar uchun maqbullik (priemlest) mezonini aniqlash va xisoblashni quyidagi misolda ko'rib chiqamiz.

Faraz qilaylik, A va V mahsulot ishlab chiqarilmoqda. V mahsulotni qabul qilayotgan bemorda V mahsulotga o'tgan A mahsulotning qancha miqdori (ruxsat etilgan chegarasi) hali tibbiy ta'sir ko'rsatmayapti degan savolga javob berish kerak.

V mahsulotga o'tgan A mahsulotning maksimal ruxsat etilgan miqdori (MACO – allowable carryover into a single daily dose of next product) quyidagi formula orqali xisoblanadi:

$$MACO = \frac{TD_A * SF_B * BS_A}{MDD_B}$$

Bu erda TD_A - A preparatning terapevtik dozasi, mg;

SF_B - V mahsulotning havfsizlik omili;

BS_A - V preparat seriyasining o'lchovi, mg;

MDD_B - V mahsulotning kunlik maksimal dozasi, mg/sut.

Demak, V mahsulotga o'tgan A mahsulotning maksimal ruxsat etilgan miqdori 4 ta omilga bog'liq ekan.

Misol. 5 ta ichishga mo'ljallangan mahsulot chiqarilmoqda (A, V, S, D va E). Preparatlar bir-biridan terapevtik dozasi, seriyasining o'lchovi va bitta dozaning massasi bilan farq etadi.

32 – jadval

Preparat nomi	preparatining kunlik maksimal dozasi, mg/sut.	bitta dozaning massasi, mg	seriya o'lchovi, mg
Preparat A	10	100	50
Preparat V	30	150	100
Preparat S	100	200	100
Preparat D	200	250	10
Preparat E	250	300	150

A mahsuloti qoldig'ining maksimal o'tishi mumkin bo'lgan miqdori MASO quyidagi formula yordamida xisoblanadi:

$$MACO = \frac{MDD_A * WCdose}{SF_B}$$

Bu erda $WCdose$ -dozalar miqdorining eng yomon fursati (naixudshiy sluchay) yoki guruxdagi har qadnay mahsulot seriyasining eng kichik o'lchovi/ guruxdagi har qadnay mahsulotning eng katta terapevtik dozasi;

SF_B - V mahsulotining havfsizlik omili.

Jadvalda keltirilgan ma'lumotlardan foydalanib 5 preparatdan - E mahsuloti uchun (bitta dozaning massasi eng katta-300 mg) va D mahsuloti seriya o'lchovi eng kichik (10 kg) uchun dozalar miqdorining eng yomon fursati (naixudshiy sluchay - vorst case) ni topamiz:

$$WCdose = 10000000 \text{ mg} / 300 \text{ mg/dose} = 33333 \text{ dose.}$$

Eng yomon fursat (naixudshiy sluchay - vorst case) bu bemor tomonidan mazkur jixozda avval ishlab chiqarilgan dori moddasi qoldig'ini maksimal miqdorini saqlagan dori vositasini maksimal miqdorini qabul qilishidir. YOki mazkur jixozda avval ishlab chiqarilgan dori moddasi qoldig'ini minimal miqdorini saqlagan dori vositasini qabul qilishidir, ushbu xolatda qoldiq miqdori minimal bo'lganligi sababli uni olingan namuna tarkibida aniqlash qiyinchilik tug'diradi.

Takidlash joizki, kunlik doza massasi o'z tarkibida barcha yordamchi moddalarni saqlaydi va xisoblashda ular ham qo'shiladi. Bunda MASO quyidagicha xisoblanadi:

$$MACO = \text{mepaneвтук} \text{доза} A * (WCdose) / SF = 10 \text{ mg} * 33333 / 1000 = 333 \text{ mg}$$

33- jadval

5 ta mahsulot uchun ifloslanishning maksimal o'tishi mumkin bo'lgan miqdorining xisobi

Mahsulot	MASO
Preparat A	333
Preparat V	990
Preparat S	3330
Preparat D	6660
Preparat E	16650

6. Tozalash mezonini (qoldiqning ruxsat etilgan miqdorining maqbullik mezon) xisoblashning 3- usuli – bu ikkinchi mahsulot tarkibida birinchi moddaning miqdori 10 ppm dan (1 g mahsulotga 10 mkg ifloslanish) oshmagan xolda paydo bo'lishi mumkinligi. Bu usuldan – havf-xatarni baholashda ko'pgina kompaniyalar foydalanadilar. Mazkur usuldan dezinfeksiya va yuvish uchun ishlatiladigan moddalar qoldiqlarini aniqlashda foydalaniladi.

Jixozlarni tozalash jarayoni quyidagi xolatlarda attestatsiyadan (validatsiya) dan o'tkazilishi kerak:

- Yangi jixoz yoki jarayon foydalanishga kiritilganda;
- mahsulot nomenklaturasiga o'zgartirishlar kiritilganda, shu jumladan dori vositalari dozalariga ham;
- tozalik jarayoni samaradorligiga ta'sir etuvchi jixozlar va jarayonlarga o'zgartirishlar kiritilganda;
- tozalash usullariga o'zgartirishlar kiritilganda.

Attestatsiya jarayoni jixoz 3 marta tozalangandan so'ng quyidagi ketma-ketlikda olib boriladi:

- avvalgi mahsulotning ruxsat etilgan miqdorini xisoblash, ya'ni tozalash mezon;
- namuna olish;
- namuna tahlili;
- ruxsat etilgan miqdorga mos kelishini tekshirish;
- attestatsiya bayonnomasini rasmiylashtirish.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Jori vositalarini ishlab chiqarishda qo'llaniladigan jixozlar tozaligi
2. Kontaminatsiya turlari
3. Jixozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar
4. Jixozlar tozaligi va kontaminatsiya turlari

5. Jixozlarni tozalash usullari
6. Jixozlarni tozalashda tampon bilan artish usuli
7. Jixozlarni tozalashning yuzani yuvish (chayish) usuli
8. Jixozlarni tozalashning erituvchi bilan chayish usuli
9. Jixozlarni tozalashda qo'llaniladigan platsebo usuli.
10. Jixozlar yuzasidagi kontaminantlar uchun maqbullik (priemlest) mezonini aniqlash usullari
11. Jixozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar
12. Jixozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan xususiy va xususiy bo'lmagan tahlil usullari.

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

27-28-MA VZU: Yaxshi laboratoriya amaliyoti (GLP). Doklinik sinovlar o'tkazilishining normativ-huquqiy negizi. Doklinik sinovlar o'tkazilishiga GLP talablari. Test-tizimlar.

Reja:

1. Yaxshi laboratoriya amaliyoti umumiy qoidalar
2. Yaxshi laboratoriya amaliyoti printsiplari
3. Tadqiqot ob'ektlarining xarakteristikasi
4. Standart operatsion protseduralar

Tayanch so'z va iboralar: *GLP, sinov maydonchasi, sinov markazi, tadqiqot rejasi, tadqiqot rahbari.*

Yaxshi laboratoriya amaliyoti umumiy qoidalar. GLP dori vositalari tarkibidagi ob'ektlarni noklinik sinovlarini bajarish uchun mo'ljallangan yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplarini belgilaydi. Sinov ob'ektlari sintetik usul bilan yoqi tabiiy xom ashyodan olingan bo'lishi mumkin. Ayrim xollarda esa tarkibida tirik organizmlar saqlashi xam mumkin. Sinovlarning maqsadi tekshiriluvchi ob'ektlarning xossalarini o'rganish inson sog'ligi, hamda tashqi muhitga bezararligini aniqlash bilan bogliq bo'lgan ma'lumotlarning olishdan iborat. Yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplariga amal qilgan xolda, tibbiyot va ekologiya sohasidagi xavfsizlikni aniqlash bilan bog'liq bo'lgan noklinik sinovlar laboratoriya, xona va dala sharoitlarida bajariladigan ilmiy-tekshirish tajribalarini o'z ichiga oladi. Yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplari milliy qonunchilikda keltirilgan ayrim holatlardan tashqari dori vositalarini litsenziyalash va ro'yhatga olish bilan bog'liq bo'lgan tibbiy va ekologik sohadagi xavfsizlikni ta'minlashga qaratilgan barcha sinovlarda qo'llaniladi.

Yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplari (Good Laboratory Practice (GLP)): Inson sog'lig'ini saqlash va tashqi muhit xavfsizligi sohasidagi sinovlarni tashkillashtirish, rejalashtirish, nazorat qilish va olib borish tartibi, hamda rasmiylashtirish, arxivlashtirish va olingan natijalarni taqdim etishga oid jarayonlarini sifatini ta'minlash tizimi.

Sinov markazlarini tashkil etish

Sinov markazi(test facility): Noklinik sinovlarni bajarish uchun kerakli bo'lgan mutaxassislar jamoasi, zaruriy xona va asbob uskunalarga ega bo'lgan amaldagi joy. Agar sinovlar bir nechta sinov maydonlarida amalga oshiriladigan bo'lsa, u xolda "sinov markazi" atamasi, sinovlar bo'yicha rahbar joylashgan va sinovlar markazi xisoblangan barcha sinov maydonchalari joylashgan markaz tushuniladi.

Sinov maydonchasi(test site): Biror bir tadqiqotning aloxida bir bosqichi amalga oshiriladigan joy.

Sinov markazi ma'muriyati(test facility management): sinov markazini rasmiy boshqaruvchi va yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplarini tashkilashtirish va ularga rioya qilish bo'yicha javobgar shaxs yoki shaxslar.

Sinov maydonchasi ma'muriyati(test site management): Sinov maydonchasini rasmiy boshqaruvchi va unda yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplariga rioya kilgan xolda kerakli tadqiqotlarning biror bir qismini amalga oshirish bo'yicha javobgar shaxs yoki shaxslar.

Noklinik tadqiqotlarni o'tqazish bo'yicha tadqiqotlar tashabbuschi, buyurtmalarni rasmiylashtiruvchi, qo'llab quvvatlovchi yoki tasdiqlovchi, ularni tashkil qilish va xarajatlarni qoplash uchun javobgar jismoniy yoki yuridik shaxs.

Tibbiy va ekologik xavfsizlik soxasidagi noklinik tadqiqotlarni boshidan oxirigacha o'tkazishga mas'ul shaxs.

Javobgar tadqiqotchi(principal investigator): tadqiqotlarni bir nechta maydonchalarda o'tkazilish zaruriyati tug'igan xolda, tadqiqotlar rahbari nomidan ish yurituvchi va tadqiqotlarni unga topshirilgan qismi uchun javobgar shaxs.

I l o v a - Javobgar tadqiqotchiga tadqiqot rahbari vazifasi butunlay yuklatib berila olmaydi, chunki tadqiqot rahbari vazifasiga tadqiqot rejasini va unga kiritilgan o'zgartirishlarni tasdiqlash, yakuniy hisobotni tasdiqlash, shuningdek barcha tadqiqotlar yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplari asosida o'tkazilganini kafolatlash kabi vazifalar yuklatilgan.

Sifatni ta'minlash dasturi (quality assurance programme): asosiy tadqiqotlarni o'tkazishga jalb etilmagan xodimlar tomonidan bajariladigan va sinov markazi ma'muriyati tomonidan yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplariga rioya etilishini ta'minlashga qaratilgan ish dasturi.

Standart operatsion protseduralar; SOP (standard operating procedures; SOPs): Tadqiqot rejasida yoki tadqiqotni o'tkazish yo'riqnomasida batafsil ko'rsatilmagan va aniq bir faoliyat turini bajarishda bir xillikka erishishga yo'naltirilgan, tadqiqotni o'tkazish jarayonlari yoki boshqa faoliyat ta'riflangan batafsil yozma yo'riqnomalar.

Asosiy reja-chizma(master schedule): Sinov markazida ish xajmini baxolashga va o'tkazilayotgan tadqiqotlar nazorati uchun qo'llaniladigan ma'lumotlar to'plami, ya'ni o'zida yirik bosqichlar va asosiy xodisalarni aks ettirgan umumlashtirilgan darajadagi ishlar chizmasi.

Tibbiy va ekologik xavfsizlik bo'yicha noklinik tadqiqotlar (non-clinical health and environmental safety study): Nazorat organlari ko'rib chiqishi uchun mo'ljallangan va ob'ektlarning xossalari va xavfsizligini namoyon etuvchi ma'lumotlarni olish uchun laboratoriya, issiqxona yoki dala sharoitida tadqiqot ob'ekti taxlili o'tkaziladigan tajriba yoki tajribalar qatori.

Qisqa muddatli tadqiqot(short-term study): Qisqa muddat mobaynida, keng tarqalgan standart uslublar yordamida o'tkaziladigan tadqiqot.

Tadqiqot rejasi(study plan): Tadqiqot o'tqazish va unga kiritilgan barcha o'zgartirishlarni aks ettiruvchi, tajribaning maqsadi va metodologiyasini namoyon etuvchi yozma hujjat.

Tadqiqot rejasigao'zgartirish (study plan amendment): Tadqiqot o'tkazish boshlangandan so'ng, tadqiqot rejasiga maqsadga muvofiq kiritilgan o'zgartirish.

Tadqiqot rejasidan chetlanish(study plan deviation): Tadqiqot o'tkazish boshlangandan so'ng, tadqiqot rejasidan ko'zda tutilmagan chetlanish.

Test-tizim(test system): Tadqiqotda qo'llaniladigan, alohida yoki biror bir kombinatsiyadagi biologik, kimyoviy yoki fizik tizim.

Tadqiqotning birlamchi ko'rsatkichlari(raw data): tadqiqot vaqtida olingan kuzatish natijalari va protseduralarni o'zida aks ettirgan sinov markazi ish yozuvlari va hujjatlarining asl nusxalari yoki ularning tasdiqlangan nusxalari.

Ilov a -tadqiqotning birlamchi ko'rsatkichlari bo'lishi mumkin: fotosuratlar, mikrofilmlar, mikroplyonkalar, ularning nusxalari, disketalar va kompakt-disklar, ish yozuvlari hamda avtomatlashtirilgan asbob-uskunalarining ko'rsatkichlari, shuningdek aniq vaqt mobaynida axborotlarni bezarar saqlash imkoniyatini beruvchi turli axborot saqlash vositalari (ko'r. 2.3.10).

Namuna(specimen): Test-tizimdan o'rganish, tahlil qilish yoki saqlash uchun olingan Har qanday material.

Tajribaning boshlanish sanasi(experimental starting date): Tajribaning birinchi natijalari olingan sana.

Tajribaning tugallanish sanasi(experimental completion date): Tajribaning so'nggi natijalari olingan sana.

Tadqiqotning boshlanish sanasi(study initiation date): Tadqiqot rahbari tomonidan tadqiqot rejasi imzolangan sana.

Tadqiqotning tugallanish sanasi (study completion date): Tadqiqot rahbari tomonidan yakuniy hisobot imzolangan sana.

Sinov ob'ekti (sinov o'tqaziladigan yoki testlanuvchi ob'ekt)

Testlanuvchi ob'ekt (test item): Tadqiqot predmeti xisoblanuvchi ob'ekt.

Standart ob'ekt (namuna), «nazorat» ob'ekti (namuna)(reference item, «control item»): Rasmiy (yuridik) tasdiqlangan tarkibda ega bo'lgan, tadqiqot ob'ekti (namuna) bilan solishtirish uchun ishlatiladigan ob'ekt (namuna).

Partiya, seriya(batch, lot): Aniq bir ishlab chiqarish sikli davomida olingan, hamda bir xil xarakterga ega bo'lgan sinov o'tkaziluvchi yoki standart ob'ektning ma'lum miqdori.

Tashuvchi(vehicle): Testlanuvchi yoki standart ob'ektni test-tizimga kiritishni engillashtirish maqsadida aralashtiriladigan, dispergiranadigan yoki eritiladigan modda.

Yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplari. Me'yor, qoida va ko'rsatmalar tizimidan iborat bo'lgan yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplari, noklinik (klinikadan oldingi, laboratoriya, tajriba) tadqiqotlari natijalarini muvofiqligi va to'g'riligini ta'minlash uchun mo'ljallangan.

Yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplari, sinov jarayonlari va sharoitlarini tashkillashtirish bilan bog'liq bo'lgan sifatni ta'minlash tizimi sifatida belgilangan bo'lib, unda sog'liqni saqlash va ekologik xavfsizlik sohasidagi noklinik tadqiqotlar rejalashtirilgan, bajarilgan, nazorat qilingan va ro'yhatga olingan bo'lishi kerak.

Yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplari farmakologik, toksikologik va biologik yo'nalishdagi boshqa laboratoriyalarning ish faoliyatiga taaluqli.

Yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplari yangi dori preparatlarini tajribaviy o'rganish bosqichidagi ilmiy tadqiqotlar natijalarini inobatga olish mumkinligini ta'minlashga yo'naltirilgan. Inobatga olish mumkinligi bunda bir tamondan, natijalarni isbotlanuvchanligini va ishonchliligini, ikkinchi tomondan laboratoriya xayvonlari bilan insonparvarlik prinsiplari asosida munosabatda bo'lishni bildiradi.

Klassik kimyoviy moddalar, shuningdek biotexnologik, gen-modifitsirlangan, nanotexnologik mahsulotlarning kimyoviy va biologik xavfsizligini o'rganish bilan shug'ullanuvchi tashkilotlar xonalari, asbob-uskunalari, xodimlari, uslublari va hujjatlari meyyoriy hujjatlar talablariga javob berishini kafolatlovchi sifatni ta'minlash xizmatiga ega bo'lishi shart.

Sifatni ta'minlash xizmati tadqiqotlarni olib borishda ishtirok etuvchi xodimlardan mustaqil bo'lishi shart. Biroq ushbu xizmat xodimlari tadqiqot o'tqazish jarayonlari bilan tanish bo'lishi va sinov markazi rahbariyatiga bevosita hisobot berishlari zarur.

Tadqiqot ob'ektlarining xarakteristikasi.Har bir sinaluvchi va standart ob'ekt o'rnatilgan tartibda identifikatsiyaga va umumiy qabul qilingan xalqaro nomga ega bo'lishi kerak (misol uchun, kodga ega bo'lmog'i kerak, CAS-nomeri (Amerika kimyo jamiyatining kimyoviy adabiyotlar

bo'yicha axborot xizmatining qayd etish raqami), nomi, biologik parametrlari, IUPAC (Xalqaro nazariy va amaliy kimyo birlashmasi nomenklaturasi bo'yicha nomi).

Har bir tadqiqotni o'tqazish uchun sinaluvchi va standart ob'ektlarning partiya(seriya) raqami, tozalik darajasi, tarkibi, konsentratsiyasi va boshqa zarur ko'rsatkichlari haqida ma'lumotlar bo'lishi shart.

Agar sinaluvchi ob'ektlar to'g'ridan to'g'ri xomiydan olinsa, unda sinov markazi va xomiy ularni identifikatsiya qilish mexanizmini ishlab chiqishi shart.

Har bir tadqiqot jarayonida tekshiriluvchi va standart ob'ektlarning barqarorligini, tajribani olib borish davrida saqlash jarayonida, tekshirib turish zarur.

Agar sinaluvchi ob'ekt ma'lum bir sharoitda ishlatish uchun mo'ljallangan bo'lsa, uni bir xilligi, konsentratsiyasi va turg'unligi shu sharoitda aniqlanishi kerak. Dala sharoitida o'tqaziladigan tajribalarda bu xususiyatlar alohida laboratoriya tajribalari vaqtida aniqlanadi.

Har bir tadqiqot uchun, qisqa muddatli tekshiruvlardan tashqari, tekshiriluvchi ob'ektlarning har bir partiya(seriya)sidan taxlil uchun namuna saqlab ko'yish shart.

Standart operatsion protseduralar. Tadqiqot jarayonlarida olingan natijalarni to'liqliligini va sifatini kafolatlash uchun, sinov markazi yozma ravishda rasmiylashtirilgan va raxbariyat tomonidan tasdiqlangan standart operatsion protseduralarga (SOP) ega bo'lishi shart. Qayta ko'rib chiqilgan standart operatsion protseduralar xam sinov markazi rahbariyati tomonidan tasdiqlanishi kerak.

Sinov markazining har bir bo'limi va/yoki maydonchasi, ularning faoliyatiga tegishli standart operatsion protseduralarga ega bo'lishi kerak. Bu SOPlarga qo'shimcha ravishda boshqa metodik qo'llanmalar, axborotnomalar va maxsus maqolalardan foydalanish mumkin.

Tadqiqot davrida SOPdan chetlanish qayd qilinishi va tadqiqot rahbari va javobgar tadqiqotchi(lar) tomonidan tan olinishi(imzolanishi) shart.

Standart operatsion protseduralar quyidagi faoliyat ko'rinishlari uchun qo'llanishi shart(biroq ular bilan chegaralanmasdan):

Sinaluvchi va standart ob'ektlar

Kelib tushishi, identifikatsiyasi, yorliqlash, qayta ishlash, namuna olish, saqlash.

Asbob-uskunalar, materiallar va reagentlar.

a) Asbob-uskunalar:

-ishlatilishi, xizmat ko'rsatilishi, parvarishlash, kalibrovka qilish.

b) Kompyuterlashtirilgan tizimlar:

- validatsiya, ishlash tartibi va xizmat ko'rsatish, xavfsizligi, o'zgartirishlar nazorati, zaxira nusxalarni tashkil etish.

c) Moddalar, reagentlar va eritmalar:

- tayyorlanishi va yorliqlanishi.

Yozuvlarni saqlash, hisobot, axborotlarni olish va saqlash. Tadqiqotlarni kodlash, ma'lumotlarni yig'ish, hisobotlarni tayyorlash, indeksatsiya qilish tizimlari, natijalarga ishlov berish, shu jumladan kompyuterlash tizimlari yordamida.

Test-tizimlar:

a) test-tizimlarni joylashtirish uchun xonalarni tayyorlash va sharoit yaratish;

b) test-tizimlarni qabul qilish, tashish, joylashtirish, xarakteristikalarini aniqlash va identifikatsiyalashni belgilovchi, shu bilan birga parvarish qilish bilan bog'liq protseduralar;

c) test-tizimlarni tayyorlash, tadqiqot jarayonigacha, tadqiqot vaqtida, tadqiqotdan so'ng ularni kuzatib borish;

d) tadqiqot vaqtida halok bo'layotgan yoki halok bo'lgan test-tizimlarga bo'lgan munosabat;

e) namunalarni yig'ish, ularni indeksatsiya qilish va ishlash tartibi, murdani ochish va gistopatologiya bilan birga;

f) sinov maydonchalarida test-tizimlarni joylashtirish.

Sifatni ta'minlash bo'yicha protseduralar

Sifatni ta'minlash xizmati xodimlarining ishi rejalashtirish, tekshiruvlar chizmasini tuzish, tekshiruvlarni o'tkazish, hujjatlashtirish va tekshiruvlar haqidagi hisobotlarni tuzishdan iborat.

Tadqiqotlarni o'tkazish

Tadqiqot rejasi

Tadqiqot rejasi tadqiqot o'tqazilishidan oldin yozma holda ishlab chiqilgan bo'lishi kerak. Tadqiqot rejasi yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplariga binoan tadqiqot rahbari tomonidan sanasi ko'rsatilgan ravishda imzolangan va sifatni ta'minlash xizmati hodimlari tomonidan izlashtirilgan bo'lishi kerak. Tadqiqot rejasi sinov markazi rahbariyati va xomiy tomonidan xam tasdiqlangan bo'lishi kerak.

- a) Tadqiqot rejasiga o'zgartirishlar asoslangan bo'lishi va tadqiqot rahbari tomonidan sanasi ko'rsatilib imzolangan bo'lishi kerak. O'zgartirishlar tadqiqot rejasi bilan birga saqlanishi kerak.
- b) Tadqiqot rejasidan chetlanishlar yozma ravishda ko'rsatilishi, tushuntirilishi, qabul qilinishi va o'z vaqtida javobgar tadqiqotchi yoki tadqiqot rahbari tomonidan sanasi ko'rsatilgan holda imzolanishi kerak. Tadqiqot rejasidan chetlanishlar tadqiqotning birlamchi natijalari bilan saqlanishi kerak.

Tadqiqotning asosiy rejasi qisqa muddatli tadqiqotlarni o'tqazish uchun maxsus ilova bilan to'ldirilishi mumkin.

Tadqiqot rejasining mazmuni

Tadqiqot rejasi quyidagi ma'lumotlarni o'z ichiga oladi, lekin ular bilan chegaralanib qolmaydi:

Tadqiqot, sinaluvchi va standart ob'ektlar haqida ma'lumot:

- a) tadqiqotning to'liq nomi;
 - b) tadqiqotning ma'nosi va maqsadi;
 - c) (IUPAC) Xalqaro nazariy va amaliy kimyo birlashmasi nomenklaturasi, ((CAS) Amerika kimyo jamiyatini axborot xizmatining qayd etish raqami bo'yicha kodi yoki nomi orqali tekshiriluvchi ob'ektni tasvirlash, biologik parametrlari va shu kabilar.
 - d) ishlatiladigan standart (nazorat) ob'ekti.
- Sinov markazi va xomiy haqida ma'lumot:
- a) manzili ko'rsatilgan holda xomiy haqidagi ma'lumot;
 - b) tadqiqot o'tkazilishi ko'zda tutilgan barcha sinov markazlari va maydonchalarining nomi va manzili;
 - c) tadqiqot rahbarining ismi, sharifi va manzili;
 - d) javobgar tadqiqotchining ismi, sharifi, manzili va unga tadqiqot rahbari tomonidan bajarish uchun yuklatilgan tadqiqot bosqichlari.

Sanalar:

- a) tadqiqot rahbari tomonidan tasdiqlangan tadqiqot rejasi sanasi. Tadqiqot rejasining sinov markazi rahbariyati va xomiy tomonidan tasdiqlangan sanasi;
- b) tajribaning taxminiy boshlanish va tugallanish sanalari.

Sinov uslublari

Iqtisodiy xamqorlik va rivojlanish tashkiloti (OECD) tomonidan ishlab chiqilgan qo'llanmaning bo'limlaridan ko'chirmalar, boshqa qo'llanmalar va uslublar.

Boshqa muammolar:

- a) test-tizimlarni tanlashni asoslash;
- b) test-tizimlarning xarakteristikalarini: turi, nasli, shtammi, sotib olish manba'lari, miqdori, tana og'irligi diapazoni, jinsi, yoshi va boshqa e'tiborga loyiq ma'lumotlar va b.;
- c) yuborish uslubi va uni tanlashni asoslash;
- d) doza darajasi va/yoki konsentratsiya, yuborishning tezligi va davomiyligi;

e) tajriba loyihasi to'g'risida to'liq ma'lumot: tadqiqot jarayonlarining xronologik tartibdagi tavsifi, hamma qo'llanilgan uslublar, tadqiqot o'tqazish moddalari va sharoitlari, taxlillar, o'lchovlar, kuzatuvlar va tekshiruvlarning turi va tezligi, ma'lumotlarga statistik ishlov berish uslublari.

Tadqiqot o'tkazish jarayoni

1 Har bir tadqiqotga unikal identifikatsion raqam (kod) berilishi shart. Ushbu tadqiqotga taaluqli barcha ob'ektlarga xam identifikatsion raqam(kod)berilishi shart. Tadqiqotlarda qo'llaniladigan barcha namunalar, kelib chiqishlarini tasdiqlash uchun identifikatsiya qilingan bo'lishi shart. Bunday identifikatsiya qilingan namunalarni va tadqiqotlarni kuzatilib turilishini amalga oshirishga imkon yaratishi kerak.

Tadqiqotlar tadqiqot rejasiga asosan amalga oshirilishi shart.

Tadqiqot bajarilishi davrida olingan barcha natijalar o'z vaqtida, tez, aniq va ravon yozib borilishi, shu yozuvlarni yozgan xodim tomonidan sanasi ko'rsatilgan holda imzolanishi shart.

Birlamchi natijalardagi har qanday o'zgartirishlar shunday o'tkazilishi kerakki, avvalgi natijalar yo'qolmasligi kerak; o'zgartirish kiritilishini sababi ko'rsatilishi shart. O'zgartirish uni kiritgan xodim tomonidan sanasi ko'rsatilgan holda imzolanishi kerak.

Kompyuterga to'g'ridan-to'g'ri kiritish yo'li bilan ro'yhatga olingan ma'lumotlar shu jarayonga javobgar bo'lgan shaxs tomonidan kiritish vaqtida identifikatsiya qilingan bo'lishi shart. Kompyuterlashtirilgan tizim moslamasi birlamchi ma'lumotlarni berkitmasdan turib, barcha o'zgartirishlarni ko'rsatish uchun, barcha auditorlik hisobotlarni saqlanishini ta'minlashi zarur. O'zgartirishlarni kim kiritganligini kuzatishi imkoniyati bo'lishi uchun, masalan, bir vaqtda bajariladigan va sana qo'yiladigan (elektron) imzo bo'lishi lozim. O'zgartirishlar kiritishning sabablari keltirilishi kerak.

Tadqiqot natijalari xaqida hisobot

Umumiy xolatlar

Har bir tadqiqotdan so'ng yakuniy hisobot tayyorlanishi kerak. Qisqa muddatli tadqiqotlar natijalari, standartlashtirilgan yakuniy hisobotga tegishli ilovalar ko'rinishida kiritilishi xam mumkin.

Tadqiqotlarda ishtiroq etadigan javobgar tadqiqotchilar hamda ilmiy xodimlar hisobotlarini imzo va sana bilan tasdiqlaydilar.

Yakuniy hisobot unda keltirilgan ma'lumotlarni haqqoniyligiga javobgarlikni olgan holda tadqiqot rahbari tomonidan sanasi qo'yilib, imzolangan bo'lishi kerak. SHuningdek, hisobot yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplariga to'g'ri kelishi ham ko'rsatilishi kerak.

Yakuniy hisobotga to'g'rilashlar va qo'shimchalar o'zgartirishlar ko'rinishida takdim etilishi kerak. Hisobotda to'g'rilashlar yoki qo'shimchalar kiritish sabablari aniq ko'rsatilishi shart. Har bir o'zgartirish tadqiqot rahbari tomonidan imzo va sana bilan tasdiqlanishi kerak.

Yakuniy hisobotni davlat boshqaruvi organi talablari asosida qayta formatlanishi ushbu hisobotga to'g'rilashlar, qo'shimchalar yoki o'zgartirishlar kiritish harakati deb xisoblanmaydi.

Yakuniy hisobotning mazmuni

Yakuniy hisobot quyidagi ma'lumotlarni o'z ichiga olishi shart, lekin ular bilan chegaralanmasligi kerak:

Tadqiqot, sinaluvchi va standart ob'ektlar bo'yicha identifikatsion ma'lumotlar:

- a) kengaytirilgan nomlanishi;
- b) tekshiriluvchi ob'ektga tegishli identifikatsion ma'lumotlar - kod yoki nomlanishi (Nazariy va amaliy kimyo bo'yicha Halqaro tashkilot nomenklaturasiga ko'ra (IUPAC), Amerika kimyo jamiyatining kimyoviy adabiyotlar bo'yicha axborot xizmatini ro'yhati raqami bo'yicha (CAS), biologik xarakteristikalar va boshqalar);
- c) standart ob'ektning nomlanishi;
- d) sinaluvchi ob'ektning tozaligi, turg'unligi va birxilligini o'z ichiga olgan xarakteristikasi.

Homiy va sinov markazi xaqida ma'lumot:

- a) homiyning nomi va manzili;
- b) tadqiqotda ishtirok etuvchi sinov markazlari va maydonchalarining nomi, manzili;
- c) tadqiqot rahbarining familiyasi, ismi, otasining ismi va manzili;
- d) javobgar tadqiqotchi(lar)ning familiyasi, ismi, otasining ismi va manzili, hamda unga bajarish uchun topshirilgan tadqiqot bosqichlari;
- f) yakuniy hisobotga hisobotlari kiritilgan ilmiy xodimlarning familiyasi, ismi, otasini ismi va manzili.

Sanalar

Tajribaning boshlanish va yakunlanish sanalari.

Sifatni ta'minlash bo'yicha inspektorlarning hisoboti.

Sifatni ta'minlash dasturi bo'yicha bajarilgan ishlar hisoboti o'tkazilgan tekshiruvlar turlari va sanalari to'g'risidagi, tekshiruvdan o'tgan tadqiqot bosqichlari, tadqiqot rahbari va javobgar tadqiqotchi(lar)ga taqdim etilgan sanasi ko'rsatilgan tekshiruv natijalarini o'z ichiga olgan bo'lishi kerak. Bu xolatlar yakuniy hisobotda birlamchi ma'lumotlar haqqoniy aks etganligini tasdiqlash uchun lozim.

Tadqiqot materiallari va uslublari:

- a) tadqiqotlarda ishlatiladigan materiallar va uslublarning tasnifi;
- b) Tadqiqotda ishlatilgan iqtisodiy xamkorlik va rivojlanish tashkilotining (OECD) uslubiy qo'llanmasidan yoki boshqa rasmiy qo'llanmalar va uslubiy hujjatlardan olingan axborot ma'lumotlar.

Natijalar:

- a) natijalarning qisqacha mazmuni;
- b) tadqiqot rejasini bajarishda olingan barcha ma'lumot va natijalar;
- c) olingan ma'lumotlarni hisob-kitobi va statistik ishlovini o'z ichiga olgan natijalarni taqdimoti;
- d) natijalarni baholash va muhokamasi, ma'lumotlar, xulosalar.

Saqlash

Tadqiqot rejasi, sinaluvchi va standart ob'ektlarning namunalari, birlamchi ma'lumotlar va yakuniy hisobotlarni yaxshi sharoitlarda saqlanishini ta'minlovchi joy belgilanishi kerak.

Yozma materiallar (hujjatlar) va materiallarni saqlash

Arxivda, belgilangan muddat mobaynida quyidagi hujjatlar va materiallar saqlanishi kerak:

- a) tadqiqot rejasi, birlamchi ma'lumotlar, sinaluvchi yoki standart ob'ektlarning namunalari, har bir tadqiqotning yakuniy hisobotlari;
- b) sifatni ta'minlash dasturi bo'yicha bajarilgan tekshiruvlar materiallari, hamda asosiy reja-chizma;
- c) xodimlarni ma'lumoti, tayyorgarligi, malakasi va ish tajribasi haqidagi ma'lumotlar;
- d) asbob-uskunalarni xizmati va kalibrovkasi bo'yicha yozma hujjatlar va hisobotlar;
- e) kompyuterlashtirilgan tizimlarni validatsiyasi bo'yicha hujjatlar;
- f) barcha standart operatsion protseduralarning tarixiy fayllari;
- g) tashqi muhit va tadqiqot o'tqaziladigan joylar parametrlarini monitoringi to'g'risidagi yozma hujjatlar. Agar materiallarni saqlash muddati belgilanmagan bo'lsa, u holda tadqiqot materiallarini haqiqiy (doimiy) saqlanish joyi belgilangan va ro'yhatga olingan bo'lishi kerak. Sinaluvchi va standart ob'ektlarni belgilangan saqlash muddatigacha yo'q qilish sabablari tushintirilgan (izohlangan) bo'lishi lozim. Tekshiriluvchi va standart ob'ektlar, sifati ularni ishlatish mumkin bo'lgunga qadar saqlanishi kerak (ob'ektlarni saqlash bo'yicha yo'riqnomaga asoslangan holda).

Arxivda saqlanadigan materiallar, qidirishni osonlashtirish maqsadida katalogga kiritilishi kerak.

Arxivdan foydalanish faqatgina sinov markazi rahbariyatini ruxsati bilan amalga oshirilishi lozim. Arxiv materiallarini qabul qilish va berish harakatlari ro'yhatga olinish bilan amalga oshirilishi hisobga olingan bo'lishi kerak.

Agar arxiv joylashgan sinov markazi yoki tashkilot faoliyatini to'xtatsa yoki bankrot deb e'lon qilinsa va huquqiy davomchisi bo'lmasa, u holda arxiv materiallari tadqiqot(lar) homiy(lar)ini arxiviga topshirilishi kerak.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Государственный стандарт Республики Узбекистан. Надлежащая лабораторная практика (GLP). Издание официальное O`zDSt 2762:2018
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
4. Левашова И.Г., Мурашко А.Н., Коваленко С.Н. Надлежащие практики в фармации Учебник. — К.: МОРИОН, 2006. — 256 с.
5. Зайцева Т.М., Веснина Е.Н., Мезенцева О.В., Чечеватова О.Ю., Зайцева М.А. Принципы надлежащей лабораторной практики (Principles of Good Laboratory Practice, GLP): Учебное пособие / Под научной редакцией Д.О. Скобелева – М.: АСМС, 2014. – 100 с
6. Належні практики у фармації : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / В. О. Лебединець, О. В. Ткаченко, Ю. І. Губін та ін. — Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. — 296 с.
7. Государственный стандарт Республики Узбекистан. Надлежащая клиническая практика (GCP). Издание официальное O`zDSt 2765:2018
8. . Yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti -GMP. Tarmoq standarti Tst 2766:2018. 258 bet.

29-MAVZU:ME'YORIY HUJJATLARNI METROLOGIK EKPERTIZASINI TASHKIL QILISH VA O'TKAZISH TARTIBI

REJA:

1. Metrologik ekspertizadan o'tishi kerak bo'lgan hujjatlar
2. Metrologik ekspertizaning asosiy vazifalari
3. O'lchovlar aniqligiga qo'yilgan talablar

Tayanch iboralar: *Metrologik ekspertiza, o'lchovlar aniqligi, texnologik reglamentlar, standart operatsion jarayonlar (SOP), instruksiyalar.*

Me'yoriy hujjatlarni metrologik ekspertiza qilish dori vositalarini ishlab chiqish va chiqarishni metrologik ta'minlashni takomillashtirishda, aniqlik va bir xillikni ta'minlovchi o'lchovlar samaradorligini oshirishda muhim ahamiyatga ega.

O'z vaqtida va sifatli o'tkazilgan metrologik ekspertiza xatoliklarni topish va ularni o'z vaqtida yo'qotishga, hamda metrologik me'yor va qoidalarni buzish bilan ishlab chiqilayotgan texnik echimlar hujjatlariga kirib borishga imkon beradi.

Me'yoriy hujjatlarning metrologik ekspertizasi - bu o'lchanayotgan parametrlarni tanlash bo'yicha texnik echimlarni tahlil qilish va baholash, o'lchovlar aniqligiga talablarni o'rnatmoq, o'lchovlar vositalari va usullarini tanlash, ularga metrologik xizmat ko'rsatish demakdir.

Me'yoriy hujjatlarning metrologik ekspertizasi texnologik va loyihaviy hujjatlarni ishlab chiqishni metrologik ta'minlash bo'yicha olib borilayotgan kompleks ishlarning bir qismi xisoblanadi. Metrologik ekspertizada xato yoki noto'g'ri qabul qilingan qarorlar aniqlanadi va ularni bartaraf etish bo'yicha takliflar ishlab chiqiladi. Metrologik ekspertizada metrologik nazorat olib boriladi, unga

ko'ra me'yoriy hujjat aniq metrologik talablarga mos kelishi tekshiriladi. Masalan, fizik kattaliklarni ifodalari, nomlanishi, metrologik terminlar va b.

Metrologik ekspertizaning maqsadi bu metrologik ta'minlashning samaradorligini oshirish, umumiy va aniq talablarni oqilona usullar va vositalar bilan bajarishdir.

Me'yoriy hujjatlarning metrologik ekspertizasi hujjatlarni ishlab chiqish, tasdiqlash va qaytadan ko'rish jarayonida tashkilotning (korxonada) metrologik xizmati, metrologiya bo'yicha asosiy tashkilot (me'yoriy hujjatni kelishish vaqtida) tomonidan olib boriladi. Ekspertiza 10 kun ichida olibborilishi kerak. Barcha ishlab chiqilayotgan va qayta ko'rib chiqilayotgan hujjatlar ekspertizadan o'tkazilishi kerak.

Murakkab texnologik ob'ekt uchun mo'ljallangan hujjat kelib tushganda ekspertiza o'tkazish bo'yicha korxonaning rahbari tomonidan mutaxassislar guruhi tashkil etiladi. Guruxga metrologik xizmat vakillari ham jalb etiladi.

Birlamchi ekspertiza o'tkazilganda ishlab chiqaruvchiga tanqidiy muloxazalar va ularni bartaraf etish bo'yicha takliflar ro'yxati beriladi. Oxirgi ekspertizada esa hujjatni tasdiqlashdan avval bosh metrolog tomonidan imzolaniadi va ekspert xulosasi rasmiylashtiriladi.

Ekspertizaga tushgan hujjat ro'yxatdan o'kaziladi. Agar ekspertiza vaqtida hujjatga o'zgartirishlar kiritilsa ular ham ekspertizadan o'tkaziladi.

Ekspertiza vaqtida ekspert:

- talablarga javob bermaydigan hujjatlarni ishlab chiquvchilarga qaytarib berish;
- ishlab chiquvchilardan qo'shimcha hujjatlar va ma'lumotlarni so'rash;
- metrologik ta'minlash qismida texnik echimlarni takomillashtirish bo'yicha takliflar berish;
- xatoliklar va metrologik norma va qoidalarni buzilish holatlarini tuzitish, va kerak bo'lganda hujjatni qayta ishlab chiqishga qaytarish huquqiga ega.

Ekspertiza vaqtida ekspert majburiyati:

- metrologik gorma va qoidalar belgilab berilgan amaldagi davlat standartlaridan va yuoshqa me'yoriy hujjatlardan foydalanishga;

- metrologik ekspertizaning vazifalarini bilishi, ularni hal etish ko'nikmalariga ega bo'lishi, aniq hujjatni ko'rish vaqtida muhim savollarni aniqlashni bilishi, asosiy metrologik qoidalar, metrologik huquqiy va metodik hujjatlarni bilishi va ulardan foydalana olishi kerak;

- metrologik ta'minlash bo'yicha texnik echimlarni ishlab chiqishda amaliy yordam berish;
- xatoliklar va ularni bartaraf etish bo'yicha takliflar ro'yxatini olib borish, ekspertizadan o'tgan hujjatlarni imzolash.

Ishlab chiqaruvchi va ekspert o'rtasidagi kelishmovchiliklar korxonaning texnik rahbari tomonidan ko'rib chiqiladi.

Hujjatlarni o'z vaqtida yetkazib berish javobgarligi hujjatni ishlab chiqqan bo'limlar rahbarlariga, ularni o'z vaqtida va siqatli ko'rib chiqish esa bosh metrolog zimmasiga yuklatiladi.²³

29.1. Metrologik ekspertizadan o'tishi kerak bo'lgan hujjatlar

1. Texnik topshiriqlar. Konstruksiya, texnologiya, boshqarish tizimi va boshqa ob'ektlarni ishlab chiqish jarayonida metrologik ta'minlash bo'yicha dastlabki ma'lumotlar tahlil qilinadi. Agar mazkur hujjatda o'lchov parametrlar nomenklaturasi va ularni o'lchash aniqligiga qo'yilgan talablar ko'rsatilgan bo'lsa, ekspert ularning optimalligi va ta'minlanish imkonini baholashi kerak.

2. Ilmiy –tadqiqot ishlari to'g'risidagi xisobotlar (ITI), texnik loyihaga tushuntirish xati, tadqiqotlar bayonnomasi.

Ushbu hujjatda (ITI, tushuntirish xati, texnik loyihalar) o'lchashlar usullari (shu jumladan natijalarga ishlov berish), o'lchash kattaliklari, foydalaniladigan o'lchov vositalari, o'lchash xatoliklari, o'lchov vositalarini kalibrovka qilish imkoni kabi kattaliklar ekspertiza qilinadi.

Tadqiqotlar bayonnomasida o'lchashlar usullari, o'lchash kattaliklari, foydalaniladigan o'lchov vositalari, o'lchash xatoliklari, o'lchov vositalari bayon etilmaydi, ammo mos ravishda me'yoriy va metodik hujjatlarga havola beriladi.

2. ²³ Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed. 2010 y.

3. Texnik shartlar, standartlar loyihalari, validatsiya bo'yicha hujjatlar (GMP qoidalari doirasida).

Bunda metrologik talablar, usullar va metrologik ta'minlash vositalari kabi vazifalar hal etiladi.

4. Eksploatatsion va remont bo'yicha hujjatlar.

Ushbu hujjatlarda o'lchash usullari va vositalarining aniqligi va qiyinchiligi ekspertiza qilinadi. Ekspertiza vaqtida o'lchashlarning ishlab chiqish va foydalanish sharoitlaridagi farqlari inobatga olinishi kerak.

5. Sinovlar rejalari va usullari.

Ushbu hujjatlarda o'lchashlar usullari (shu jumladan natijalarga ishlov berish), o'lchash kattaliklari, foydalaniladigan o'lchov vositalari, o'lchash xatoliklari, o'lchov vositalarini kalibrovka qilish imkoni kabi kattaliklar ekspertiza qilinadi. Usullarda xatoliklarni oldini olish choralari keltirilgan bo'lishi kerak.

6. Texnologik reglamentlar, standart operatsion jarayonlar (SOP), instruksiyalar.

Mazkur hujjatlarda o'lchovlarni bajarish uslubi keltirilishi mumkin. Texnologik reglamentlarda nazoratga olinishi kerak bo'lgan parametrlar, ularning nominal qiymatlari va o'lchash diapazonlarining chegaralari (nominal qiymatlardan ruxsat etilgan chetlanishlar), aniqlikning turlari, sinfi va o'lchov vositalarining o'lchash chegaralari (chegaralar ko'rsatilishi mumkin) ekspertiza qilinadi. Metrologik ekspertizada asosiy ob'ektlar:

- o'lchanayotgan parametrlar nomenklaturasi, o'lchash vositalari va usullaridan oqilona foydalanish mumkinligi;

- o'lchashlar aniqligiga qo'yilgan talablarning maqbulligi;

- o'lchash aniqligining talab etilganga mos kelishi.

7. Loyihaviy hujjatlar.

Loyihaviy hujjatlarda metrologik ta'minlashning barcha asosiy masalalari qamrab olingan bo'ladi. Shuning uchun metrologik ta'minlashning barcha asosiy masalalari ekspertiza qilinadi.

29.2. Metrologik ekspertizaning asosiy vazifalari

Metrologik ekspertizaning asosiy 2 ta vazifasi mavjud: nimani va qanday aniqlikda o'lchash kerak. Metrologik ta'minlashning samaradorligi mazkur savollarni to'g'ri va oqilona echish bilan bog'liqdir. Undan ham kam bo'lmagan ahamiyatga ega - bu o'lchovlarni bajarish usullari va o'lchov vositalarini tanlash xisoblanadi.

O'lchanayotgan parametrlar nomenklaturasining optimalligini baholash

O'lchanayotgan parametrlar mahsulot, texnologiya, boshqarish tizimlarining dastlabki hujjatlari asosida aniqlanadi.

Mahsulot standartda (reglament, Tsh va b.) uning xususiyatlari, nazorat usullari bo'limida esa nazorat etiluvchi parametrlar ko'rsatiladi. Agar bunday dastlabki talablar bo'lmasa, u holda o'lchanayotgan parametrlar nomenklaturasini tahlil qilishda quyidagi tamoillardan foydalaniladi:

- tayyor mahsulot uchun sifatini ta'minlovchi asosiy xususiyatlarni nazorat qilish kerak bo'ladi, uzluksiz ishlab chiqarishda esa shuningdek mahsulot soni ham;

- texnologik jixozlar, nazorat tizimi va texnologik jarayonlarni boshqarishda havfsizlikni belgilovchi parametrlarni o'lchashni, unumdorlik va tejamkorlik bo'yicha tartibning optimalligi, zaharli chiqindi va oqava suvlardan ekologik himoyani amalga oshirish kerak.

Texnologik jarayonda parametrlarning o'zaro bog'liqligi katta ahamiyatga ega. Muhim bo'lmagan parametrlar uchun bunday bog'liqlikdan o'lchanayotgan parametrlarning sonini kamaytirishda foydalanish mumkin. Ahamiyatli bo'lganlari uchun esa bu bog'liqlikdan o'lchovlar aniqligi va o'lchov tizimlarining ishonchliligini oshirishda foydalanish mumkin.

O'lchanayotgan parametrlar nomenklaturasini tahlili qilishda o'lchov kattaligi haqidagi ko'rsatmalarning aniq ravshanligiga e'tibor beriladi, chunki noaniqliklar kutilmagan xatoliklarga olib kelishi mumkin.

Agar o'lchov vositalari jarayon (tarmoqda tokning borligi yoki yo'qligi, taromoqdagi bosim, va b.) xolatini qayd etish uchun indikator sifatida ishlatilayotgan bo'lsa, bu holatlarda boshqa mos analizatorlar bilan almashtiriladi va o'lchovlar olib borilishi shart emas.

29.3. O'lchovlar aniqligiga qo'yilgan talablar

Agar me'yoriy hujjatlarda o'lchovlar aniqligiga talablar qo'yilmagan bo'lsa, u holda ekspertiza qilishda quyidagi qoidalardan foydalaniladi:

O'lovlar xatoliklari mahsulotni ishlab chiqarish va nazorat qilishda noxush oqibatlar manbai bo'lishi mumkin. O'lovlar aniqligini oshirish noxush oqibatlarni kamaytiradi. Noxush oqibatlarni kamaytirish qo'shimcha sarf-xarajatlar bilan bog'liq: o'lovlarni amalga oshirish, boshqa o'lovlar vositalaridan foydalanish.

O'lovlar aniqligiga qo'yilgan talablarning to'g'riligi va to'liqligini baholash. Parametrlarni to'g'ridan – to'g'ri (bevosita) o'lchash xatoliklari amalda ishchi xolatdagi o'lov vositalarining xatoligiga teng.

Parametrlarni bilvosita o'lchashda esa o'lov vositalarining xatoliklari o'lchash xatoliklarining bir qismi deb xisoblanadi, chunki bu erda yana metodik taraflari ham mavjud.

Qancha o'lov vositasi aniq bo'lsa, shuncha sarf –xarajatlar, shu jumladan o'lov vositasining metrologik xizmatlari ham shuncha katta bo'ladi.

Berilgan talablarga o'lchashlar aniqligining mos kelishini baholash. O'lovlar xatoligi keltirilgan hujjatda belgilangan bo'lishi kerak, agar berilmagan bo'lsa u xolda xisoblash yo'li bilan topiladi.

O'lovlar xatoliklariga ta'sir ko'rsatadi:

- o'lov vositalarining metrologik xususiyatlari;
- o'lovlar sharoiti;
- o'lovlarga tayyorlash va o'lovlarni o'tkazish, olingan natijalarga ishlov berish algoritmi.

O'lov vositalarini metrologik xizmatdan o'tkazishda o'lovlarning yagonaligini ta'minlashning Davlat tizimi hujjatlarida keltirilgan tekshirish usullari va vositalaridan foydalaniladi.

Tanlab olingan o'lov usullari va vositalarining muvofiqligini baholash quyidagi xususiyatlari asosida olib boriladi:

- belgilangan sharoitda o'lov vositalaridan foydalanish imkoni;
- o'lov jarayonlarining og'irligi va tannarxi;
- statistik nazorat usullaridan foydalanishning maqsadga muvofiqligi;
- o'lov vositalari unumdorligining texnologik asboblar unumdorligiga mosligi;
- texnik havfsizlik qoidalariga rioya qilish;
- metrologik xizmatning og'irligi va tannarxi.

Odatda me'yoriy hujjatlarda standartlangan va attestatsiyadan (validatsiya) o'tgan usullar keltiriladi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dori vositalari sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan me'yoriy hujjatlar
2. Me'yoriy hujjatlarni metrologik ekspertizasini tashkil qilish
3. Me'yoriy hujjatlarni metrologik ekspertizasini o'tkazish tartibi
4. Metrologik ekspertiza maqsadi
5. Metrologik ekspertizaning asosiy vazifalari
6. Ekspert majburiyati
7. Metrologik ekspertizadan o'tishi kerak bo'lgan hujjatlar
8. O'lovlar aniqligiga qo'yilgan talablar
9. O'lovlar aniqligiga qo'yilgan talablarning to'g'riligi va to'liqligini baholash
10. Berilgan talablarga o'lchashlar aniqligining mos kelishini baholash

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

30-31-MAVZU: QATTIQ DORI TURLARINI SIFATINI TA'MINLASH

Tabletkalar – dozalangan dori shakli bo'lib, ular dori va yordamchi moddalarni presslab olinadi. Tabletkalar ichishga, tashqi, sublingval, implantatsion maqsadlarda ishlatiladi. Tabletkalar dumaloq yoki boshqa ko'rinishda, tekis yoki qabarilgan, chetlari tekis bo'ladi. Usti tekis, rangi bir xil, ustki qismida yozuv yoki ba'zi belgilar bo'lishi mumkin. D= 9 mm va undan oshiq bo'lgan tabletkalarda o'yilgan chizig'i bo'ladi. Paranteral maqsadlarda ishlatiladigan tabletkalar to'liq erib ketib, sterillik ko'rsatgichi bo'yicha to'liq javob berishi kerak. Tabletkalar olishda bog'lovchi, to'ldiruvchi, sirpantiruvchi, moylovchi, yumshatuvchi, bo'yoqlar kabi yordamchi moddalardan foydalaniladi.

Qo'shilayotgan Tvin -80, stearin kislotasi, Sa yoki Mg stearat miqdori tabletkalar massasidan 1%, talk – 3%, aerosil – 10% dan oshmasligi kerak. Tabletkalarning sifati quyidagi ko'rsatkichlar buyicha baxolanadi:

- Tavsiflanishi
- CHinligi
 - O'rtacha og'irlik va og'irlik bir xilligi;
 - Talk, aerosil, titan (II) oksidi;
 - Eruvchanligi;
 - Parchalanuvchanligi;
 - Ishqalanishi;
 - YOt moddalar;
 - Mikrobiologik tozaligi;
 - Dozalar bir xilligi;
 - Quritishda massadagi yo'qotish yoki namlik
 - Miqdoriy tahlil;

Tabletkalar kerakli darajada mustahkam bo'lishi kerak. Ishqalanishga mustahkamligi 97% dan kam bo'lishi kerak.

Qobiqli tabletkalar ishqalanishga mustahkamligi tekshirilmaydi. 1) tabletkalarning parchalanuvchanligi

Parchalanish vaqti MTX da ko'rsatilgan bo'ladi. Agar ko'rsatilmagan bo'lsa, unda 15 min dan oshmasligi kerak, agar tabletkalar qobiqqa o'ralgan bo'lsa – 30 minut gacha ruxsat etiladi.

Ichakda eriydigan tabletkalar 0.1 M NCL erimasida 1 soat davomida erimasligi va suv bilan chayilgandan keyin RN 7.5-8.0 bo'lgan NaHCO₃ eritmasida parchalanish vaqti 1 soatdan oshmasligi kerak. Bu ko'rsatgich maxsus asbob - identifikator yordamida aniqlanadi.

2) eruvchanligi

Ma'lum sharoit va vaqt ichida qattiq dori turidan ta'sir qiluvchi moddaning eritmaga o'tgan miqdori tabletkalarning eruvchanligi deyiladi. Bu ko'rsatgich aylanadigan kajava asbobi yordamida aniqlanadi. 45 minut davomida suvda aylanish tezligi daqiqasiga 100 marta bo'lganda ta'sir qiluvchi moddaning erigan modda miqdori dori turidagiga nisbatan 75% dan kam bo'lmasligi lozim.

3) tabletkaning o'rtacha og'irligi

Buning uchun 20 ta tabletkalar 0.01 g aniqlikda og'irligi o'lchanadi, so'ngra har bittasi alohida o'lchanib og'irlikdagi chetlanishi aniqlanadi, agar qobiqlanmagan bo'lsa quyidagicha bo'ladi:

tabiiy og'irligi 0.1g va undan kam bo'lsa $\pm 10\%$

0.1g dan 0.3g $\pm 7.5\%$

0.3 dan oshiq bo'lsa $\pm 5\%$

agar tabletkalar qobiqlangan bo'lsa, unda chetlanish $\pm 15\%$, faqat 2 ta tabletkaning o'rtacha massadan chetlanishi mumkin.

4) dozalar bir xilligini tekshirish

Bu ko'rsatgich qobiqsiz, ta'sir etuvchi moddasi 0.05 g va undan kam bo'lgan, shuningdek qobiqli tabletkalarning ta'sir etuvchi moddasi 0.01g va undan kam bo'lgan tabletkalarda aniqlanadi. Buning uchun 30 ta tabletkalar olinadi va ta'sir etuvchi moddaning miqdori aniqlanadi. Ta'sir etuvchi moddaning miqdori uning o'rtacha qiymatidan $\pm 15\%$ va har bir tabletkada esa $\pm 25\%$ oshmasligi kerak. Agar tekshirish uchun olingan 10 tabletkaning 2 tasidagi ta'sir etuvchi moddaning miqdori uning o'rtachasidan $\pm 15\%$ oshsa, unda qolgan 20 tabletkadagi ta'sir etuvchi

moddaning miqdori tekshiriladi. SHunda chetlanish hech bir tabletkada $\pm 15\%$ dan oshmasligi kerak.

5) Tabletkadagi ta'sir etuvchi moddaning miqdori aniqlanadi. Buning uchun 20 tadan kam bo'lmagan tabletkalar olinadi va ta'sir etuvchi moddaning miqdori aniqlanadi. Ta'sir etuvchi modda 0.001 g gacha bo'lsa $\pm 15\%$

0.01-0.01 g gacha $\pm 10\%$

0.01-0.1g $\pm 7.5\%$

0.1 g dan ortiq bo'lsa $\pm 5\%$ (DF XI, II jild, 156-159 betlar)

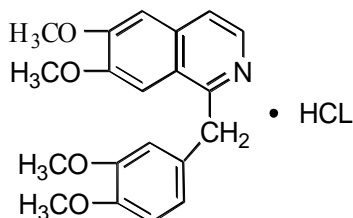
TALKNI ANIQLASH

1g (aniq og'irlik) maydalangan tabletkalar xajmi 200ml bo'lgan kolbada iliq suv bilan yuviladi, suyuqlik kulsiz filtr qog'oz orqali filtrlanadi, idish yaxshilab suv bilan chayiladi. Filtrdagi qoldiq bir necha marta suv bilan yuviladi. Bunda yuvindi suv bug'latilganda idishda hech qanday qoldiq qolmasligi kerak. Filtr qoldiq bilan birgalikda quritiladi, yokiladi, kuydiriladi va og'irligi o'lchanadi.

Agar tabletkalar yonmaydigan va suvda erimaydigan moddalarni saqlasa, unda olingan aniq og'irlik yoqib, kuydirilgandan so'ng 30 ml suyultirilgan xlorid kislotasi bilan qizdirilgan xolda ishlatiladi, eritma kulsiz filtr qog'oz orqali filtrlanadi, filtr oqava suv tarkibida xlorid ionlari qolmaguncha suv bilan yuviladi. Filtr qog'oz qoldig'i bilan birgalikda quritiladi, yoqiladi, kuydiriladi va 0,0001g aniqlikda og'irligi o'lchanadi.

Tabletkalar tarkibidagi aerosil miqdori xuddi shu usulda aniqlanadi.

Papaverin gidroxlorid tabletkalari *Tabulettae Papaverini hydrochloridi 0,04*



Tasvirlanishi: Oq rangli tabletkalar. Tashqi ko'rinishi DF XI nashri 154 betda keltirilgan talablarga javob berishi kerak.

CHinligi 1. Miqdoriy tahlil uchun tayyorlangan filtratdan 5 ml olib (100 ml li) hajmi 100 ml bo'lgan o'lekov kolbasiga solinadi va 0,01 M xlorid kislotasi eritmasi bilan belgisiga keltiriladi. Olingan eritma ultrabinafsha spektrda 230-270 nm to'lqin uzunligi oralig'ida ko'rilganda 251 ± 2 nm yuqori yutish ko'rsatkichiga ega.

2. Miqdoriy tahlil uchun tayyorlangan eritmaning filtratidan 20 ml olib 50 ml xajmli o'lekov kolbasiga solinadi. 0,01 M xlorid eritmasi bilan belgisigacha etkaziladi. Eritma ultrabinafsha spektrda 270-350 nm to'lqin uzunligi oralig'ida tekshiriladi. 285 va 309 ± 2 nm to'lqin uzunligida yuqori ko'rsatkichiga ega.

3. 0,1 gr maydalangan tabletkaning kukuni farfor chashkaga o'tkaziladi. 0,1 ml kons. HNO_3 kislotasi bilan namlanadi va suv xammomida qizdirilganda zarg'aldoq rang xosil buladi. (papaverin)

4. Tabletkaning 0,2 gr maydalangan kukuniga 3 ml suv, 1 ml ammiak eritmasi qo'shiladi va filtrlanadi. Filtrat xlorid ioniga xos reaksiyani beradi. (DF XI, 1-159 bet).

O'rtacha massasini aniqlash, parchalanuvchanligi va boshqa talablar.

Eruvchanligi.

Papaverin gidroxlorid eritmasi tarkibidagi modda miqdori (x) quyidagi formula yordamida hisoblanadi:

$$X = \frac{D_1 \times 900 \times 25 \times a \times 5 \times 5 \times 100}{D_0 \times 2 \times 250 \times 50 \times 25 \times 0,04} = \frac{D_1 \times 2250 \times a}{D_0}$$

Bunda, D_1 – nazorat eritmasining optik zichligi (V eritma);
 D_0 - standart eritmaning optik zichligi;
 a - standart namunaning aniq tortmasi, gr.

45 min. o‘tgandan so‘ng tabletkadan eritmaga o‘tgan papaverin gidroxloridning miqdori 80 % dan kam bo‘lmasligi kerak.

Dozalar bir xilligi

YOt aralashmalari.

Mikrobiologik tozaligi.

Miqdoriy tahlili. 0.17g maydalangan tabletka kukuni olinib, (aniq tortma) 250 ml hajmli o‘lchov kolbasida 0,01 M xlorid kislota eritmasi bilan eritiladi va belgisiga keltiriladi. Eritma filtrlanib birinchi 10-15 ml tashlab yuboriladi. Keyin 10 ml filtrat hajmi 50 ml bo‘lgan kolbaga solinadi va 0,01M xlorid kislota eritmasi bilan belgisigacha keltiriladi. Olingan eritmaning optik zichligi 310 nm to‘lqin uzunligida katlam qalinligi 10 mm bo‘lgan kyuveta SF da aniqlanadi. Guvoh eritmasi sifatida 0,01 M xlorid kislota eritmasidan foydalaniladi. Bir vaqtning o‘zida papaverin gidroxloridning standarti (B eritma) namunasi optik zichligi aniqlanadi. 1 ta tabletka tarkibida papaverin gidroxloridning gramm miqdori (x) quyidagi formula yordamida hisoblanadi:

$$X = \frac{D_1 \times 0,00002 \times 250 \times 50 \times b}{D_0 \times 10 \times a} = \frac{D_1 \times 0,025 \times b}{D_0 \times a}$$

Bunda, D_1 – tekshirilgan eritmaning optik zichligi ;
 D_0 - standart namuna papaverin (B eritma) gidroxloridning optik zichligi;
 a - tortmaning gramm miqdori, gr;
 b - tabletkaning o‘rtacha og‘irligi, gr.

Saqlanishi: B ro‘yxat bo‘yicha, yorug‘lik tushmaydigan joyda .

Yaroqlilik muddati: 5 yil.

Ishlatilishi: spazmolitik vosita.

Paratsetamol tabletkalari

Tablettae paracetamoli 0.2 aut 0.5

FM 42-3659-98

GFX, st 506 o‘rniga

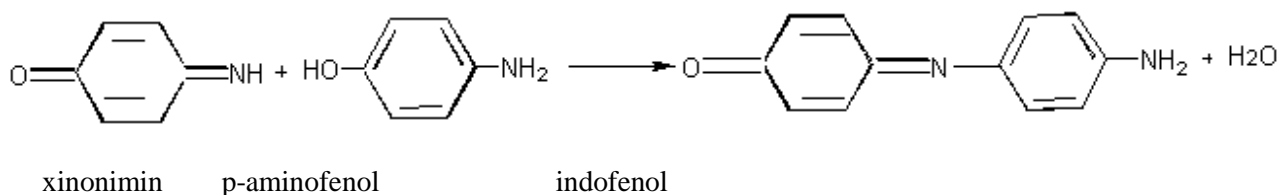
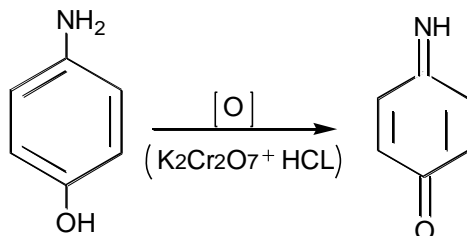
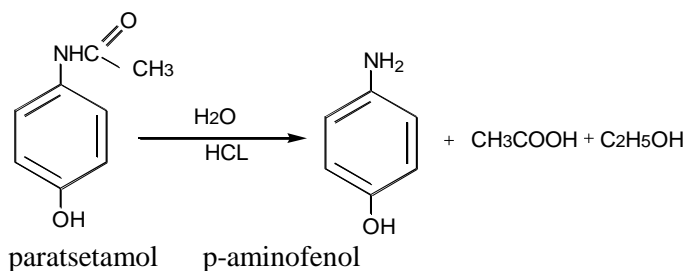
Bitta tabletka tarkibi:

Paratsetamol (FS 42-3292-96)	- 0,20000 g	- 0,50000g
Kartoshka kraxmali (Gost 7699-78)	- 0,01018g	- 0,02545g
Stearin kislotasi (GOST 9419-78)	- 0,00174g	- 0,00435g
Kraxmal patokasi (GOST 5194 -91)	- 0,00700g	- 0,01750g
Jelatin (GOST 11293-89, oziq - ovqat)	- 0,00108g	- 0,00270g

Tasvirlanishi. Oq yoki biroz pushti rangdagi faska va riskli tekis silindrsimon tabletkalar. Ular tashqi ko‘rinishi bo‘yicha DF XI,1 va 2jildida 154 betdagi talablarga javob berishi kerak.

Tabletkalarning o‘rtacha og‘irligi. Tabletkalarning o‘rtacha og‘irligi 0,22 g yoki 0,55g. 0,2 g og‘irlikdagi tabletkalar uchun ruhsat etilgan chetlanishlar $\pm 7,5 \%$, 0,5 g tabletkalar uchun $\pm 5,0 \%$ Aniqlash uslubi DF XI ning 2 jild, 154 b keltirilgan.

CHinligi. Paratsetamol chinligini indofenol hosil qilish reaksiyasi bo'yicha aniqlash Davlat farmakopeyasida asosiy reaksiya sifatida keltirilgan



Mikrobiologik tozaligi.

Miqdoriy tahlil 0,045 g (aniq tortma) atrofidagi maydalangan tabletkalar xajmi 100 ml bo'lgan o'lchov kolbasida 60 ml suvda eritiladi, 10 minut aralastiriladi, belgisigacha suv bilan etkaziladi va aralastiriladi.

Eritma o'rtacha zichlikdagi filtr qog'oz orqali filtrlanadi. Birinchi 20 ml filtrat tashlab yuboriladi, keyingi 1 ml 50 mlgacha suv bilan o'lchov kolbasida suyultiriladi va aralastiriladi. hosil bo'lgan eritmaning optik zichligi 243 nm tulqin uzunligida qatlam qalinligi 10 mm bo'lgan kyuvetalarda o'lchanadi.

Bir vaqtning o'zida "eruvchanlik" bo'limida keltirilgan uslubda tayyorlangan paratsetamolning ishchi andoza na'munasi eritmasining optik zichligi o'lchanadi. Taqqoslovchi eritma - suv.

Bitta tabletkadagi paratsetamolning grammdagi miqdori quyidagi formula yordamida hisoblanadi:

$$X = \frac{D_1 \cdot A_0 \cdot V}{D_0 \cdot A_1},$$

bu erda D_1 - tekshiriluvchi eritmaning optik zichligi;

D_0 - paratsetamolning IAH eritmasining optik zichligi

A_1 - preparatning og'irligi, g;

A_0 - paratsetamol IAN ning og'irligi, g ;

V -tabletkalarning o'rtacha og'irligi, g.

$C_6H_9NO_2$ (paratsetamolning) miqdori bitta tabletkaning o'rtacha og'irligiga nisbatan 0,190 dan 0,210 gacha yoki 0,475 dan to 0,525 gacha bo'lishi kerak.

Saqlanishi. B ro'yxati. YOrug'lik tushmaydigan joyda.

YAroqlilik muddati 3 yil.

Ishlatilishi. Istma tushiruvchi, og'riq qoldiruvchi vosita.

Nazorat savollari:

1. Tabletka sifatiga qo'yilgan talablar.
2. Kapsula sifatiga qo'yilgan talablar.
3. In'eksion dori turlariga sifatiga qo'yilgan talablar.

4. Ko‘z tomchilari sifatiga qo‘yilgan talablar.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. «Dori vositalari sifat standartlarining asosiy qoidalari» Tst-42-01-2002
2. Davlat farmakopeyasining amaldagi nashrlari
3. Me‘yoriy hujjatlar nusxalari
4. O‘zR «Standartlash to‘g‘risidagi qonuni» 1993 yil 28 dekabr
5. O‘zR «Dori vositalari va farmatsevtik faoliyati haqidagi qonun» 1997 yil 25 aprel
6. O‘zR farmatsevtika faoliyati 2003, 2001 yy, I-III t.
7. Kasakin I.Vnedrenie standartov GMP i ISO.Remedium.2003g. YAnvar-Fevral. 82-83s.
8. Pleteneva T.V. i dr. Znachenie novyx mejdunarodnyx standartov v gosudarstvennyx sistemax upravleniya kachestvom lekarstvennyx sredstv. Farmatsevtika jurnali, №3, 2003. 31-31b.
9. Arzamashev A.P. Osobennosti sistemy standartizatsii substansiy v usloviyax tyupochnoy ekonomiki. Remedium.2006g. Sentyabr 57-59s

32-MAVZU: YUMSHOQ DORI TURLARINI SIFATINI TA‘MINLASH.

Surtmalar qadimiy dori shakli bo‘lib, Misrda eramizdan oldingi 3000 yillarda surtma dori shakllarini ishlatilganligi haqidagi ma‘lumotlar adabiyotlarda keltirilgan. Ular asosan dermatologik va kosmetik mazlardan foydalanishgan.



Kosmetik surtmalar uchun qadimiy idish ermizdan ilgari XIV–XIII arslar MISR.

Shuningdek Mesopatamiya, qadimgi Rim va Gretsiya, Hindiston va boshqa davlatlarda ham ishlatilgan. Gippokrat, Galen va bobokalonimiz Ibn Sino ham o‘z asarlarida surtmalar haqida ma‘lumotlar keltirgan. Qadimda surtma dorilar tarkibi juda xilma xil bo‘lib, ularning tarkibiga turli xil maydalangan o‘simlik qismlari, minerallar, har xil smolalar, hayvonlardan olingana komponentlar qo‘shilgan. Asos sifatida asason mum, turli moy va hayvon yog‘lari ishlatilgan.

18 asrga kelib surtma asosi sifatida neft mahsulotlari parafin va stearinlar ishlatila boshlandi. 1882 yilda Labrayx birinchi marta lanolinni surtma asosi sifatida foydalandi 20 asrdan boshlab, sintetik emulgatorlar va mineral asoslar - naftalan va gidrogenezirlangan yog‘lar ishlatila boshlandi.

Surtmalar, kremlar, gellar, linimentlar va pastalar ta‘rifi va nomeklaturasi

Surtmalar (Unguenta) – yumshoq dori shakllari bo‘lib, asosan mahalliy ishlatish uchun mo‘ljallangan. Ularning dispers muhirlari shunday reologik (etarli qovushqoqlik, plastiklik va psevdoplastik) ko‘rsatkichlarga egaki, bu ko‘rsatkichlar natijasida surtmalar belgilangan haroratda ham o‘zining turg‘unligini etarli darajada saqlab qola oladi.



<i>t/r</i>	<i>Dori vositasining</i>	<i>Ishlab chiqarilish</i>	<i>Ishlab chiqaruvchi</i>	<i>Ishlatilishi</i>
------------	--------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------

	<i>nomi</i>	<i>shakli va dozasi</i>	<i>korxonaning nomi</i>	
1	ATSIKLOVIR (Aciclovirum) Aciclovir	Surtma 5% 5 g, 10 g, 15 g, 20 g (tubalar), 15 g, 20 g (bankalar)	Dentafill Plyus, XK O‘zbekiston	Viruslarga qarshi vosita J05AB01
2	ATSIKLOVIR-RG (Aciclovirum-RG) Aciclovir	Surtma 5% 5 g, 10 g, 15 g, 20 g (tubalar)	Remedy Group, QK, MCHJ, O‘zbekiston- Buyuk Britaniya O‘zbekiston	Viruslarga qarshi vosita D06BB03
3	BOR SURTMASI (Acidum boricum) Boric acid	Surtma 5% 25 g, 30 g, 1 kg (bankalar), 30 g (tubalar)	Remedy, QK, MCHJ, O‘ zbekiston-Buyuk Britaniya O‘zbekiston	Antiseptik va dezinfeksiyalovchi vosita D08AD
4	BOR SURTMASI (Unguentum Acidi borici) Boric acid	Surtma 5% 30 g, 40 g (tubalar), 20 g, 25 g (bankalar, flakonlar)	Radiks, ICHK O‘zbekiston	Antiseptik va dezinfeksiyalovchi vosita D08AD
5	GEPARIN SURTMASI (Heparinum) Comb.drug (Anaesthesinum, heparinum)	Surtma 10 g, 25 g (tubalar)	Galenika, MCHJ O‘zbekiston	Antikoagulyant B01AB01

Pastalar. Bu dori turlari mahalliy ishlatish uchun mo‘ljallangan yumshoq dori shakllari bo‘lib, ular o‘z tarkibida suspenziyalarni saqlagan (umumiy og‘irlikka nisbatan 20% dan ko‘p), asos tarkibida teng taqsimlangan qattiq dispers fazadan iborat. Pastalarni tayyorlashda surtmalar, gellar va kremlarni tayyorlashda ishlatilgan asoslardan to‘laligicha foydalanish mumkin.



<i>t/r</i>	<i>Dori vositasining nomi</i>	<i>Ishlab chiq shakli va dozasi</i>	<i>Ishlab chiqaruvchi korxonaning nomi</i>	<i>Ishlatilishi</i>
1	SALITSIL-RUXLI PASTA (Pasta Zinci- salicylici) Comb.drug (Zinc and salicylic acid)	Pasta 25 g, 30 g (flakonlar, tubalar)	Remedy, QK, MCHJ, O‘zbekiston-Buyuk Britaniya O‘zbekiston	Antiseptik va dezinfeksiyalovchi vosita
2	TEYMUROV PASTASI (Pasta Teymurovi) Comb.drug	Sirtga qo‘llash uchun pasta 50 g (tubalar)	Zelenaya Dubrava, YOAJ Rossiya	Dezinfeksiyalovchi vosita
3	FITONEFRIN (Fitonefrin) Comb.drug (Oleum Salviae, oleum Menthae piperita, oleum Pinus silvestris)	Ichga qabul qilish uchun pasta 100 g (tubalar)	Farmak, OAJ Ukraina	Siydik-tosh kasalligida qo‘llaniladigan vosita



Linimentlar. Bu dori turlari ham mahalliy ishlatish uchun mo‘ljallangan yumshoq dori shakllari bo‘lib, ular tana haroratida erish xossasiga ega. Bu dori turlariga surtmalar,

kremlar, gellar va pastalarning xossalarini nomoyon etgan dori vositalari ham kirishi mumkin.

t/r	Dori vositasining nomi	Ishlab chiqarilish shakli va dozasi	Ishlab chiqaruvchi korxonaning nomi	Ishlatilishi
1	BALʼZAMLI LINIMENT (VISHNEVSKIY BOʻYICHA) (Linimentum balzamicum Vischnevsky) Comb.drug	Liniment 25 g (bankalar), 30 g, 40 g (tubalar)	Dentafill Plyus, XK Oʻzbekiston	Antiseptik va dezinfeksiyalovchi vosita D08AX
2	BALʼZAMLI LINIMENT (VISHNEVSKIY BOʻYICHA) (Linimentum balsamicum Vischnevsky) Comb.drug	Liniment 25 g, 30 g, 1 kg (bankalar), 30 g (tubalar)	Remedy, QK, MCHJ, Oʻzbekiston-Buyuk Britaniya Oʻzbekiston	Antiseptik va dezinfeksiyalovchi vosita D08AX
3	SINTOMITSIN LINIMENTI (Linimentum Synthomycini) Chloramphenicol	Liniment 10% 10 g, 25 g)	Radiks, ICHK Oʻzbekiston	Antibiotik (xloramfenikol guruhi) D06AX02
4	VIPRATOKS (Vipratox) Comb.drug (Venom of Vepera lebetina, acidum salicylicum, camphora)	Liniment 40 g (tubalar)	Farmatsevticheskaya fabrika, DKP, MCHJ Ukraina	Mahalliy qitqlovchi vosita

Kremlar. Bular ham mahalliy ishlatish uchun moʻljallangan yumshoq dori turlari boʻlib, ular oʻz tarkibida ikki yoki undan ortiq dispers tizimlarni saqlaydi. Tanlangan dispers tizimlar belgilangan saqlanish haroratida maʼlum bir choʻkish tezligiga va past reologik koʻrsatkichlarga ega.



t/r	Dori vositasining nomi	Ishlab chiqarilish shakli va dozasi	Ishlab chiqaruvchi korxonaning nomi	Ishlatilishi
1	KLOTTRIMAZOL - RG (Clotrimazolum) Clotrimazole	Krem 1%, 2% 10 g, 20 g, 15 g, 25 g (tubalar)	Remedy Group, QK, MCHJ, Oʻzbekiston-Buyuk Britaniya Oʻzbekiston	Zamburugʻlarga qarshi vosita G01AF02
2	REKONAZOL (Reconazolum) Ketoconazole	Krem 2% 10 g, 15 g, 20 g, 25 g, 30 g (tubalar)	Remedy Group, QK, MCHJ, Oʻzbekiston-Buyuk Britaniya Oʻzbekiston	Zamburugʻlarga qarshi vosita D02AB02
3	ULKARIL® (Ulcaryl) Aciclovir	Krem 5% 10 g (tubalar)	Nobel-Pharmsanoat, XK Oʻzbekiston	Viruslarga qarshi vosita D06BB03
4	AKNE STOP (Acne Stop) Azelain acid	Sirtga qoʻllash uchun krem 30 g (tubalar)	Kievmedpreparat, OAJ Ukraina	Xusnbuzarlarni davolovchi vosita D10AX03



Gellar. Bu dori turlari ham mahalliy ishlatish uchun moʻljallangan yumshoq dori shakllari boʻlib, ular oʻz tarkibida suyuq dispers muxitida bir, ikki yoki koʻp

fazali dispers tizimlarni saqlaydi. Ularning reologik xossalari nisbatan kam konsentratsiyadagi gel hosil qiluvchilar yordamida me'yoriga etkaziladi. Bu dori turlaridagi gel hosil qiluvchilar qo'shimcha tarzda dispers tizimdagi suspenziyalar yoki emulsiyalarda turg'unlashtiruvchilar vazifasini ham o'taydi. SHuning uchun ham ular suspenzion gellar yoki emulsion gellar deb ataladi.

<i>t/r</i>	<i>Dori vositasining nomi</i>	<i>Ishlab chiqarilish shakli va dozasi</i>	<i>Ishlab chiqaruvchi korxonaning nomi</i>	<i>Ishlatilishi</i>
1	BOLINET GELb (Bolinet) Diclofenac	Gelb 20 g (tubalar)	Pharmed sanoat, XK O'zbekiston	Nosteroid yallig'lanishga qarshi vosita M01AV05
2	DIKLOFENAK-RG (Diclofenacum-RG) Diclofenac	Gelb 15 g, 25 g, 40 g (tubalar, bankalar)	Remedy Group, QK, MCHJ, O 'zbekiston-Buyuk Britaniya O'zbekiston	Nosteroid yallig'lanishga qarshi vosita M01AB05
3	FASTALGIN (Fastalgin) Ketoprofen	Gelb 2,5% po 50 g (tubalar)	FARMAPRIM SRL Moldova	Nosteroid yallig'lanishga qarshi vosita M02AA10

SURTMA DORI SHAKLLARINI SIFATINI NAZORAT QILISH UCHUN ME'YORIY HUJJAT TALABLARI BILAN TANISHISH

Ishlab chiqarish korxonalarida, surtmalarni ishlab chiqarish sexlarining o'zida har bir bosqich va jarayon qattiq nazoratga olinadi. Ayniqsa qadoqlashdan oldin tayyor mahsulot sifatiga to'la ishonch hosil qilish lozim. Tayyor mahsulot sifatiga oxirigi xulosani ishlab chiqarish korxonasining texnik nazorat bo'limi beradi (OTK).

Surtmalar dori moddasining sifat va miqdor taxlili bo'yicha standartlanadi. Shuningdek, tashqi ko'rinishi organoleptik taxlil orqali, uning tarkibiga kirgan dori moddalariga nisbatan chinlik reaksiyalarini o'tkazish orqali belgilanadi.

Surtmaning tarkibiga kirgan dori moddalarning sifat va miqdoriy tahlil usullari DF, FM, VFM, DST, TSH va boshqa MH larda keltirilgan usullar yordamida bajariladi. Surtmalarni og'irliklaridagi farqi qadoqlangan 10 qadoq surtma og'irligini tortish orqali aniqlanadi. Emulsion surtmalarda disperslik darajasi disper fazani o'lchash orqali, okulyari mkm li bo'lgan elektron mikroskopi orqali aniqlaniladi. Buning uchun 1000 tomchi emulsion surtmaning diamteri aniqlanilib, har xil o'lchamli tomchilarning % miqdori topiladi. Bu usul oson bajariladi, biroq bironta ham farmakopeyada emulsion surtmalar uchun aniq me'yor keltirilmagan.

Aloxida nomdagi yoki turdagi surtmalar tegishli MH bo'yicha standartlanadi. MH talabiga ko'ra surtmalarning pH ko'rsatkichi ham aniqlash talab etiladi. Buning uchun tortib olingan surtma tortmasi 50 ml tozalangan suv bilan aralashtirilib, 50-60 °C haroratda, 30 daqiqa davomida chayqatiladi. Olingan ajratma filtrlanadi va potensiomertik usulda pH qiymati aniqlaniladi.

MH surtmalar uchun yana mikrobiologik tozaligini aniqlashni ham talab etadi. Shuningdek, ba'zi xollarda surtmalarning mexanik tuzilish xossalari, surtma tarkibidan dori moddasining ajralib chiqish tezligi, ularni saqlanish sharoitlaridagi turg'unligini ham aniqlashga to'g'ri keladi. Asosan bu ko'rsatkichlar yangi surtmalarning texnologiyasini kashf etilishida yoki texnologiyasi takomillashtirilganda aniqlaniladi.

Surtmalar dori moddasining sifat va miqdor taxlili bo'yicha standartlanadi. SHuningdek, tashqi ko'rinishi organoleptik taxlil orqali, uning tarkibiga kirgan dori moddalariga nisbatan chinlik reaksiyalarini o'tkazish orqali belgilanadi [5, 31].

Surtmaning tarkibiga kirgan dori moddalarning sifat va miqdoriy tahlil usullari DF, FM, VFM, DST, TSH va boshqa MTH larda keltirilgan usullar yordamida bajariladi. Surtmalarni og'irliklaridagi farqi qadoqlangan 10 qadoq surtma og'irligini tortish orqali aniqlanadi. Emulsiyon surtmalarda disperslik darajasi disper fazani o'lchash orqali, okulyari mkm li bo'lgan elektron mikroskopi orqali aniqlaniladi. Buning uchun 1000 tomchi emulsiyon surtmaning diamteri aniqlanilib, xar xil o'lchamli tomchilarning % miqdori topiladi. Bu usul oson bajariladi, biroq bironta ham farmakopeyada emulsiyon surtmalar uchun aniq me'yor keltirilmagan. 2 va 10% li salitsil kislotasining surtmasi, 3% li dixlotazol surtmasi aynan yuqorida keltirilgan ko'rsatkichlar bo'yicha standartlangan [5, 6, 12, 18].



Aloxida nomdagi yoki turdagi surtmalar tegishli MTH lar bo'yicha standartlanadi. MTH talabiga ko'ra surtmalarning rN ko'rsatkichi ham aniqlash talab etiladi. Buning uchun tortib olingan surtma tortmasi 50 ml tozalangan suv bilan aralashtirilib, 50-60S xaroratda, 30 daqiqa davomida chayqatiladi. Olingan ajratma fil'trlanadi va potensiometrik usulda rN qiymati aniqlaniladi [5, 6].

XI DF surtmalar uchun yana mikrobiologik tozaligini aniqlashni ham talab etadi. SHuningdek, ba'zi xollarda surtmalarning mexanik tuzilish xossalari, surtma tarkibidan dori moddasining ajralib chiqish tezligi, ularni saqlanish sharoitlaridagi turg'unligini ham aniqlashga to'g'ri keladi. Asosan bu ko'rsatkichlar yangi surtmalarning texnologiyasini kashf etilishida yoki texnologiyasi takomillashtirilganda aniqlaniladi [5, 31].

SHuningdek surtmalar biologik samaradorlik ko'rsatkichi bo'yicha ham baholanadi. Masalan, xandeliya geli, atsiklovir surtmasi, natriy salitsilat geli va vitamin V6 ni rux va mis bilan birgalikdagi koordinatsion birikmasi asosida olingan surtmalarning biologik samaradorligi aniqlangan va tanlangan tarkib va texnologiyaning maqsadga muvofiqligi isbotlangan [9, 14, 23, 24, 33].

Tarkibida suv va uchuvchan komponentlar saqlaydigan surtmalar ularni parlanishini oldini oladigan idishlarga qadoqlanadi. Surtmalarni qadoqlashda shisha, chinni, polimer (polistirol) bankalardan (hajmi 10, 20, 30, 50 yoki 100 ml bo'lgan, og'zi burama qopqoq bilan yopiladigan) foydalaniladi.

Surtmalar, kremlar, gellar, linimentlar va pastalarda sifat ko'rsatkichlari

1. Dori vositasining lotin, davlat va rus tillaridagi nomlari
2. Xalkaro patentlanmagan nomi
3. Tarkibi
4. Tasnifi
5. Chinligi
6. O'ram ichidagi massa
7. Suvli ajratma pH i
8. Zarrachalar o'lchamlari
9. Bir xilligi
10. Yot aralashmalar (uxshash birikmalar)
11. Mikrobiologik tozaligi yoki sterilligi
12. Miqdoriy tahlili
13. Urami
14. Yorliklash

15. Tashish
16. Saklash
17. Yaroklilik muddati
18. Asosiy farmakoterapevtik guruxi

Asosiy va qo‘shimcha adabiyotlar hamda axborot manbalari

Asosiy adabiyotlar:

1. .U. Tillaeva, F.S. Jalilov Standartizatsiya i sertifikatsiya meditsinskoy i farmatsevticheskoy produkcii, Uchebnoe posobie —T.: Izd-vo Fan va texnologiya, – 2019, 380 s.
2. A.N. Yunusxo‘jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari. Darslik –T.: «EXTREMUM PRESS» – 2010, 640 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 “Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari” Tashkent, 2002.-60 b.
4. O‘zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

33-MAVZU: Tashqi maqsadlar uchun ishlatiladigan dori turlarini sifatini ta’minlash

Reja:

1. Dorixonalarda tayyorlangan dori vositalari sifatining Davlat nazorati
2. Dorixonalarda tayyorlangan dori shakllari taxlilining o‘ziga xos tomonlari
3. Dorixonalarda tayyorlangan dori shakllarining ekspress - taxlili usuli
4. Tarkibida galogen saqlovchi ba’zi dori shakllarining taxlili

Tayanch iboralar: dorixonalarda tayyorlangan dori vositalarini standartlash va ularni taxlil usullari

Dorixonalarda tayyorlangan dori turlari O‘zbekiston Respublikasi SSV 2000 y 21.04.195 buyrug‘i asosida baxolanadi. Dorixonalarda tayyorlangan dori turlari 6 xil nazoratdan o‘tkaziladi: yozma, og‘zaki, organoleptik, fizik, kimyoviy va kasalga berishdan oldingi nazorat. Retseptlar hamda davolash profilaktika korxonalarining talabnomalari asosida qadoqlangan, konsentratlar, polufabrikatlar (yarim tayyorlangan dori turlari) dorixona ichida tayyorlangan dori turlarining hammasi dorixona ichida nazoratdan o‘tkaziladi. YOzma hamda kasallarga berishdan oldin o‘tkaziladigan nazoratdan albatta hamma dori shakllari, og‘zaki va fizikaviy nazoratdan - tanlab o‘tkaziladi; kimyoviy nazoratdan:

a) faqat sifat nazoratdan:

-tozalangan suv har kuni (har bir ballondan) Sl , SO_4 va Sa^{2+} yo‘qligiga, in‘eksion dori turlarini tayyorlash uchun ishlatiladigan suv, ko‘z tomchilari, chaqaloqlar uchun ishlatiladigan dori turlari Sl , SO_4 , Sa^{2+} qaytaruvchi moddalar, NN_3 , SO_2 yo‘qligi DF asosida tekshiriladi. Har kvartalda (3 oyda) tozalangan suv nazorat analitik laboratoriyaga to‘liq kimyoviy taxlilga yuboriladi.

-Omborlardan assistentlar xonasiga o‘tgan hamma dori turlari, shuningdek, polufabrikat va konsentratlar, sifatiga shubha bo‘lgan taqdirda omborxonalardan dorixonaga keltirilgan barcha dori vositalari ;

- Byuretkada uskunasidagi suyuq dori turlari, konsentratlar va yarim tayyor dori turlari har kuni;

-Dorixonada qadoqlangan dori vositalarining har bir seriyasi;

-Davolash-profilaktika korxonalarining talab-nomalari asosida va retseptlar asosida tayyorlangan dori shakllari har bir dorishunosdan ish kuni davomida tanlab - 0.1% gachav agar provizor analitik bo‘lsa, agar bo‘lmasa - 0.3% tekshiriladi.

I - III gr. Dorixonalarda kamida 25 ta

IV - VI gr. Dorixonalarda 8 ta

VII - VIII gr. Dorixonalarda 3 ta

Bunda yuqorida keltirilgan dori turlarning barcha xili tekshirilib, ayniqsa chaqaloqlar uchun tayyorlangan ko'z tomchilari va narkotik hamda zaharli bo'lgan moddalar saqlagan dorilarga alohida e'tibor beriladi.

b) To'la kimyoviy tahlildan quyidagi dori turlari o'tkaziladi:

- barcha in'eksion eritmalar, sterillashdan avval va sterillashdan keyin; tarkibidagi dori moddalar, izotonikligini ta'minlovchi va turg'unligini oshiruvchi moddalar, eritmaning pH muxiti aniqlanadi. Sterillashdan keyin faqat ta'sir etuvchi moddalar va pH muhit.

- narkotik va zaharli moddalar saqlagan ko'z tomchilari, izotonikligini ta'minlovchi va turg'unligini oshiruvchi moddalar faqat sterillashgacha tekshiriladi.

- chaqaloqlar uchun tayyorlangan barcha dori turlari:

Ichishga mo'ljallangan NSI eritmasi, atropin sul'fat, NgSl_2 va AgNO_3 eritmaları:

- barcha konsentrlar va yarim tayyor dorilar:

- dorixonalarda tayyorlangan barcha dori turlarining har bir seriyasi:

- in'eksion eritmalar, ko'z tomchilari va bufer eritmalarga qo'shiladigan stabilizatorlar:

- etil spirtining miqdori dorixonada suyultirilganda va lozim topilgan taqdirda omborxonadan olinganda ham spirt o'lchagich bilan tekshirilib ko'riladi;

- dorixonada ayrim dorilar, retseptlar va davolash muassasalari talabnomasi bo'yicha tayyorlangan dori turlari bir ish kunida kamida 8 dori turi tanlab tahlil qilinadi. Bunda bolalar uchun tayyorlangan, narkotik va zaharli moddalar saqlagan dorilar, ko'z tomchilariga alohida e'tibor beriladi;

- markaziy dorixonalarning provizor - analitigi dorixona qoshidagi tayyorlangan dori turlaridan har oyda kamida 3 tasini taxlil qilishi shart;

- tez buzilib qoladigan va turg'un bo'lmagan dori turlari (N_2O_2 , NN_3 , J_2 formaldegid) kamida 3 oyda 7 marta tekshiriladi.

YOzma nazorat

YOzma nazoratda dori tayyorlab bo'lgandan keyin darxol pasport yoziladi. Pasportda vaqti, kuni, retsept nomeri, olingan dori moddalar va ularning miqdori, dozalar soni ko'rsatiladi, tayyorlangan, qadoqlangan va tekshirgan xodimlarning imzolari bo'lishi kerak.

Konsentrlar va yarim tayyor dori turlarida ularning konsentratsiyasi va olingan miqdori ko'rsatiladi. SHamchalar, kukunlar va pilyulalar tayyorlanganda dozalarning massalari va ularning soni ko'rsatiladi. SHamcha va pilyulalarda ularning og'irligi, ine'ksiya uchun eritmalar va ko'z tomchilariga qo'shiladigan izotonikligini ta'minlovchi va turg'unligini oshiruvchi moddalarning miqdori retsept va pasportda ko'rsatiladi. Pasportda dorivor o'simliklarning suv yutish koeffitsientlari, dori moddalarni eritilganda xajmning oshish koeffitsientlari ko'rsatiladi. YOzilgan pasportlar 1 oy davomida dorixonalarda saqlanadi va provizor texnologga tekshirishga beriladi. Agar dori turi to'liq kimyoviy taxlildan o'tkazilgan bo'lsa, pasportda retsept nomeri, taxlil nomeri va taxlil o'tkazgan provizor - analitik imzosi qo'yiladi.

Og'zaki nazorat.

Og'zaki nazorat tanlab o'tkaziladi. 5 ta dori shakli tayyorlagandan keyin o'tkaziladi. Bunda provizor texnolog dori shakliga kiruvchi birinchi dori moddasini aytadi, agar murakkab dori shakli bo'ladigan bo'lsa, unda ularning miqdorini ham so'raydi. Undan so'ng farmatsevt qolgan dori moddalarni va miqdorini aytadi. YArim tayyor dori turlarini tayyorlaganda ularning tarkibi va konsen-tratsiyasi ham aytiladi.

Organoleptik nazorat.

Bunda dori shaklining tashqi ko'rinishi, rangi, xidi aralashmaning bir xilligi, suyuq dorilarda mexanik zarrachalarning bo'lmasligi tekshiriladi. Kun davomida 3 ta dan kam bo'lmagan dori turi tekshiriladi.

Fizik nazorat.

Bundan dori turining og'irligi yoki xajmi ba'zi dozalarning og'irligi va soni shuningdek yaxshilab yopilganligi tekshiriladi. Agar dorixonalarda retseptlar asosida tayyorlangan bo'lsa unda bir kunda tayyorlangan hamma dori turlarining 3% dan kam bo'lmagan miqdorda tanlab tekshiriladi. Dorixona ichida tayyorlangan va qadoqlangan dori turlarining har bir seriyasidan 3 - 5 ta miqdorda sterillash shart bo'lgan dori shakllari sterillashgacha tekshiriladi.

Kimyoviy nazorat.

Bunda dori moddaning chinligi va miqdori tekshiriladi.

Kasalga berilayotgandagi nazorat.

Bunda dori turlarining yorliqlari, yorliqdagi va retseptdagi nomerlari, yorliqdagi dozalar va kvitansiyadagi, retseptdagi kasalning yoshi, ismi sharifi tekshiriladi. Dori turini kasalga bergan xodim retsept orqasiga albatta imzo chekish kerak.

In'eksion eritmalar taxlili.

Dorixonalarda tayyorlangan in'eksion eritmalarining sifatini tekshirish eritma tayyorlashning hamma boqichlarda amalga oshiriladi, Olingan natijalar maxsus jurnallarda qayd etiladi. Bunda pH muxit, izotonikligini ta'minlovchi va turg'unligini oshiruvchi , ta'sir etuvchi moddalar to'liq kimyoviy nazoratdan o'tkaziladi. In'eksion eritmalar sterillashdan so'ng pH muxit, ta'sir etuvchi moddaning chinligi va miqdori tekshiriladi. Tekshirish uchun har bir seriyadan 1 ta fl. olinadi. In'eksion eritmalar solingan shisha idish, flakonlar qopqoq bilan berkitilgach, yorliqlanadi, ya'ni qopqoqqa metal jeton yordamida shtampovka qilinadi, kons va nomi yoziladi. In'eksion eritmalarining sterilligi va apirogenligi amalda ko'rsatilgan, talablar yordamida aniqlanadi. Bir vaqtning o'zida turli dori moddalari saqlagan bir necha in'eksion eritma tayyorlash man etiladi. In'eksion eritmalarini qayta sterillash ta'iqlanadi. Ularni tarkibidagi moddalarning fizik-kimyoviy xossalarini olgan xolda saqlanadi.

Nazorat savollari:

1. 195 –buyruq.
2. Ekspress taxlil
3. Tozalangan suv talili
4. 420-buyruq

Foydalanilgan adabiyotlar:

- 1.«Dori vositalari sifat standartlarining asosiy qoidalari» Tst-42-01-2002
 - 2.Davlat farmakopeyasining amaldagi nashrlari
 - 3.Me'yoriy hujjatlar nusxalari
 - 4.O'zR «Standartlash to'g'risidagi qonuni» 1993 yil 28 dekabr
 - 5.O'zR «Dori vositalari va farmatsevtik faoliyati haqidagi qonun» 1997 yil 25 aprel
 - 6.O'zR farmatsevtika faoliyati 2003, 2001 yy, I-III t.
 - 7.Kasakin I.Vnedrenie standartov GMP i ISO.Remedium.2003g. YAnvar-Fevral. 82-83s.
 - 8.Pleteneva T.V. i dr. Znachenie novyx mejdunarodnyx standartov v gosudarstvennyx sistemax upravleniya kachestvom lekarstvennyx sredstv. Farmatsevtika jurnali, №3, 2003. 31-31b.
 - 9.Arzamassev A.P. Osobennosti sistemy standartizatsii substansiy v usloviyax rynochnoy ekonomiki. Remedium.2006g. Sentyabr 57-59s
 - 10.O'zbekiston Respublikasi SSV 2000 y 21.04.195 buyrug'i
-

II. LABORATORIYA MASHG‘ULOTLAR UCHUN MATERIALLARI

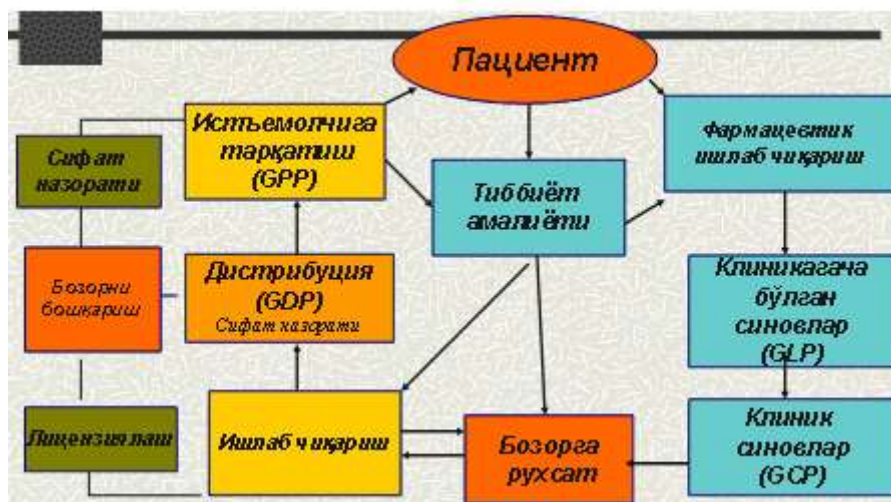
1-laboratoriya mashg‘uloti: Dori vositalarini sifatini ta‘minlash faniga kirish, maqsad va vazifalari. GMP, ICH qoidalarini qiyosiy o‘rganish

Ishdan maqsad: Dori maxsulotining kerakli darajada sifatli bo‘lishi, tadqiqotlarning har bir bosqichida: xom ashyo, olinish usuli, foydalanilayotgan reaktivlar va asbob uskunalar-jixozlar, taxlil usullari, ro‘yxatdan o‘tkazish, saqlanishi, tashilishi, tarqatilishi, klinikagacha va klinikadan so‘ngi tadqiqotlar va x.k. larda sifat nazorati olib borilishi.

Masalaning qo‘yilishi: Talabalarni dori vositalarini sifatini ta‘minlash faniga kirish, maqsad va vazifalarini mukammal o‘zlashtirish.

Sifatni ta‘minlash konsepsiyasi

Sifatni ta‘minlash konsepsiyasi GMP talabi asosida va GXPni hisobga olgan farmatsevtik mahsulotni sotuvga chiqarish tizimi bo‘lib, u keng qamrovli tashkiliy jarayonlar yig‘indisidan iborat. Mahsulotning hayot siklini to‘la ifodalashi, ya‘ni uning sifati, yaratilishi, ishlab chiqarilishi, ishlab chiqarish loyihalarini tuzish, sifat nazorati va sotilishi kabi barcha bosqichlarda teng ta‘minlashi zarur. Mazkur tizim sifatni erkin nazorat qilishni ta‘minlaydi va tartibga solib turadi.



1-rasm. Sifatni ta'minlash konsepsiyasi

Farmatsevtika sohasidagi sifat tizimi (FST)

GMP EC, WHO va ISO 9001 sifat menedjmenti talablarini integratsiyalash maqsadida namunali farmatsevtik sifat tizimi bo'yicha ICH Q10 tavsiyanomasini ishlab chiqdi.

Unga ko'ra FST ning 3 ta asosiy maqsadi belgilab berilgan:

- Mahsulotni sotish
- Bunda patientslar, soha mutaxassislari, xuquq-tartibot organ vakillari tomonidan, ichki va tashqi istemolchilarga sifatli dori vositasini yetkazib berish uchun tizimi ishlab chiqish kerak va bu tizim tatbiq etilishi, qo'llab-quvvatlab turilishi lozim.

- Tizimli nazorat tashkil etish va qo'llab-quvvatlash
- Jarayonlarning ishlashini, belgilangan talablarga mos kelishini doimo ta'minlash, mahsulot sifati va ishlab chiqarish jarayonini nazorat etish, hamda monitoringini olib boruvchi tizim ishlab chiqish va undan foydalanish kerak.

- Doimiy takomillashtirish
- Mahsulot sifati, texnologik jarayonni muntazam yaxshilab borish, o'lchamlar o'zgaruvchanligini kamaytirish, farmatsevtik mahsulot sifati modernizatsiyalash va yaxshilash usullarini tanlab olish zarur.

- FST quyidagi 4 qismdan tashkil topgan:

- GMP ning asosiy elementi
- ISO 9001:2008 ning asosiy elementi
- ISO 9001:2008 ning qo'shimcha elementi:
- mahsulot sifati va texnologik jarayon monitoringi
- tuzatish/ogoxlantirish harakati (SARA)
- rahbariyat tomomnidan tahlil qilish

- farmatsevtik sifat menedjmentiga kiruvchi yordam beruvchi omillar: bilimlarni boshqarish

- sifat sohasidagi havf-xatarlar menedjmenti.

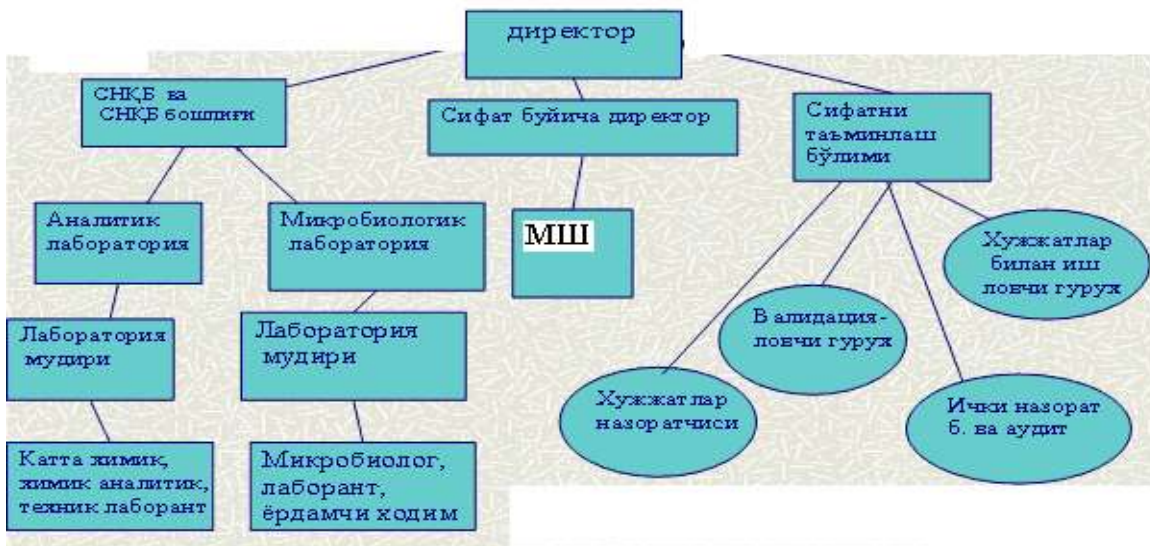
Qayd etilgan qismlar farmatsevtik mahsulot hayotiy davrining barcha bosqichlariga, hattoki farmatsevtik ishlab chiqish jarayoniga ham taalluqlidir.

Farmatsevtika sohasida sifat tizimining rivojlanishi uch bosqichdan iborat: *sifat nazorati, sifatni ta'minlash va sifat menedjmenti (boshqarish)*.

Sifat tizimi (AQSH) bu mahsulot va xizmatlarni iste'molchilar talabini qondirishda sifatlilikini ta'minlaydigan resurslar, jarayonlarni tashkillashtiradigan boshqaruvni aniqlaydigan, shakllangan biznes amaliyotidir ("Sifat tizimi: GMP talablari" FDA, sentyabr 2004y).

Sifat tizimining ahamiyati shundaki, bunda farmatsevtik ishlab chiqarish sohasida GMP talablarini yanada chuqurroq va faolroq qo'llash imkonini yaratadi, shuningdek tekshiruv vaqtida nazoratchi tomonidan faqatgina sifatni ta'minlash tizimining mavjudligi tekshirilmay, balki GMP talablariga to'liq rioya qilinayotganligi ham nazoratga olinadi.

Birinci bosqich sifat nazorati – *Quality control- QC* bunda asosan boshlang'ich materiallar va tayyor mahsulotning sifatini nazorat etiladi. Bu tizim faqatgina ishlab chiqarilgan Yaroqsiz mahsulotni aniqlashga asoslangan bo'lib, uning sifatini ta'minlash konsepsiyasi asosini iste'molchi faqat yaroqli mahsulotni olishi kerak degan g'oya tashkil etadi.



3-rasm. Sifatni nazorat qilish va sifatni ta'minlash bo'limlarining tashkiliy chizmasi

Keys

Berilgan natriy xlorid va sulfatsil natriy dori moddalari.
Substansiyalarning farmakopeya maqolasi bo'yicha sifatini baholang

<i>moddaga izoh</i>	<i>tozaligini aniqlash usullari</i>	<i>miqdorini aniqlash usullari</i>	<i>usul aniqligi</i>

Guruhlar uchun topshiriqlar.

I – gurux vazifasi

1. Sifatni ta'minlash konsepsiyasi
2. Sifatni ta'minlash konsepsiyasining omillari

II – gurux vazifasi

3. Farmatsevtika sohasidagi sifat tizimi
4. Dori vosiatalarini ishlab chiqarishning GMP va GLP talablari

III – gurux vazifasi

5. Sifat nazorati
6. Sifatni ta'minlash

Laboratoriya ishlarini o'tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qo'llash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli va o'yuvchi ishqor, kislotalar bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. Shuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

shisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkaftida temperature 110-140S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar

1. 1M xlorid kislotaning titrini aniqlash uchun 1,0800 g natriy karbonat metiloranj indikatorida titrlanib, buning uchun 20 ml titrlangan eritma sarflandi. Eritmaning tuzatish koeffitsientini hisoblang, $T = 0,0530$.

2. Progesteronning substansiyadagi miqdori tortma usul bilan aniqlanadi. Buning uchun 2,4-difenilgidrazin bilan moddaning gidrazoni olinib, doimiy og'irlikkacha quritiladi, tortiladi va 0,466 koeffitsientiga ko'paytiriladi. Nima sababdan koeffitsient sifatida 0,466 qiymati olingan? Javobingizni asoslang. Progesteronning M. m -314,5.

Nazorat savollari

1. Sifatni ta'minlash konsepsiyasi
2. Sifatni ta'minlash konsepsiyasining omillari
3. Farmatsevtika sohasidagi sifat tizimi
4. Dori vosiatalarini ishlab chiqarishning GMP va GLP talablari
5. Sifat nazorati
6. Sifatni ta'minlash
7. Sifatni ta'minlovchi tizimi
8. Sifat menedjmenti

9. Sifatini boshqarish tizimining asosiy elementlari
10. Sifatni ta'minlovchi elementlar
11. Ishlab chiqarishga mas'ul shaxsning vakolati va majburiyatlari
12. Sifatni nazorat qilish bo'limi (SNQB-OKK - otdel kontrolya kachestva)

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N. Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N. Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

2-laboratoriya mashg'uloti: Dori vositalari sifatini ta'minlashda foydalaniladigan sifat ko'rsatkichlarini aniqlash.

Ishdan maqsad: Dori moddasi (substansiya)ning nomi, «Tasvirlanishi», «Chinligini aniqlash», «Eruvchanligi», «Yot xususiy aralashmalarini aniqlash», «Organik erituvchilar qoldigi» va «Miqdorini aniqlash», «Qadoqlash», «Yorliqlash», «Tashilishi», «Saqlanishi», «Yaroqlilik muddati».

Masalaning qo'yilishi: Talabalarni sifatni ta'minlash konsepsiyasi, farmatsevtika sohasidagi sifat tizimi (FST), sifatni ta'minlovchi elementlar, sifatni nazorat qilish bo'limini mukammal o'zlashtirishlariga erishishdan iborat.

DVTTSNQ Bosh boshqarmasi O'zR Vazirlar maxkamasining 1995 yilning 5 maydagi 181-sonli qarori asosida tashkil etilgan bo'lib, uning zimmasiga dori va tashxis quyish vositalari, tibbiyot texnikasi, tibbiyot buyumlari ustidan davlat nazoratini olib borish, tibbiyot texnikasi va dori vositalarini ekspertiza qilishi, standartlash, ro'yxatga olish va sertifikatsiyalash bilan shugullanuvchi tashkilotlar ishini boshqarish va mufofiqlashtirish ishlari yuklatilgan.

Dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish Bosh boshqarmasi qoshida 4ta qo'mita (farmakopeya qo'mitasi, farmakologiya qo'mitasi, narkotik moddalarni nazorat qilish qo'mitasi, Yangi tibbiyot texnikasi qo'mitasi) va 2 ta bo'lim (farm nazorat bo'limi, sertifikatsiya va ro'yxatga olish bo'limi) faoliyat yuritadi.

Davlat boshqarmalari uz soxalari bo'yicha standart va texnik shart – sharoitlarini ishlab chiqish, tasdiqlash, ro'yxatdan o'tkazish va nashr etish bilan shug'ullanadilar.

O'zbekiston Respublikasidagi farmatsevtik faoliyatning qonuniy asoslari:

- «Dori vositalari va farmatsevtika faoliyat haqidagi qonun»
- «Axoli sogligini himoya qilish haqidagi qonun»
- «Mahsulot va xizmat ko'rsatishni sertifikatsiyalash haqidagi qonun»
- «Farmatsevtika va tibbiyot faoliyatini litsenziyalash haqidagi ko'rsatmalarni tasdiqlash haqida» (O'zR VM ning qarori)

O'zbekiston Respublikasida 1997 yil 25 aprelda qabo'l qilingan «Dori vositalari va farmatsevtik faoliyat haqidagi qonun»da (1999 yil 15 aprelda o'zgartirish va qo'shimchalar kiritilgan) asosiy tushunchalar belgilab berilgan va ular quyidagilardan iborat:

Dori vositalari – kelib chiqishi tabiiy va sun'iy bo'lgan bir yoki bir necha dori moddalari (substansiyalar) hamda yordamchi moddalar asosida xosil qilingan, kasallikni oldini olish, tashxis quyish va davolash uchun qo'llashga ruxsat etilgan vositalar; Ular jumlasiga immunobiologik, radiofarmatsevtik va parafarmatsevtik preparatlar, gomeopatik, tashxis quyish vositalari kiradi

Dori moddalari (substansiyalar) – kelib chiqishi tabiiy va sun'iy bo'lgan dori preparatlarni qo'llashga ruxsat etilgan toza biologik faol moddalar;

Farmakologik vositalar – belgilangan farmakologik faollikka ega bo‘lib, klinik sinov ob‘ektlari hisoblanadigan muayyan dorivor shaklidagi moddalar yoki moddalar aralashmasi;

Dori preparatlari – dozalangan, idishga joylashtirilgan va uralgan qo‘llashga tayyor dori vositalari;

Generik dori vositalari (generiklar)- patent berilgandan kolishmaydigan, lekin boshqa ishlab chiqaruvchi tomonidan tayyorlangan dori preparatlari;

Gomeopatik vositalar- gomeopatiya qoidalariga binoan qo‘llaniladigan va davlat reestrining maxsus bo‘limiga kiritilgan dorilar .

Farmakopeya qo‘mitasi – dori vositalari va tibbiyot buyumlari sifatiga qo‘yilgan talablarni belgilovchi me‘yoriy texnik hujjatlarni tasdiqlovchi rasmiy ekspert muassasasi.

Dori vositalarini standartlashdagi me‘yoriy hujjatlar

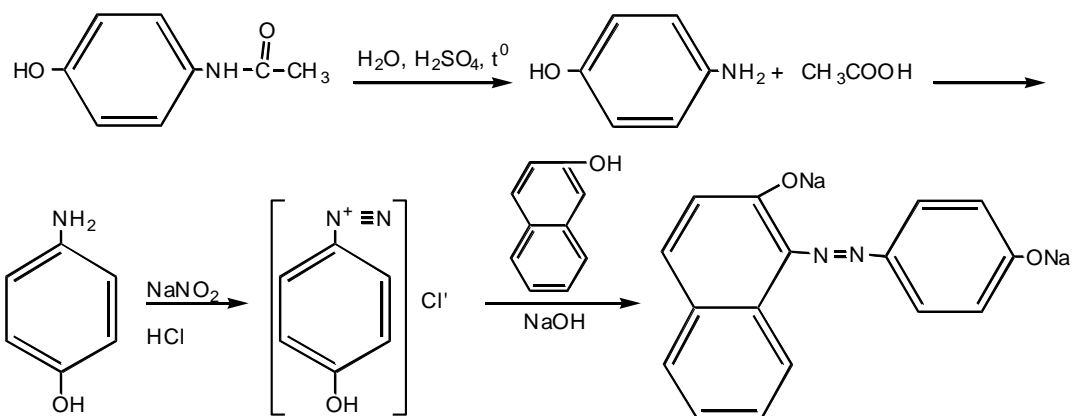
Me‘yoriy hujjatlar dori vositalarini tayyorlash sifatini nazorat qilish, ishlatilishi va saqlanishining shart-sharoitlari belgilangan va qonun makomiga ega bo‘lgan hujjatlar bo‘lib, ular dori vositasining sifatini yaxshilash va samaradorligini oshirish maqsadida, ilm-fan yutuklari, ishlab chiqarish korxonalarining ilgor texnologiyalarini e‘tiborga olgan xolda vakti-vakti bilan kayta ko‘rib, eskirgan sifat ko‘rsatgichlari va tahlil usullari Yangilab boriladi.

Dori vositalarining sifatini nazorat qilish va standartlashdagi me‘yoriy hujjatlarning quyidagi turlari mavjud:

- Vaktinchalik farmakopeya maqolasi – VFM (VFS).
- Farmakopeya maqolasi – FM (FS).
- Davlat farmakopeyasi – DF (GF).
- Umumiy farmakopeya maqolasi – UFM (OFS).
- Tarmoq standarti – TSt (OSt)
- Korxonalar standarti – KSt (StP)
- Rahbarli me‘yoriy hujjat (yulnoma, uslubiy ko‘rsatma).

Farmakopeya – dori vositalarining sifatli tayyorlanishini, sifat va miqdoriy nazoratni belgilovchi, nomlanishi va saqlash sharoiti ko‘rsatilgan davlat standartlari yigindisidir. Davlat farmakopeyasi farmakopeya maqolalari, umumiy fizikaviy – kimyoviy, kimyoviy va biologik tahlil usullari, qo‘llaniladigan reaktivlar, titrlangan eritmalar, indiqatorlar va dori vositalariga bo‘lgan umumiy talablar va me‘yoriy hujjatlar haqidagi ma‘lumotlar tuplami bo‘lib, qonuniy makomga ega bo‘lgan hujjatdir.

Kislotali gidroliz yordamida amidlarning amin qismini ham aniqlash mumkin.



Aniqlash tartibi:

0,1 g paratsetamolga 2 ml suyultirilgan sulfat kislota qo‘shib, 2 minut qizdirilsa, sirka kislotaning hidi seziladi. Aralashmani sovitib, aromatik birlamchi aminlarga xos bo‘lgan reaksiya qilinadi.

Keys

Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonasining sifatni ta‘minlash bo‘limiga tabletka olish uchun bir necha seriyadagi substansiya kelib tushdi.

Uning fizik kimyoviy xususiyatlarini o‘rganib, tahlil usullarini keltiring.

Keysni bajarish bo‘yicha topshiriqlar:

1. Dori moddalarning sifatini baholang.
2. Dori moddalarning fizik-kimyoviy xususiyatlarini o‘rganing
3. Dori moddalarning kimyoviy formulalarini yozing
4. Dori moddalarning miqdorini aniqlang

<i>moddaga izoh</i>	<i>tozaligini aniqlash usullari</i>	<i>miqdorini aniqlash usullari</i>	<i>usul aniqligi</i>

Guruhlar uchun topshiriqlar.

I – gurux vazifasi

1. O‘zbekiston Respublikasida standartlash ishlari
2. Dori vositalarini standartlash bo‘yicha me‘eriy taxlil hujjatlari

II – gurux vazifasi

3. 1.MTXlarni tuzilishi va ularni ishlab chiqish
4. 2.Dori vositalari sifat standartlarini ekspertiza va ro‘yxatdan o‘tkazish

III – gurux vazifasi

5. Standart namunalari
6. UzRSSV qoshidagi dori vositalari va tibbiyot texnikasi sifatini nazorat qilishi Bosh boshqarmasining tuzilishi.

Laboratoriya ishlarini o‘tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo‘ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so‘ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog‘ida yozilgan ko‘rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so‘ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig‘ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to‘kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarni mazasini tatib ko‘rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so‘ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qo‘llash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo‘lganlari juda ko‘p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo‘lish shart, ximoya ko‘zoynagi bo‘lishi shart. Zaxarli va o‘yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo‘lqopidan foydalanish shart.

Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. Shuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

shisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkaftida temperature 110-140S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar

1. Askorbin kislotasining solishtirma nur burish ko'rsatkichi toping. Agar uning 2% suvli eritmasining kyuveta qalinligi 20 sm bo'lganida nur burish burchagi $+0,96^\circ$ ga teng bo'lsa.

2. Glyutamin kislotasi solishtirma nur burish ko'rsatkichi bo'yicha farmakopeya maqolasi talabiga javob beradimi? Agar uning 5% li tekshiriluvchi namunasining suyultirilgan xlorid kislotadagi eritmasi kyuveta qalinligi 1 dm da nur burish burchagi $+1,48^\circ$ ga teng bo'lsa.

Nazorat savollari

1. Dori vositalari muomalasi sohasida hujjatlarni tartibga solish bo'yicha Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti roli

2. Dori vositalari sifatini ta'minlashda halqaro standartlar. GMP qoidalari

3. GMP talablari asosida ishlab chiqarishning qat'iy nizomlari

4. Dori vositalari sifatini ta'minlashda halqaro standartlar. ICH tavsiyalari

5. tayyor mahsulot va Yangi substansiyalarning turg'unligini o'rganishda ICH tavsiyalari

6. Dori vositalari sifatini ta'minlashda halqaro standartlar. ISO talablari

7. Farmatsevtik inspeksiya (GMP bo'yicha inspektorlar) bo'yicha hamkorlik

konvensiyasi-PIC

8. Farmatsevtika sohasiga halqaro standartlarni joriy etishni muvofiqlashtirish bo'limi va uning vazifalari

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.

2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

3-Laboratoriya mashg'uloti: Dori vositalari sifatini xalqaro standartlarga qiyoslab baholash

Ishdan maqsad: Dori vositalari, tibbiyot texnikasi va tibbiyotda ishlatiladigan mahsulotlar sifatining Davlat nazorati O'zR SSV qoshidagi Dori vositalari va tibbiyot texnikasi sifatini nazorat qilish bosh boshqarmasi tomonidan dori vositalarini standartlash va ekspertiza qilish Davlat markazi yoki boshqa akkreditatsiyadan o'tgan Markazlar orqali amalga oshirilishi, davlat nazoratidan O'zbekistonda ishlab chiqarilgan va import orqali kelayotgan barcha dori vositalari, tibbiyot texnikasi va tibbiyotda ishlatiladigan mahsulotlar o'tkazilishi, dori vositalari sifatining Davlat nazorati quyidagi tartibda olib borilishi keltirilgan.

Masalaning qo'yilishi: Talabalarni dori vositalarini ro'yxatga olish va qayta ro'yxatdan o'tkazish tartibini aniqlashni mukammal o'zlashtirishlariga erishishdan iborat.

Bugunga kunga kelib ICH tarkibiga 6 ta a'zo, 3 ta nazoratchi (ovoz berish xuquqiga ega emas) va farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasining Halqaro federatsiyasi (IFPMA) kirgan.

ICH boshqaruv organida EH, AQSH va Yaponiyadan ikkitadan vakil, bittasi davlatning nazorat organi tomonidan, ikkinchisi esa mazkur davlatning innovatsion farmatsevtika ishlab chiqaruvchilari assotsiatsiyasi-tomonidan faoliyat yurgazadilar. Shuning uchun ushbu tashkilotni ba'zida "uch tomonlama tashabbus" deb ham ataladi.

1. EH dan:

- dori-darmonlarni baholash bo'yicha Yevropa agentligi (EMA);
- farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasining Yevropa federatsiyasi (EFPIA);

2. AQSHdan:

- dori vositalari va oziq-ovqat mahsulotlari bo'yicha Adminstratsiyasi (FDA);
- AQSH farmatsevtika ishlab chiquvchi va ishlab chiqaruvchilari assotsiatsiyasi (PhRMA);

3. Yaponiyadan:

- Yaponiya SSV (MHW)dori vositalari va tibbiy texnika, mehnat va ijtimoiy masalalar bo'yicha Agentligi va sog'liq soxasi bo'yicha Milliy ilmiy instituti;
- Yaponiya farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasi (JPMA).

ICH ning kuzatuvchilariga WHO, erkin savdo qilish Yevropa Assotsia-siyasi va Kanada SSV kiradi.

Bugungi kunga kelib ICH xabarivati quyidagi 4 ta asosiy yo'nalish bo'yicha faoliyat yuritmoqda:

havfsizlik – S (Safety, bezopasnost)

samaradorlik – E (Efficacy, effektivnost)

sifat – Q (Quality, kachestvo)

soxalararo hujjatlar – M (mejditsiplinarnye dokumenty)

ICH ning asosiy maqsadi:

- inson, biologik va material resurslardan tejamkorlik bilan foydalanish;
- innovatsion preparatlarni tatbiq etish jarayonidagi qiyinchiliklarni bartaraf etish;
- sifat, samaradorlik va havfsizlikni ta'minlashga rioya qilgan holda Yangi dori vositalardan ko'proq foydalanishni amalga oshirish.

GMP – bu sifatni ta'minlash tizimining bir qismi bo'lib, u mahsulotni doimiy ishlab chiqarilishini va sifat standartlari asosida nazorat etilishini ta'minlaydi. GMP qoidalari birinchi navbatda har bir farmatsevtik ishlab chiqarishda bo'lishi mumkin bo'lgan va tayyor mahsulotning nazorat partiyalarini tekshirishlar yordamida yo'qotib bo'lmaydigan havf-xatarni kamaytirishga qaratilgan.

GMP ning ilk qoidalari 1963 yilda AQSH da qabul qilingan va tadbiq etilgan. Unga ko'ra:

- dori vositasi sifati tayyor mahsulot tahlili orqaligina ta'minlanmaydi;
- u dori vositasini ishlab chiqarish jarayonida ta'minlanishi lozim;
- bu jarayonni nazorat qilish lozim;

- GMP farmakopeyaviy nazoratni oshiradi.

Ya'ni GMP bu:

- faqtgina eng yaxshi mahsulotlarni ishlatish;
- o'z vazifalarini to'liq va sidqildan ado etadigan yuqori malakali xodimlar;
- sifatni ta'minlash;
- bajarilishi lozim bo'lgan jarayonlarni rasmiylashtirish, ular asosida bajarish va nihoyat bajarilgan ishlarni rasmiylashtirish;
- xujjatga mos ravishda sifatli mahsulotni ishlab chiqarish kafolatini beruvchi texnologiyalardan foydalanish;
- havf-xatarni oldini olish;
- tozalik va gigienaga amal qilishdir.

Bugungi kunda GMP qoidalardan 40 tadan ortiq mamlakatlar foydalanmoqdalar va 140 taga yaqin mamlakatlar tan olganlar. Ishtirokchi mamlakatlarning mahalliy GMP qoidalari ham mavjud «Soglasheniya po farm kontrolyu» (**GMP PIC**), Yevropa Ittifoqi davlatlarining GMP qoidalari (**GMP EU**), **GMP ASEAN (Janubi-sharqiy Osiyo** davlatlari ishtirikchilarning Assotsiatsiyasi), shuningdek WHO ning halqaro talablari (**GMP WHO**) shular jumlasidandir.

GMP elementlari DV hayotiy davrining barcha bosqichlarida tadbiiq etilmoqda, ya'ni yaxshi laboratoriya amaliyoti GLP- Good Laboratory Practice, G(Q)CLP - Good (Quality) Control Laboratories Practice, GCP -Good Clinical Practice - yaxshi klinika amaliyoti, GDP-Good Distribution Practice -yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (raspredelenie), GSP // GTDP - // Good Storage Practice // Good Trade and Distribution Practice – yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti,GPP - Good Pharmaceutical Practice - yaxshi farmatsevtika amaliyoti(apteka), GRP - Good Regulation Practice- yaxshi tartibga solish amaliyoti, GEP – Good Education Practice- yaxshi ta'lim olish amaliyoti va GxP-Good X Practice (kodekslar standarti).

GMP talablari asosida ishlab chiqarishning qat'iy nizomlari:

- GMP talablari asosida dori preparatlarini ishlab chiqarish (sifatini nazorat qilish, sifat xatoliklari boshqaruvi) orqali dori vositalari sifatini ta'minlash;
- sifat standartlari asosida mahsulot ishlab chiqarilayotganligi va nazorat qilinayotganligini bildiradigan, sifatni ta'minlovchi tizim mavjudligi.

GMPEU (EMEA)–PIC/S talablari-(Directive 2003/94/EC) (PE-009, Part I)

I qism. Dori vositalarini ishlab chiqarishdagi asosiy talablar:

- sifat boshqaruvi (Quality Management)
- xodimlar (Personal)
- jihozlar va joy (Premises and equipments)
- hujjatlashtirish (Documentation)
- texnologik jarayon (Production)
- sifatni nazorat qilish (Quality Control)
- shartnoma asosida ishlash (Contract manufacture and analysis)
- reklama qilish (Complains and product recall)
- ichki nazorat (Self Inspection)

Keys

Farmatsevtik ishlab chiqaruvchi korxonadan tomonidan «Ingalipt» dori vositasini ishlab chiqarishga talab tushgan. Uning tarkibi:

Streptotsid	0,75
Norsulfazol	0,75
Timol	0,015
Evkalipt moyi	0,015
YAlpiz moyi.....	0,015
Etanol.....	1,8
Glitserin	2,1
Tvin-80.....	0,9

Tozalangan suv..... do 30,0

Azot 0,3-0,42

Ba'zi namunalarda norsulfazol va streptotsid tashqi ko'rinishi bo'yicha MH talabiga javob bermadi (kukunlar sariq rangda bo'lib namligi yuqori edi). Ularning saqlanishi va xususiyatlari bilan bog'liq xolda o'zgarish sabablarini aniqlang va tushuntiring. Sifatsiz dori vositalari bilan yuzaga keladigan konfliktli vaziyatlarni tahlil eting, echimini toping va vaziyatdan chiqib keting.

Keysni bajarish bo'yicha topshiriqlar:

1. Norsulfazol sifatini baholang.
2. Ta'sir etuvchi moddalarning fizik-kimyoviy xususiyatlarini o'rganing
3. Ta'sir etuvchi moddalarning kimyoviy formulalarini yozing
4. Ta'sir etuvchi moddalarning miqdorini aniqlang

<i>moddaga izoh</i>	<i>tozaligini aniqlash usullari</i>	<i>miqdorini aniqlash usullari</i>	<i>usul aniqligi</i>

Guruhlar uchun topshiriqlar.

I – gurux vazifasi

1. Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan tahlil usullarining tavsifi
2. Usulning aniqligi yoki to'g'riligi (accuracy)

II – gurux vazifasi

3. Substansiyalar uchun usulning to'g'riligini aniqlash.
4. Usulning to'g'riligini aniqlash mezonlari.

III – gurux vazifasi

5. Usulning o'zaro mos kelishi
6. Usulning qaytariluvchanligi

Laboratoriya ishlarini o'tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qo'llash tavsifa** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega.

Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli va o'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. Shuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

shisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar

1. Glyukozani quruq moddaga nisbatan nur burish burchagini toping, agar uni 1,25 g tahlil namunasining 25 ml suvdagi eritmasi kyuveta qalinligi 10 sm da $+2,56^\circ$ teng. Quritishdagi massa yo'qotishi 1,54% tashkil qiladi.

2. farmakopeya maqolasi talabiga binoan 10 % li mentol eritmasining (95% li etanoldagi) solishtirma nur burishi -49° dan -51° bo'lishi kerak. Mentolning nur burish burchagining mumkin bo'lgan oralig'ini hisoblab toping. Kyuveta qalinligi – 20 sm.

Nazorat savollari

1. Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan tahlil usullarining tavsifi
2. Usulning aniqligi yoki to'g'riligi (accuracy)
3. Substansiyalar uchun usulning to'g'riligini aniqlash.
4. Usulning to'g'riligini aniqlash mezonlari.
5. Usulning o'zaro mos kelishi
6. Usulning qaytariluvchanligi
7. Usulning o'zgarmasligi (turg'unligi) yoki ishonchligi
8. Usulning chiziqiligi va diapazoni
9. Usulning sezgirligi
10. Usulning analitik soxasi

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.

2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 “Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalar” Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo’jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

4-laboratoriya mashg‘uloti: Fenotiazin hosilalari guruhiga kiruvchi dori moddalarning chinligini aniqlashda farmakopeyaviy nazorat usullari (USP, EuroPh, BPh).

Mashg‘ulot maqsadi: Fenotiazin hosilalari guruhiga kiruvchi dori moddalarning chinligini aniqlashda farmakopeyaviy nazorat usullarini o‘rgatish.

Mavzuni asoslash: Fenotiazinning 10- alkilamin hosilalari markaziy va periferik nerv tizimiga antigistamin, adrenolitik, sedativ, qusishga qarshi, narkotik, uxlatuvchi ta’sirga ega ekanligi aniqlangan. Fenotiazin xalqasining S₂ xolatiga xlor, ftor va boshqa radiqallarning kiritilishi natijasida neyroleptik faollik ortadi.

Fenotiazin hosilalari xavo kislorodi va yorug‘lik nuri tasirida oson oksidlanib rangli birikmalar hosil qiladi.

Masalan, yorug‘lik tasirida aminazin va etmazin qorayadi, propazin kuk-yashil tus oladi.

CHinligini aniqlash. 1. Oksidlanish reaksiyasi. Turli oksidlovchilar tasirida fenotiazin hosilalari rangli birikmalar hosil qiladi.

Masalan, bromli suv qo‘shib isitilganda propazin qo‘ng‘ir-qizil, aminazin och-sariq, etapirazin to‘q-qizil, ftorfenazin pushti, etmozin binafsha, etatsizin och-binafsha rang hosil qiladi.

Fenotiazinning 10- alkilamin hosilalari markaziy va periferik nerv tizimiga antigistamin, adrenolitik, sedativ, qusishga qarshi, narkotik, uxlatuvchi ta’sirga ega ekanligi aniqlangan. Fenotiazin xalqasining S₂ xolatiga xlor, ftor va boshqa radikallarning kiritilishi natijasida neyroleptik faollik ortadi.

Fenotiazin hosilalari havo kislorodi va yorug‘lik nuri tasirida oson oksidlanib rangli birikmalar hosil qiladi.

Masalan, yorug‘lik tasirida aminazin va etmazin qorayadi, propazin kuk-yashil tus oladi.

CHinligini aniqlash. 1. Oksidlanish reaksiyasi. Turli oksidlovchilar tasirida fenotiazin xosilalari rangli birikmalar xosil qiladi.

Masalan, bromli suv qo‘shib isitilganda propazin qo‘ng‘ir-qizil, aminazin och-sariq, etaperazin to‘q-qizil, ftorfenazin-pushti, etmozin binafsha, etatsizin och-binafsha rang hosil qiladi.

Ish №1. Fenotiazin hosilalari guruhiga kiruvchi dori moddalarning chinligini aniqlashda farmakopeyaviy nazorat usullarini tanishtirish

Tekshiriluvchi material: Diprazin substansiyasi tahlili

Reaktivlar:

1. Bromnaya voda
2. 95% spirt
3. Suyultirilgan nitrat kislotasi
4. Natriy gidroksid eritmasi

Jihozlar:

1. Konussimon kolba
2. Pipetkalar
3. Filtr qog‘oz



Ishni bajarish bosqichlari

	Tadbir
1.	0.05 g preparat 10 ml suvda eritiladi
2.	Eritmaga 1 ml bromli suv qo'shiladi, olcha qizil rangli loyqa eritma hosil bo'ladi.
3.	0.05 g preparat probirkaga solinib, 3 ml 95% spirt, 1 ml suyultirilgan nitrat slotasi qo'shiladi
4.	Eritma suv hammomida 5 daqiqa qizdirilganda eritma qizil rangga kiradi.
5.	0,01 g preparat 5 ml suvda eritiladi
6.	Eritmaga 0,5 ml natriy gidroksid eritmasi qo'shilganda oq rangli cho'kma hosil bo'ladi.
7.	5 daqiqadan so'ng eritma qog'oz filtr yordamida filtrlanib, filtratda xlorid ionlari aniqlanadi.

Nazorat savollari:

1. Farmakopeyaviy nazorat usullarining dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llanilishi
2. Fenotiazin guruhiga kiruvchi dori vositalari tahlilining o'ziga xosligi
3. FM asosida fenotiazin guruhiga kiruvchi dori vositalari tahlili.

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

5-laboratoriya mashg'uloti: Dori vositalari sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan reaktivlar, indikatorlar, jixozlar, asbob-uskunalar sifatini ta'minlash.

Ishdan maqsad: Etalon eritmalar, indikatorlar, titrlangan eritmalarining sifatini baxolash. Xlorid kislotasi, sulfat kislotasi, bariy xlorid, ammoniy oksalat, fenolftalein eritmasi, metil zarg'aldog'i, kalsiy va ammoniy saqlovchi etalon eritmalar sifatini baxolash.

Masalaning qo'yilishi: Talabalarga dori vositalari sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan reaktivlar, indikatorlar, jixozlar, asbob-uskunalar sifatini ta'minlashni o'rgatish.

Titrlangan eritmalar

Titrlangan eritma deb, hajmiy tahlilda titrlash uchun qo'llaniladigan, aniq konsentratsiyaga ega bo'lgan eritmalar aytiladi. Titrlangan eritmalar (titrantni) konsentratsiyasi mol/l da ifodalanib, aniq moddalarga nisbatan titr bilan belgilanadi. Molyarli eritma konsentratsiyasi bir litr eritmadagi erigan moddaning mol miqdori bilan ifodalanadi (mol/litr).

1 ml eritmada erigan moddani grammlardagi massasi g/ml bilan ifodalanib, eritmaning titri deyiladi.

1 ml titrantga ekvivalent bo'lgan aniqlanuvchi moddaning grammlar bilan ifodalangan massasi, aniqlanuvchi moddaning titrant bo'yicha titri deyiladi.

Aniqlanuvchi moddani titri, titrantning molyarligi, titrlash jarayonida boradigan kimyoviy jarayonning stexiometrik koeffitsiyentlari va aniqlanayotgan modda asosida hisoblanadi.

$$T = \frac{\mathcal{E} \cdot N}{1000}$$

Davlat Farmakopeyasining XI nashri talabiga ko'ra titrlovchi eritmalar shartli ravishda molyar eritmalar, deb atalgani uchun yuqoridagi formulani quyidagi ko'rinishda yozish mumkin:

$$T = \frac{\mathcal{E} \cdot M}{1000}$$

Titrlangan eritmani tayyorlash usullari Davlat Farmakopeyasida keltirilgan bo'lib, ularning titrini aniqlashning 2 hil usuli mavjud.

1. Bu usulda titrlangan eritmaning molyarligi, titrni aniqlovchi moddaning aniq miqdori bo'yicha aniqlanadi:

$$M = \frac{a \cdot 1000}{\mathcal{E} \cdot V}$$

a - eritmaning titrini aniqlash uchun olingan moddaning gramm miqdori

E - modda ekvivalent massasining g/mol miqdori

V - moddani titrlash uchun sarf bo'lgan titrant hajmi, ml

2. Titri aniqlanayotgan titrant bilan titri aniq bo'lgan eritmani titrlash orqali aniqlanadi:

$$\frac{D_1}{D_2} < 0,879 \quad M = \frac{M_0 \cdot V_0}{V}$$

M_0 - titri aniq bo'lgan eritmaning molyarligi

V - titri noma'lum bo'lgan eritmaning hajmi

V_0 - titri aniq bo'lgan eritmaning hajmi

Titrlangan eritmalar uchun ularni shartli molyarligiga bo'lgan tuzatish koeffitsiyenti - K hisoblanadi.

$$K = \frac{M}{M_0}$$

formulada M_0 - titrlangan eritmaning talab etilgan shartli molyarligi, M - titrlangan eritmaning shartli molyarligi

Aytaylik, $M_0=0,1$ mol/l, $M=0,102$ mol/l bo'lsin. U holda $K=0,102/0,1=1,02$ bo'ladi.

Davlat Farmakopeyasi talabiga ko'ra, titrlangan eritmalarining tuzatish koeffitsiyenti 0,98-1,02 oralig'ida bo'lishi lozim. Agar K talab etilgan qiymatdan farq qilsa, titrlangan eritma quyultiriladi yoki suyultiriladi. Titrlangan eritmani suyultirish lozim bo'lsa, u holda uning 1 litriga qo'shiladigan suvning hajmi quyidagi formula bilan hisoblanadi:

$$V=(K-1) \cdot 1000$$

formulada K - titrlangan eritmaning aniqlangan tuzatish koeffitsiyenti.

Titrlangan eritmaning 1 litrini quyultirish uchun kerak bo'lgan moddaning gramm miqdori quyidagicha hisoblanadi:

$$v=(1-K) \cdot a$$

a - 1 litr titrlangan eritmani tayyorlash uchun tortib olingan moddaning grammlardagi miqdori

v - 1 litr eritmani quyultirib, tuzatish koeffitsiyentini 1 ga yetkazish uchun qo'shilishi lozim bo'lgan moddaning miqdori

Titrimetrik usulda aniqlanuvchi moddaning foiz yoki gramm miqdori quyidagi formulalar yordamida hisoblanadi:

a) to'g'ridan-to'g'ri titrlanganda

$$X_{\%} = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{a} \quad \text{yoki} \quad X_{ep} = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{a}$$

b) qayta titrlanganda

$$X_{\%} = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot 100}{a} \quad \text{yoki} \quad X_{ep} = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot P}{a}$$

v) nazorat tajribasi o'tkazilganda

$$X_{\%} = \frac{(V - V_H) \cdot T \cdot K \cdot 100}{a} \quad \text{yoki} \quad X_{ep} = \frac{(V_H - V) \cdot T \cdot K \cdot P}{a}$$

Bunda: V - titrlash uchun sarf bo'lgan titrant hajmi

K - titrantning tuzatish koeffitsiyenti

T - aniqlanuvchi moddaning g/ml lardagi titri

V_1 - birinchi titrant hajmi

V_2 - ikkinchi titrant hajmi

K_1, K_2 - tuzatish koeffitsiyentlari

V_n - nazorat tajribasi uchun sarf bo'lgan titrant hajmi

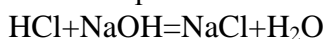
R - dori turining massasi

4.2. Suvli sharoitda kislotali-asosli titrlash usuli

1. Kislotalarni titrlash (Alkalimetrik usul)

Xlorid kislotaning miqdorini aniqlash

Xlorid kislotaga kuchli kislotalar guruhiga kirganligi uchun uning miqdorini aniqlash oddiy bo'lib, kislotani ishqor bilan titrlashga asoslangan, indikator sifatida metil zarg'aldog'i (metiloranj) olinadi.



Aniqlash tartibi:

100 ml hajmli kolbaga 10 ml suv solib tortiladi, so'ngra 3 ml xlorid kislotaga qo'shib kolbaning og'zi berkitilgach, qayta tortiladi. Metil zarg'aldog'i indikatoridan qo'shib, eritma pushti rangdan qizil-sarg'ish rangga o'tguniga qadar 1 mol/l natriy gidroksid eritmasi bilan titrlanadi (E=M.m.). 1 ml 1 mol/l natriy gidroksid eritmasi 0,03646 g xlorid kislotaga to'g'ri keladi. Kislotaning foiz miqdori 24,8% dan kam, 25,2% dan ko'p bo'lmasligi kerak. Xlorid kislotaning foiz miqdori quyidagi formula yordamida hisoblab topiladi:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{a}$$

V - titrlash uchun sarf bo'lgan 1 mol/l natriy gidroksid eritmasining hajmi, ml

K - tuzatish koeffitsiyenti

T - xlorid kislotasining titri, 0,03646 g

a -tahlil uchun olingan xlorid kislotasining og'irligi, g.

Indikatorning rang o'zgartirish pH oralig'i

Indikatorning nomi	Rang o'zgarishi pH alig'i	Rangning o'zgarishi
Metil binafsharang	0,1-1,5	Sariq-yashil
Krezol qizili (purpurovyu)	1,2-2,8	Qizil-sariq
Timol ko'ki	1,2-2,8	Qizil-sariq
Tropeolin OO	1,4-3,2	Qizil-sariq
Metil binafsharang	1,5-3,2	Yashil-binafsha
Dimetil sarig'i	3,0-4,0	Qizil-sariq
Metil zarg'aldog'i	3,0-4,4	Qizil-sariq
Bromfenol ko'ki	3,0-4,5	Sariq-binafsha-havorang
Kongo qizili	3,0-5,2	Ko'k binafsha-qizil
Bromkrezol ko'ki	3,8-5,4	Sariq-ko'k

Metil qizili	4,2-6,2	Qizil-sariq
Lakmoid	4,0-6,4	Qizil-ko'k
Alizarin qizili S	3,7-5,2	Sariq-binafsha
Bromkrezol qizili (purpurovyy)	5,2-6,8	Och sarg'ish-qizil binafsha
Bromtimol ko'ki (yoki yashili)	6,0-7,6	Sariq-ko'k
Neytral qizili	6,8-8,0	Qizil-sariq
Fenol qizili	6,8-8,4	Sariq-qizil
Krezol qizili	7,2-8,8	Sariq-qizil
□-naftolftalein	7,3-8,7	Sarg'ish-ko'k
Krezol qizili (purpurovyy)	7,6-9,2	Sariq-binafsha
Timol ko'ki	8,0-9,6	Sariq-ko'k
Fenolftalein	8,2-10,0	Rangsiz-qizil
Timolftalein	9,3-10,5	Rangsiz-ko'k
Alizarin sarig'i R	10,1-12,1	Sariq-qizil zarg'aldoq
Malaxit yashili	11,4-13,0	Yashil-rangsiz
Indigokarmin	11,6-14,0	Ko'k-sariq

Keys

Levomitsetin dori moddasi tahlil qilish uchun sifatni taminlash bulimiga kelib tushdi. Uning DF talabiga javob berishini isbotlang.

Keysni bajarish bosqichlari va topshiriqlar:

Keysdagi muammoni keltirib chiqargan asosiy sabablar va hal etish yo'llarini jadval asosida izohlang (individual va kichik guruhda).

Muammo turi	Kelib chiqish sabablari	Hal etish yo'llari

Laboratoriya ishlarini o'tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'yg'an talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qo'llash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli va o'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. Shuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

shisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140⁰S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar:

1. Argentometriyaning Folgard usuli bo'yicha tabletkadagi bromkamforani (Mr. 231,14) miqdoriy tahliliga ko'ra reaksiya tenglamasini keltiring.
2. Papaverin gidrokslorid tabletkalarini (M=375.86) suvsiz muhitda kislota-asos titrlash usulida miqdoriy tahlil reaksiya tenglamalarini keltiring

Nazorat savollari

1. Sinov markazlarini tashkil etish
2. Sinov markazining tashkiliy tuzilishi va xodimlari
3. Sifatni ta'minlash dasturi
4. Tadqiqot o'tqazish uchun mo'ljallangan xonalar
5. Sinaluvchi va standart ob'ektlarni qabul qilish, ishlov berish, namunalarni tanlab olish va saqlash
6. Standart operatsion protseduralar
7. Tadqiqot rejasi, tadqiqotni o'tkazish va olingan natijalari

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

6-Laboratoriya mashg'uloti: Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan fizikaviy tahlil usullariga qo'yiladigan talablar

Mashg'ulot maqsadi: Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan fizikaviy tahlil usullariga qo'yilgan talablar bilan talabalarni tanishtirish.

Mavzuni asoslash: Nazorat tahlil laboratoriyalarida ko'pgina jihoz va asbob-uskunalardan foydalaniladi: oddiy (tarozilar, bug'latuvchi asboblar) va murakkab kompyuter tizimli va nazorati bilan birgalikdagi asboblar.

Odatda asboblar dori vositasining sifat ko'rsatkichlariga ta'sir etganligi sababli attestatsiya/kvalifikatsiyadan o'tkaziladi. Masalan, tayyor mahsulotni saqlash va tashishda belgilangan haroratni doimiy ta'minlash uchun sovutgich kameralar, omborxonalar, konteynerlar, yoki DV ishlab chiqarishda mikser va tabletka mashinasi kvalifikatsiya (validatsiya)dan o'tishi kerak, chunki ushbu kurilmalar dori moddasi bilan bevosita kontaktda bo'lib, ular bilan ishlashning noto'g'ri olib borilishi, DVi xossalari (komponentlar proporsiyasi, DM massasi, yot moddalarning aralashib qolishiga va boshqalarning) o'zgarishiga olib keladi. Shunday qilib, DV larini ishlab chiqarish jarayonining har bir tarkibiy qismi o'zida nazorat jarayonlarini mujassamlashtirishi lozim, ya'ni har bir jarayon attestatsiya/kvalifikatsiya (validatsiya) dan o'tkazilishi kerak.

Ularning sifatiga qo'yilgan talablar WHO, ICH yo'riqnomalari va AQSH Farmakopeyasida keltirilgan.

Asboblar to'g'ri ishlashi kerak. Ba'zi asboblar (tarozilar, manometr, gigrometr va x.k.) uchun kalibrovka o'tkazishning o'zi etarli hisoblanadi va shu bilan ularni attestatsiya (validatsiya) qilish shart emas.

Murakkab asboblar uchun esa muayyan uslublar talab etiladi.

Asboblar attestatsiyasi (validatsiyasi) – asbobning o'z vazifasiga mosligini rasmiylashtirilgan tasdiq'idir. «Attestatsiya» atamasi PMA tomonidan CSVS mputer system Validation Committee) hamkorligida kiritilgan bo'lib, o'z ichiga IQ, OQ, PQ kabi tushunchalarni olgan. Keyinchalik, 1995 yilda tomonidan DQ atamasi ham kiritilgan.

Jihozlar kvalifikatsiyasida quyidagi hujjatlar rasmiylashtiriladi: kvalifikatsiya o'tkazish rejasini (master-plan), kvalifikatsiya o'tkazish bayonnomasi (protokol), kvalifikatsiya o'tkazish hisoboti (otchet).

Asboblar kategoriyalari

Asboblar attestatsiyasi har biri uchun o'ziga xos bo'lib ularning murakkabligiga bog'liq. Uskunalarining eng sodda ko'rinishi uchun faqat vizual ko'rik va amalga oshirilgan ishlarni (asbobning nomlanishi, seriya raqami, ishlatilishga tushgan sanasi va boshqalar) rasmiylashtirish etarli bo'ladi. Murakkab asboblar uchun esa attestatsiyaning hamma bosqichlarida kompleks ishlarni olib borish talab qilinadi.

A guruhi. O'lchash yoki kalibrash funksiyalari bo'lmagan standart uskunalarini o'z ichiga oladi (azot bug'latkichlari, magnitli aralashtirgichlar, sentrifugalalar). Bunday asboblarning attestatsiyasi vizual ravishda olib boriladi. Asbobning texnik xarakteristikalarini uning tuzilishi bilan qat'iy aniqlangan.

V guruhi. Bu guruhga davriy kalibrovkani (tekshiruvni) talab qiluvchi standart nazorat-o'lchov uskunalarini kiradi. Bu asboblarning texnik xarakteristikalarini ularning konstruksiyasi bilan belgilanadi. Bunday uskunalar tarozilar, optik mikroskoplar, suyulish nuqtasini aniqlash uchun mo'ljallangan uskunalar, refraktometrlar, termometrlar, viskozimetrlar, uskunalar esa mufel pechlarini, muzlatgichlar va muzxonalar, suv hammomlari, nasoslari, suyultirgichlar va boshqalar kiradi.

Kalibrovka va attestatsiya (agar kerak bo'lsa) ishlab chiqaruvchining ko'rsatmasi asosida olib boriladi.

S guruhi o'z ichiga analitik asboblarni va kompyuter orqali boshqariladigan tizimlarni oladi, shunda ishlatuvchining talablari spetsifik, nostandard bo'ladi, ularning bajarilishi har bir qo'llash jarayoni uchun attestatsiya jarayoni bilan tasdiqlanadi. Bu asboblarni attestatsiyadan o'tkazish uslubi ishlab chiqaruvchi tomonidan belgilanib asbob komplekti ichiga kiritiladi. S guruhiga kiruvchi asboblari:

- atom- absorbsion spektrometrlar;
- differensial skaner qiluvchi kalorimetrlar;
- elektron mikroskoplar;
- mass-spektrometrlar;
- yuqori bosimda ishlovchi suyuqlik xromatograflari;
- gaz xromatograflari va boshqalar.

Asboblarning to'liq ro'yxati USP (1058)da keltirilgan.

№ 1. Riboflavin dori moddasining tahlili asosida spektrofotometriya usuliga qo'yilgan talablarni o'rganish

Tekshiriluvchi material: Spektrofotometr

Reaktivlar:

1. 0,1 mol/l natriy ishqori eritmasi
2. sirka kislotasi

Jihozlar:

1. 100 mlli o'lchov kolbasi
2. 250 mlli o'lchov kolbasi .
- 2.10 ml pipetka
- 3.Filtr qog'oz
- 4.Voronka
- 5.spektrofotometr

Ishni bajarish bosqichlari

№	TADBIR
1	0,03 g atrofida dori moddasini tortib olish.
2	Tortimni 1 ml sirka kislotasida va 250 ml suv bilan aralashmasida isitgan holda titlash va belgisigacha suv bilan etkazish
3	YUqoridagi eritmadan 10 mllini 100 mlli o'lchov kolbasiga solib ustiga 0,1 mol/l natriy ishqori eritmasidan 1,75 ml qo'shib, eritmani belgisigacha suv bilan etkazish
4	Tayyorlangan eritmaning optik zichligini 267 nm to'lqin uzunligida spektrofotometrda o'lchash
5	O'lchashlar 5 marta amalga oshiriladi va tahlil natijalari statistik qayta ishlanadi.
6	Olingan qiymatlarga asoslanib .hisoblash va bayonnoma daftarini to'ldirish



Nazorat savollari:

1. Dori vositalari sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan asboblari kvalifikatsiyasi
2. Analitik asboblarning dizayn kvalifikatsiyasi
3. O'rnatilgan uskuna attestatsiyasi
4. Jixozlangan uskuna attestatsiyasi
5. Analitik asboblarni ekspluatatsiya qilish vaqtidagi kvalifikatsiyasi
6. O'rnatilgan uskuna attestatsiyasi
7. Validatsiya nima?

8. Kvalifikatsiya nima?
9. Attestatsiya nima?
10. Asboblarning kategoriyalari
11. Asboblarning attestatsiyasini o'tkazish hujjatlari.

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

7-laboratoriya mashg'uloti: Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan kimyoviy tahlil usullariga qo'yiladigan talablar

Mashg'ulot maqsadi: Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan kimyoviy tahlil usullariga qo'yiladigan talablarni o'rgatish.

Mavzuni asoslash: Farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarida muhim bo'g'inlardan biri bu nazorat tahlil laboratoriyalari va ularda qo'llaniladigan tahlil usullari hisoblanadi. Tahlil usullari nafaqat materiallar, oraliq va tayyor mahsulotlar sifatini baholashda, balki tozalash jarayonlarini attestatsiya qilishda va boshqa xolatlarda ham qo'llaniladi.

Farmatsevtik vositalar yoki dori preparatlaridagi ayrim ingredient-lar uchun ularning saqlanish muddati davomidagi havfsizligi va samaradorligini kafolatlovchi analitik nazorat usullari bo'lishi shart.

Aslida bunday nazorat dori preparatini ishlab chiqish vaqtida qabul qilinib, validatsiyadan o'tkazilgan usullarga binoan amalga oshiriladi. Bu esa sifat spetsifikatsiyasining farmatsevtik mahsulot tarkibidagi ta'sir etuvchi moddaning biologik tavsifini belgilash bilan bir qatorda sotuvga chiqarilgan tayyor dori vositalari uchun ham qo'llash mumkinligini kafolatlaydi. Preparatning biotibbiy ekspertizasi tugallangach, mahsulotning barcha keyingi turkumlarining sifati ushbu sertifikatlar bo'yicha baholanadi. Analitik validatsiyadan asosiy maqsad tanlab olingan analitik usul yordamida ishonarli va qaytariluvchan natijalar olishga erishishdan iboratdir. Usulning qo'llanish sharoiti va usulni qo'llashdan qo'zlangan maqsad aniq belgilab olinib, bu tamoyillar ishlab chiqarish korxonalarida qo'llaniladigan barcha farmakopeyaviy va nofarmakopeyaviy usullarga tegishli bo'ladi.

Analitik usul turli sharoitlarda, turli xil asboblarda va turli xodimlar tomonidan bajarilganda bir xil natijalar berishi kerak. Buning uchun usulning o'zi unga qo'yilayotgan talablarga javob berishi, asoslangan va tasdiqlangan bo'lishi, asbob-uskunalar ko'zda tutilgan tartibda ishlashi, xodimlar o'z sohasini bilishi va vijdonan ishlashi lozim. SHuningdek, analitik usullar, jixoz va asbob-uskunalar attestatsiyadan (validatsiyadan) o'tgan, aynan ushbu usul hamda asbob-uskunalarni tekshirish imkonini beruvchi usulning ishlash qobiliyati baholangan bo'lishi kerak.

Analitik usullar va asbob-uskunalarni attestatsiyadan o'tkazish tartibi keskin farq qiladi.

Analitik usullar farmakopeyaviy va nofarmakopeyaviy usullarga bo'linadi.

Farmakopeyaviy usullar farmakopeyalarda keltirilgan bo'lib, ular turli davlatlarda turlichadir. Bugungi kunda farmakopeyaviy usullarga bir xil umumiy yondashuv talab etilmoqda. Bunday yondashuvlar AQSH farmakopeyasi, Evropa farmakopeyasi, shuningdek WHO va ICH hujjatlarida keltirilgan.

Faol ingri-entlar tahlili: -yorug'likni tish	+	+	+	+	-	-	-	+
-xromatogra- ya	+	+	+	+	+	-	-	+

Analitik usullarga qo'yilgan talablar

Ayrim ingredient (dori moddasi yoki yordamchi modda) yoki dori shakli uchun spetsifikatsiyani asoslash uchun analitik usullar bo'yicha tavsiya etilgan har qanday ma'lumot uchta asosiy bo'limni o'z ichiga oladi.

1. Tadqiqot uchun tavsiya etilgan usul boshqa usullar bilan solishtirilib ko'rilgan bo'lishi kerak. Agar tavsiya etilayotgan usul o'zgacha bo'lsa ilmiy asoslab berilishi lozim. Amaldagi usul boshqa usulga almashtirilgan taqdirda, solishtirish ma'lumotlari qo'rsatiladi.

2. Usulning bayoni to'liq berilib, etarli malakaga ega bo'lgan xodim osonlik bilan bajara oladigan bo'lishi kerak. Talab etilayotgan reaktivlarni tayyorlash atroflicha yoritilgan yoki chop etilgan manbalarga ishora berilgan bo'lib, lozim bo'lgan standart namunalar xaqida to'la ma'lumot berilgan bo'lishi kerak. Usul analitik kimyoning barcha ma'lum bo'lgan tamoillariga asoslangan bo'lsa, natijalarni xisoblash formulalarini keltirish shart emas, ammo usul nisbatan murakkab xollarda xisoblash formulasi keltirilib, formulaga kirgan belgilarning tavsifi ko'rsatiladi.

3. Validatsiya ma'lumotlari qo'llanilayotgan ma'lum bir usulga tegishli bo'lgan har bir analitik tavsif, tajriba ma'lumotlari bilan muxokama qilinib mustaxkamlanadi. Dori preparatini ro'yxatga olish uchun tavsiya etilgan ma'lumotlar belgilangan farmakopeyaviy usullarni qo'llash natijasida olingan va bu farmakopeyaviy usullar avval tegishli tartibda validatsiyadan o'tkazilgan bo'lsa, validatsiyani tasdiqlovchi ma'lumotlar tavsiya etilmasa ham bo'ladi. Tadqiqot materiali dori shakli bo'lgan taqdirda olingan ma'lumotlarni tasdiqlovchi ma'lumotlar bo'lishi kerak.

Analitik usul bayonida quyidagilar bo'lishi kerak:

- namunalarni olish tartibi (namunaning xajmi va miqdori, namunani olish metodikasi, namunalar joylashtiriladigan konteynerlar, namunalarga dastlabki ishlov berish ko'rsatmalari va b.);

- kerak bo'lganda namunalarni ayrim saqlash sharoitlari;

- reagentlarga talablar;

- asbob-uskunalarining bayoni;

- asbob-uskunalarining ishlash qobiliyatini tekshirish uslubi (metodika);

- usulning ishlash qobiliyatini tekshirish uslubi (metodika);

- nazoratni olib borish sharoitiga talablar, reaksiyalarni olib borish sharoiti va ulardan foydalanish;

- ehtiyotkorlik choralari;

Olingan natijalarga ishlov berish, kerak bo'lganda statistik usul, etalon namuna va materiallar ko'rsatiladi.

DF X, USP, EP xamda BP larda vodorod peroksidning suyultirilgan eritmasi — (Solutio hydrogenii pexoxydi diluta) kiritilgan va unga maxsus maqola bag'ishlangan.

Suyultirilgan vodorod peroksid ham rangsiz, tiniq hidsiz yoki bir oz yoqimli ozon hidli va kuchsiz kislotaga ega suyuqlik bo'lib, uning tarkibida 2,7—3,3 % vodorod peroksid bo'ladi. Uni konsentrlangan preparatdagi vodorod peroksidning miqdorini hisobga olgan holda, ma'lum hajm suv bilan suyultirib tayyorlanadi.

Suyultirilgan vodorod peroksidning barqarorligini saqlab qolish uchun uning tarkibiga atsetanilid, hozirgi vaqtda esa, asosan 0,05 % miqdorida natriy benzoat tuzi qo'shiladi. Vodorod peroksid beqaror modda bo'lib, ayniqsa u yorug'lik harorat, turli oksidlovchi-qaytaruvchi moddalar hamda temir, mis, magniy kabi metallar ta'sirida tez parchalanib, o'zidan kislorod ajratib chiqaradi.

Vodorod peroksidning yuqori konsentratsiyali eritmasi g'oyat beqaror bo'lib, u portlash bilan parchalanishi mumkin.

Vodorod peroksid kimyoviy jihatdan oksidlovchi va qaytaruvchi xossalarga ega. U oksidlovchi sifatida reaksiyaga kirishganda suv va kislorodga parchalanadi. Aynan shu xossalardan shu dori vositasining sifatini ta'minlash jarayonida alohida e'tibor qaratish lozim.

Ish № 1. Vodorod peroksidning 3% eritmasini tahlili

Tekshiriluvchi material: 3% vodorod peroksidi eritmasini kimyoviy usullarda tahlil qilish va validatsiyalash orqali uslubni baholish

Reaktivlar:

1. efir
2. kaliy bixromat eritmasi
3. suyultirilgan xlorid kislotasi
4. suyultirilgan sulfat kislotasi
5. 0,1 mol/l kaliy permanganat eritmasi

Jihozlar:

1. Konussimon kolba
2. 100 mlli o'lchov kolbasi
2. 10 ml pipetka
3. Filtr qog'oz
4. Voronka
5. Titrlash uchun byuretka



Ishni bajarish bosqichlar:

No	<i>TADBIR</i>
1.	1 ml preparatga 0,2 ml sulfat kislotasi, 2 ml efir, 2 ml kaliy bixromat eritmasi solib . Kxshilab chayqatilganda efir qatlami ko'k rangga bo'yaladi.
2.	10 ml preparatni 100mlli o'lchov kolbasiga solib, suv bilan belgisigacha etkaziladi.
3.	YUqoridagi uslubda tayyorlangan suyultirilgan eritmadan 10 ml pipetka yordamida inib. 5 ml suyultirilgan sulfat kislotasi qo'shiladi.
4.	Eritma 0.1 mol/l li kaliy permanganat eritmasi bilan suyuqlik pushti rangga kirguncha rlanadi. T= 0,00170 g/ml.
5	Titrlash 5 marta o'tkazilib, tahlil uslubini baholash uchuntahlil natijalari statistik qayta hlanadi.
6.	Laboratoriya ishlar daftarida qo'yilgan talablarga binoan rasmiylashtirish.

Nazorat savollari:

1. Analitik usullarning ishlash qobiliyatini tekshirish

2. Analitik usullar attestatsiyasi (validatsiyasi)
3. Tahlil usullarining attestatsiyadan o'tkazish tavsiflari
4. Balk formadagi kimyoviy substansiyalar uchun foydalaniladigan analitik usullarni attestatsiyadan o'tkazish mezonlari
5. Tayyor dori vositalari uchun foydalaniladigan analitik usullarni attestatsiyadan o'tkazish mezonlari
6. Analitik usullarga qo'yilgan talablar

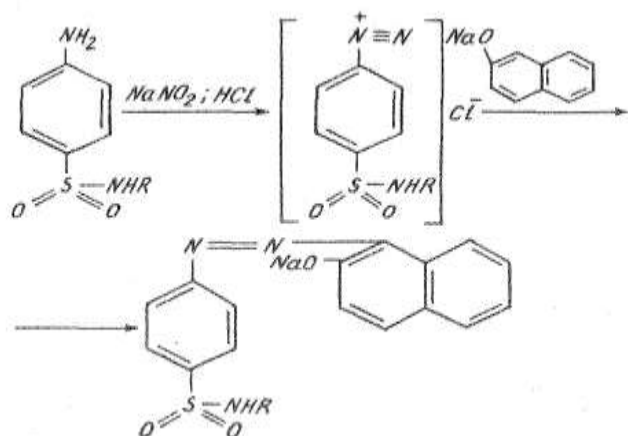
Foydalanilgan adabiyotlar

1. Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed. 2010 y.
2. Tarmoq standarti TSt 42-01: 2002 “Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari” Toshkent, 2002.
3. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.
5. V.N. Abdullabekova, A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev “Dori vositalarini sifati ta'minlash” o'quv qo'llanmasi, Toshkent, 2016y.
(Toshkent, 2016. Ro'yxatga olish raqami №26-107.OO'MTV ning 2016 y 22 yanvar 26-sonli buyrug'i).

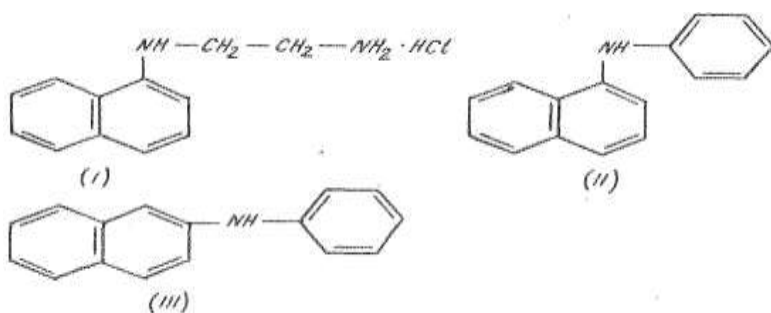
8-laboratoriya mashg'uloti: Dori vositalarini sifati baholashda qo'llaniladigan farmakopeyaviy usullar. Chinlikni aniqlashdagi xromogen reaksiyalar. (rangli reaksiyalar)

Mashg'ulot maqsadi: Talabalarga chinlikni aniqlashdagi xromogen reaksiyalarni bajarish orqali sifati ta'minlashni o'rgatish.

Mavzuni asoslash: Sulfanilamid preparatlarining chinligini aniqlashga doir adabiyotda keltirilgan ko'p sonli xilma-xil reaksiyalardan farmatsevtika tahlilida asosan azobo'yoq hosil qilish, galloidlash, og'ir metall tuzlari (mis, kobalt va b.q) bilan rangli birikmalar hosil qilish reaksiyalari, hamda ularni termik parchalash natijasida hosil bo'ladigan mahsulotlarning xususiyati bo'yicha va preparatlar tarkibidagi oltingugurtni aniqlash reaksiyalaridan foydalaniladi. Bu reaksiyalar sulfanilamidlardagi S₄ holatdagi aromatik amino-NN₂ guruhi S₁ holatdagi sulfamid guruhi, benzol halqasidagi S₃ va S₅ holatdagi vodorodlarning o'rin almashtirish qobiliyati va boshqa xossalari asoslangan. Azobo'yoq hosil qilish reaksiyasi barcha sulfanilamid preparatlari chinligini aniqlashda umumiy reaksiya sifatida Davlat farmakopeyasiga kiritilgan. Bu reaksiya odatdagicha sulfanilamid preparatlaridagi aromatik amino guruhni kislotali muhitda natriy nitrit bilan diazotirlab, diazoniyl tuziga o'tkazish va keyinchalik uni β-naftolning natriy gidroksidagi eritmasi ta'sirida qizil rangli azobo'yoq hosil qilishga asoslangan.



Azobo‘yoq hosil qilishda (Z-naftol o‘rniga boshqa fenol xarakteridagi birikmalar va M-(1-naftil)-etilendiamin gidroksid (I), N-fenil- α yoki β -naftilamin (II, III) olish mumkin.



S₄— holatdagi aminoguruhga turli radikallar birikkan sulfanilamid preparatlarini, jumladan eruvchan streptotsid, ftalazol va ftazinlarni azobo‘yoq hosil qilish reaksiyasi bo‘yicha aniqlashda, avval ularni suyultirilgan xlorid yoki sulfat kislotalari yordamida qizdirib, gidrolizlanadi.

Ish№ 1: Papaverin gidroxlaridning chinligini rangli reaksiyalar asosida aniqlash orqali sifatini ta’minlash

Tekshiriluvchi material: Papaverin gidroksid

Reaktivlar:

1. nitrat kislota kons
2. sulfat kislota kons
3. atsetat natriy eritmasi

Jihozlar:

1. Farfor idish
2. O‘lchov probirka.
3. Filtr qog‘oz



Ishni bajarish tartibi

№	Tadbir
1.	Farfor idishga 0.05g dori moddasi solinadi ,2 tomchi kons azot kislota o‘shilganda sariq rang hosil bo‘ladi.

2.	0.1g preparatga 1ml kons sulfat kislata qizdiriladi, binafsha rang hosil bo'ladi.
----	---

Nazorat savollari:

1. Dori vositalarining tahlilida qo'llaniladigan farmakopeyaviy usullar
2. Dori vositalarining tahlilida qo'llaniladigan nofarmakopeyaviy usullar
3. Dori vositalarining tahlilida qo'llaniladigan xromogen reaksiyalar. Misollar keltiring.
4. Azabo'yoq hosil bo'lish reaksiyasining kimyoviy tenlamasini yozing va mohiyatini tushuntiring.

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

9-laboratoriya mashg'uloti: Dori vositalarini sifatini baholashda qo'llaniladigan farmakopeyaviy usullar. Chinlikni aniqlashdagi xromogen reaksiyalar. (cho'ktiruvchi reaksiyalar)

Mashg'ulot maqsadi: Talabalarga chinlikni aniqlashdagi cho'ktiruvchi reaksiyalarni bajarish orqali sifatini ta'minlashni o'rgatish.

Mavzuni asoslash: Magniy er po'stlog'ining 2,35 foizini tashkil qiladi. Tabiatda magniy birikmalar holida uchraydi. Ulardan magnezid — $MgCO_3$, dolomit — $MgCO_3 \cdot SaSO_3$, karnalit — $MgCl_2 \cdot K_2O \cdot 6N_2O$, kainit — $MgSO_4 \cdot KS \cdot N_2O$, kizerit — $MgSO_4 \cdot H_2O$, talk $3MgO \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$, asbes — $CaO \cdot 3MgO_4 \cdot SiO_2$ kabi mineral va silikatlar tabiatda keng tarqalgan. Fiziologik ta'siri jixatidan magniy ionlari bilan kalsiy ionlari bir-biriga nisbatan qarama-qarshi ta'sirga ega. Masalan, organizmda magniy tuzlari bilan zaharlanganda narkoz yoki falaj keltirib chiqarsa, uni kalsiy tuzlari yordamida yo'qotish mumkin, aksincha, kalsiy tuzlaridan zaharlanganda magniy tuzlaridan foydalaniladi.

Magniy sulfatning 25% li sterillangan eritmasi tinchlantiruvchi, spazmalitik va tutqanokka qarshi dori sifatida 5—20 ml dan mushak orasiga yoki venaga yuboriladi. Uni 10—30 g dan surgu dori o'rnida ichish mumkin. Magniy preparatlari og'zi mahkam yopilgan idish-larda, havo namligi va karbonat angidridi ta'siridan extiyotlab saqlanadi.

№ 1: Magniy sulfat dori vositalarining chinligini cho'ktiruvchi reaksiyalar bilan aniqlash Tekshiriluvchi material: Magniy sulfatning 25% li eritmasi

Reaktivlar:

1. bariy xlorid eritmasi

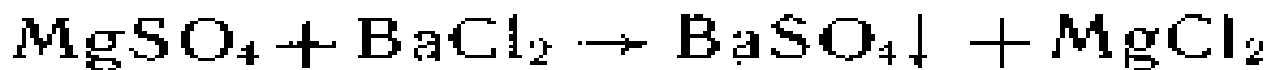
Jihozlar:

1. Probirka
2. 1ml dagi o'lchamli pipetka.
3. Probirkali shtativ.



Ishni bajarish tartibi

<i>No</i>	<i>Tadbir</i>
1.	Probirka olinadi
2.	Probirkaga magniy sulfatning 1 ml eritmasiga 0.5ml bariy xlorid eritmasi qo'shiladi
3.	Oq rangli cho'kma xosil bo'ladi



Nazorat savollari

1. Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan farmakopeyaviy usullar
2. Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan nofarmakopeyaviy usullar
3. Dori vositalarining tahlilida qo'llaniladigan cho'ktiruvchi reaksiyalar. Misollar keltiring

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

10-laboratoriya mashg'uloti: Farmasevtik tahlilda buffer tizimlar.

Mashg'ulot maqsadi: Farmatsevtik tahlilda bufer tizimlarning qo'llanilishi bilan tanishtirish

Mavzuni asoslash: Kuchli kislota yoki kuchli asosning oz miqdori qo'shilganda rN qiymati deyarli o'zgarmaydigan eritmalar bufer eritmalar (bufer sistemalar) deb ataladi. Bufer eritma tarkibida bitta individual (toza) moda yoki moddalar aralashmasi bo'lishi mumkin. Individual (ayrim toza) moddalar bufer eritmalariga, masalan, kaliy gidrotartratning to'yingan eritmasi (25⁰Sda rN=3,567), kaliy gidroftalatning suvdagi 0,05mol/l konsentratsiyali eritmasi (25⁰Sda rN=4,008) natriy tetraborat (bura)ning suvdagi (0,05mol/l) eritmasi (25⁰Sda rN=9,18 va 38⁰Sda) rN=9,07) va x.k. Moddalar aralashmasidan iborat bufer sistemalarga (tizimlarga) quyidagi aralashmalarning suvli eritmaları misol bo'ladi:

- Vodorod xlorid va glitsin:



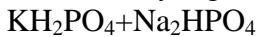
(1,10-3,50 oralig'ida rNning berilgan qiymatini o'zgartirmasdan saqlaydi).

- Natriy gidroksid va kaliy gidroftalat



(4,0-6,20 oralig'ida rNning berilgan qiymatini o'zgartirmay saqlaydi)

- Kaliy digidrofosfat va natriy gidrofosfat



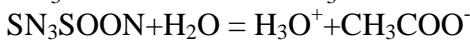
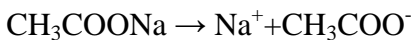
(4,80-8,00 oralig'ida rNning berilgan qiymatini o'zgartirmay saqlashi mumkin)

- Sirka kislota va natriy atsetat (atsetatli bufer)

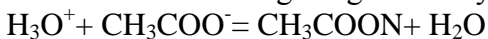


(3,8-6,3 oralig'ida rNning berilgan qiymatini o'zgartirmay saqlay oladi)

pH qiymatini keng oralig'ida rN=1,81-11,98 uni o'zgartirmay saqlay oladigan universal bufer tizimini ortofosfat, sirka, borat kislotalarning natriy gidroksid bilan aralastirib tayyorlash mumkin. Ko'p hollarda kuchsiz kislota va uning tuzi (masalan, chumoli kislota va natriy formiat $\text{NSOON} + \text{NSOONa}$ – formiatli bufer) yoki kuchsiz asos va uning tuzidan (masalan, ammiak va ammoniy xlorid $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{NH}_4\text{Cl}$) iborat bufer eritmalar ishlatiladi. Eritma muhitini berilgan rN qiymatida o'zgartirmasdan saqlaydigan bufer eritmani uning tarkibiy qismlarini hisoblangan miqdorlari aralastirilib tayyorlanadi. Bufer tizimlarning ikki tipik turlarini ko'rib chiqamiz: kuchsiz kislota va uning tuzidan iborat tizim hamda kuchsiz asos va uning tuzidan iborat tizim. Bunday tizimga sirka kislota SN_3SOON va uning tuzi natriy atsetat CH_3COONa aralashmasining suvli eritmasi – atsetatli bufer misol bo'la oladi. Natriy atsetat (kuchli elektrolit bo'lgani uchun) suvli eritmalarda ionlarga to'liq ajralib ketadi, ammo sirka kislota (kuchsiz elektrolit bo'lgani uchun) – kam ionlashadi:



Aralashmadagi ikkinchi muvozanat bir ismli atsetat ionlari ta'sirida chap tomonga keskin siljigan. Atsetatli bufer aralashmaning bufer ta'sirining mohiyati quyidagicha. Agar bufer aralashmaga kuchli kislotaning ozroq miqdori qo'shilsa, rN qiymatini keskin o'zgartirishi mumkin bo'lgan vodorod N^+ ionlari atsetat ionlariga bog'lanib deyarli dissotsilanmaydigan sirka kislotani hosil qiladi:



Natijada eritmadagi N^+ ionlar balansi (umumiy muvozanat miqdori) o'zgarmagani uchun eritmaning rN qiymati ham o'zgarmaydi.

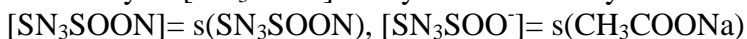
Agar atsetatli buferga ozroq ishqor qo'shilsa, ishqorning gidroksid ionlari sirka kislotaga birikishi $\text{OH}^- + \text{CH}_3\text{COON} = \text{CH}_3\text{COO}^- + \text{H}_2\text{O}$

natijasida eritmaning rN qiymati yana o'zgarmay qoladi.

Atsetatli bufer eritmaning rN qiymatini hisoblaymiz. Sirka kislotasi dissotsiatsiyasining konsentratsion doimiysi:

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{CH}_3\text{COO}^-]}{[\text{CH}_3\text{COOH}]}, \text{ bundan } [\text{H}_3\text{O}^+] = K_a \frac{[\text{CH}_3\text{COOH}]}{[\text{CH}_3\text{COO}^-]}$$

Sirka kislotaning dissotsiatsiya darajasi $\alpha \ll 1$ bo'lgani uchun, sirka kislotasining muvozanat konsentratsiyasi uning dastlabki konsentratsiyasi s(SN_3SOON)ga teng, atsetat ionlarini muvozanat konsentratsiyasi $[\text{CH}_3\text{COO}^-]$ natriy atsetat umumiy konsentratsiyasi s(CH_3COONa)ga teng:



Unda:

$$[\text{H}_3\text{O}^+] = K_a \frac{c(\text{CH}_3\text{COOH})}{c(\text{CH}_3\text{COONa})}$$

Tenglikni logarifmlab -1 ga ko'paytiramiz:

$$-1\text{g}[\text{H}_3\text{O}^+] = -1\text{g} K_a - 1\text{g} \frac{c(\text{CH}_3\text{COOH})}{c(\text{CH}_3\text{COONa})}$$

Kursatkichlarga o'tib, quyidagini xosil qilamiz:

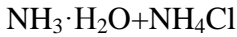
$$\text{pH} = \text{p}K_a + \text{p} \frac{c(\text{CH}_3\text{COOH})}{c(\text{CH}_3\text{COONa})}$$

Umumiy holda, bir asosli kuchsiz kislota (NV) va uning tuzlari KatV (Kat – bir zaryadli kation) dan iborat bufer sistema uchun quyidagi formulani yozish mumkin:

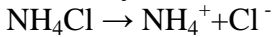
$$pH = pK_a + p \frac{C_a}{C_s} \quad (5.21)$$

tenglikdagi K_a – NV kislotaning dissotsiatsiya doimiysi, S_a va S_v tegishlicha NV kislota va uning KatV tuzi konsentratsiyalari.

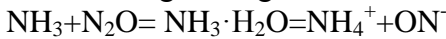
Kuchsiz ko‘p asosli kislota va uning tuzidan iborat bufer sistemalar uchun ham aynan shunday fikrlar joiz. Ammiak va ammoniy xloridning suvdagi eritmasidan tarkib topgan ammiakli bufer aralashmani ko‘rib chiqamiz:



Ammoniy xloridi kuchli elektrolit sifatida ionlarga yo‘liq ajraladi:

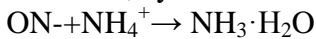


Ammiakning suvdagi eritmasi esa kuchsiz elektrolit bo‘lgani sababli juda oz dissotsilanadi:



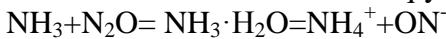
Agar ammiakli bufer aralashmaga ozgina kuchli kislota qo‘shilsa, eritmaning muhitini keskin o‘zgartirishi kerak bo‘lgan vodorod ionlari ammiak ionlanishidan hosil bo‘lgan gidroksil guruhlari bilan birikadi. Muvozanatdagi gidroksil ionlarini kamayishi suvli ammiakni dissotsiatsiyasini ortishi (muvozanatning o‘ngga siljishi) hisobiga muvozanatning yangi holati qaror topadi. Natijada bufer aralashmaning rN qiymati deyarli o‘zgarmaydi.

Agar ammiakli buferga ozgina ishqor qo‘shilsa, ishqorning gidroksil guruhlari ammoniy kationi bilan birikib, ayni sharoitda deyarli ionlashmaydigan kuchsiz elektrolit $NH_3 \cdot H_2O$ hosil qiladi:



Shuning uchun ayni sharoitda eritmaning rN qiymati deyarli o‘zgarmaydi.

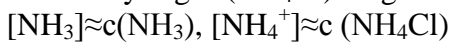
Ammiakli bufer aralashma rN qiymatini hisoblaymiz:



Muvozanatning konsentratsion doimiysi:

$$K_s = \frac{[NH_4^+][OH^-]}{[NH_3]}, \quad [OH^-] = K_s \frac{[NH_3]}{[NH_4^+]}$$

Dissotsiatsiya darajasi juda kichik $\alpha \ll 1$ bo‘lgani uchun ammiakning muvozanatdagi konsentratsiyasi $[NH_3]$ uning dastlabki konsentratsiyasiga s (NH_3), ammoniy kationlarining muvozanatdagi konsentratsiyasi $[NH_4^+]$ esa taqriban ammoniy xlorid tuzining dastlabki konsentratsiyasiga $s(NH_4Cl)$ teng:



Unda gidroksil ionlarining muvozanatdagi konsentratsiyasi



Ifodani logarifmlab, -1 ga ko‘paytirgach,

$$-1g[OH^-] = -1g K_s - 1g \frac{c(NH_3)}{c(NH_4Cl)}$$

ko‘rsatkichlarda ifodalansa,

$$pOH = pK_s + p \frac{c(NH_3)}{c(NH_4Cl)}$$

(5.7) ifodasini hisobga olib,

$$pH = 14 - pOH = 14 - pK_s - p \frac{c(NH_3)}{c(NH_4Cl)}$$

Umumiy holda bir asosli kuchsiz asos V va uning tuzi BAn (An^- anion) dan tarkib topgan bufer aralashma uchun quyidagi formulani

$$pH = 14 - rK_v - r(S_v/S_a) \quad (5.22)$$

yo‘zish mumkin, tenglamadagi rK_v – bir kislotali kuchsiz asosning (V) asoslik doimiysi, S_v va S_a tegishlicha kuchsiz asos V va uning tuzi VAn dastlabki konsentratsiyasi. Bir litr bufer eritma rN qiymatini bir birlikka o‘zgartirish uchun qo‘shiladigan kuchli kislota yoki kuchli asosning miqdori

bufer sig'imi deb ataladi. Davlat Farmakopeyasi XI nashrida (1 chiqarilishi 1987y) bufer sig'imi quyidagicha ta'riflangan: «Bir litr eritmaga uning muhiti bir rN birligiga o'zgarguncha qo'shilgan kuchli asos (V)ning gramm ekvivalent miqdori eritmaning bufer sig'imi (β) deyiladi ($\beta = \text{dB}/\text{dpH} \approx \Delta \text{D}/\Delta \text{pH}$). Bufer eritma tayyorlash uchun ishlatiladigan distillangan suvning rN=5,8-7,0 oralig'ida bo'lishi kerak. Kuchsiz kislota va uning tuzi eritmalaridan tarkib topgan bufer tizimning taqribiy bufer sig'imini (suyultirilmagan eritmalarda) quyidagi formula bilan hisoblash mumkin:

$$\beta = 2,03 \frac{(C_a + C_s) K_a [H_3O^+]}{(K_a [H_3O^+])^2} \quad (5.23)$$

tenglikda S_a va S_v bufer aralashmadagi kuchsiz kislota (S_a) va uning tuzi (S_v) konsentratsiyalari; K_a – kislotaning dissotsiatsiya doimiysi, $[N_3O^+]$ – kuchli asos qo'shilgunga qadar bufer aralashmadagi vodorod ioni konsentratsiyasi. Bufer eritmalar, qon, limfa va boshqa rN qiymatlari o'zgarishiga zarur bo'lgan suyuqliklar muhitini doimiy saqlashda, binobarin tirik organizm xayot faoliyatini muvofiqlashtirish uchun ahamiyati g'oyatda katta. Masalan, tegishli buferlar yordamida qonimizning rN qiymati doimiy 7,4 ga teng holda saqlanadi. Sifat va miqdoriy tahlilda ham eritmaning muhiti o'zgarishidan saqlanishi zarur bo'lgan xollarda bufer eritmalaridan foydalaniladi. Masalan, ba'zi kationlarni (magniy Mg^{2+} , kalsiy Ca^{2+} , qo'rg'oshin Rb^{2+} va x.z.) kompleksometrik aniqlash usulida ammiakli bufer ishlatiladi.

Tekshiriluvchi material: Magniy sulfatning 25% li eritmasi

Reaktivlar:

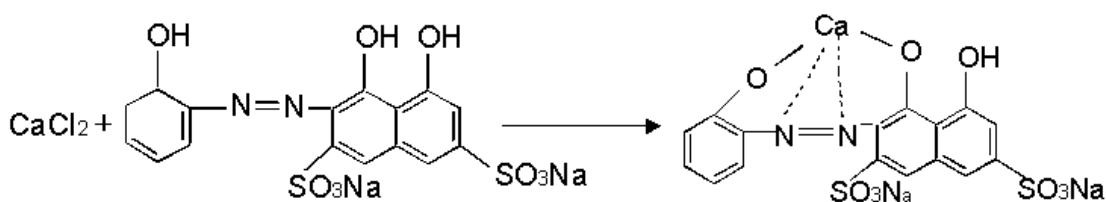
1. ammiakli bufer
2. erioxrom qora (indikator)
3. Trilon B 0.05 mol

Jihozlar:

1. O'lchov probirka
2. titrlash kolbasi
3. byuretk
4. tarozi

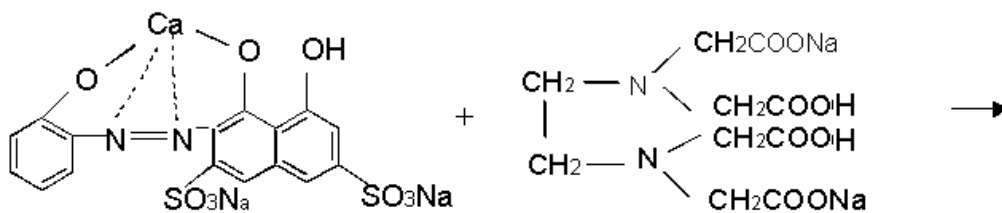
Ishni bajarish tartibi

№	Tadbir
1.	O'lchov kolbasi olinadi
2.	5ml magniy eritmasini o'lchov kolbasiga solinadi
3.	10ml suv, 5ml ammiakli bufer qo'shiladi
4.	0.1g erioxrom qora indikator qo'shiladi
5.	Trilon B eritmasi bilan titrlanadi

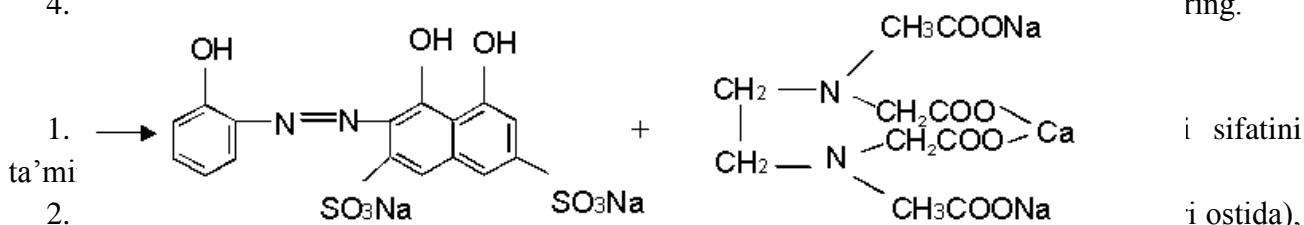


кислотали хром тук-кук

пушти ранг



- 1.
- 2.
- 3.
- 4.



I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-18/ b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 “Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari” Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo’jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

11-laboratoriya mashg’uloti: Faol farmasevtik substansiyalar sifatini ta’minlash. Sulgin substansiyasi tahlili

Mashg’ulot maqsadi: Talabalarga faol substansiyalar sifatini nazorat qilish orqali oxirgi mahsulotning sifatini ta’minlashni o’rgatish.

Mavzuni asoslash: Ko’pgina xorijiy davlatlarda substansiyalarga tayyor mahsulotlarni olishda foydalaniladigan yordamchi moddalar kabi xom-ashyo sifatida qaraladi. Ularni ba’zi xorijiy manbalarda faol ingredientlar deb atalmoqda. Bunga tibbiyot amaliyotida sanoatda ishlab chiqarilayotgan tayyor dori vositalarining (95% gacha) hamda dorixonalarda ekstemporal tayyorlanadigan dori vositalarining (5% gacha) ishlatilayotganligi, shuning hisobiga substansiyalardan dori vositasi sifatida kam foydalanilayotganligi sabab bo’lmoqda. Shuning hisobiga substansiyalarning sifatiga e’tibor kamayib ketdi. Substansiyalarning sifatiga javobgarlik asosan tayyor dori vositalarini ishlab chiqarayotgan ishlab chiqaruvchilar zimmasiga yuklatilgan. Farmatsevtik mahsulot ishlab chiqaruvchilar turli yo’llar bilan olingan substansiyalarning fizik-kimyoviy va texnologik (yot aralashmalar, polimorfizm, kristallar ko’rinishi va b.) xususiyatlarini

o'rganish yuzasidan izlanishlar olib bormoqdalar. Olingan natijalar asosida spetsifikatsiyalar tuzib chiqiladi.

Bugungi kunda substansiyalarning sifatiga qo'yilayotgan talablar tayyor dori vositasining sifatiga qo'yilayotgan talablar bilan bir qatorda oshib bormoqda: miqdori 0,1% dan ortiq bo'lgan barcha organik yot moddalarni identifikatsiyalash, o'ta havfli aralashmalarni aniqlash, erituvchilar qoldig'i, radionukleotidlar, og'ir metallar va b. miqdorini aniqlash, shuningdek tahlil usullarni takomillashtirish, validatsiyalash, standart namunalardan foydalanish va h.k. Xorijda substansiyalar tayyor dori vositalari kabi ro'yxatdan o'tkazilmaydi. Ko'pgina davlatlarda tibbiyotda foydalanishga ruxsat berilgan substansiyalar (listed) ro'yxati mavjud. Ular o'zi emas balki boshqa preparatlar tarkibiga kiritilgan holda ro'yxatdan o'tkaziladi. SHu bilan birgalikda, sanoati yuqori darajada rivojlangan davlatlarda ro'yxatdan o'tkazish uchun talab etilayotgan hujjatlar tarkibida faol ingredientlarning sifat spetsifikatsiyasi, olinish manbai, olinish texnologiyasi, kirish nazorati kabi ma'lumotlar talab etiladi. Ko'pincha tayyor dori vositasini ishlab chiqaruvchi korxonalar substansiyalarni sotib oladi. Bunda nazorat organiga substansiyalarni ishlab chiqaruvchi ta'minlovchi etishmayotgan hujjatlarni (drug master file-dori preparati uchun asosiy dos'e) taqdim etadi. Shu kabi hujjatlar yordamchi moddalar, yorliqlovchi mahsulotlar uchun ham tavsiya etiladi. eng qizig'i shundaki bunday hujjatlar muvofiqlashtiruvchi organlar tomonidan tekshirilmaydi va tasdiqlanmaydi. Ammo ular ishlab chiqarish korxonasini inspeksiya qilinayotganda e'tiborga olinadi. Substansiyalar ishlab chiqaruvchi korxonalariga litsenziya berish va inspeksiya qilish turli industrial davlatlarda turlicha olib boriladi. Ba'zi davlatlarda (AQSH) litsenziya berilmaydi, lekin doimiy inspeksiya qilinadi. Ba'zi evropa davlatlarida (Finlyandiya, Angliya, Italiya) ham litsenziya beriladi, ham inspeksiya qilinadi. Sifatini nazorat qilish qoidalari turli davlatlarda turlicha, masalan AQSH da namunalari olish va ularni tekshirish shart, ayniqsa agar ular chet davlatlarida ishlab chiqarilgan bo'lsa, Evropa davlatlarida esa xususiy laboratoriyalar tomonidan substansiyalar tanlab tekshiriladi.

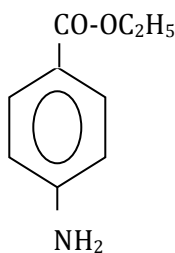
Farmatsevtik ishlab chiqarishning 6 ta tizimi mavjud:

- xomashyo;
- joy va jihoz;
- ishlab chiqarish;
- tahlil laboratoriyasi;
- qadoqlash.

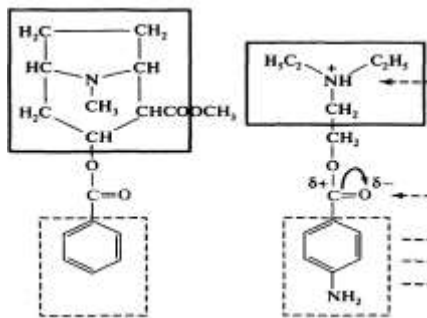
Mazkur mahsulotni ishlab chiqaruvchi davogari uning dozasi, shakli va texnologiyasi aynan ushbu preparat uchun yaroqli ekanligi to'g'risida to'liq ma'lumot berishi kerak. Bunda faol farmatsevtik ingredient (FFI) haqida, to'ldiruvchilar, qadoq va ishlab chiqarish to'g'risida ma'lumot beriladi. Mazkur vositalar mahsulotning sifatiga bevosita ta'sir ko'rsatadi va natijada nazorat strategiyasini belgilab beradi.

p – Aminobenzoy kislota va uning hosilalari

Paraaminobenzoy kislota mikroorganizmlar sintezida qatnashuvchi foli kislotaning tarkibiy qismiga kiradi. Uning efirlari anestezin va novokain maxalliy og'riq qoldiruvchi moddalar sifatida qo'llanadi.



Anestezin



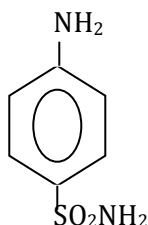
Kokain

Novokain

Anestezin bilan novokainning anestetiklik hossasi kokainnikidan kamroq, lekin ular ko'nikib qolish xolatini chaqirmaydi.

Yuqorida aytilgandek, p – aminobenzoy kislota mikroorganizmlar o'sishida ishtirok etadigan foliy kislota tarkibiga kiradi. Bu kislota etishmovchiligi yoki yo'qligida mikroorganizmlar haloq bo'ladi.

Sulfanil kislotaning amidi (sulfanilamid) streptotsid deyiladi va antibakterial xususiyatga ega bo'lgan sulfanilamid preparatlarining boshlovchisi xisoblanadi. U avvaliga bo'yoq moddalar sintezlanganda oraliq modda sifatida ajratib olinib, 1935 yilda uning antibakterial xususiyati aniqlangan.



Sulfanilamid (streptotsid)

Almashingan sulfanilamid

R- geteroxalqali o'rinbosar

Barcha sulfanilamidlar o'z tarkibida sulfamid SO_2NH_2 guruxini tutadi. Bu guruxni boshqa bir guruxga almashtirish moddaning antibakterial xususiyati yo'qolib ketishiga olib keladi. Almashtirganda ham faqat sulfamid guruxidagi bitta vodorodni boshqa bir uglevodorod radikaliga (ko'pincha geteroxalqalarga) almashtiriladi.

Para- holatdagi aminoguruxni ham almashtirib bo'lmaydi, benzol xalqasiga esa o'rinbosarlar kiritib bo'lmaydi, chunki ular birikmaning antibakteriallik xususiyatini kamaytiradi. Qisqa muddat ta'sir kiluvchi sulfanilamid prepa-ratlarning qonda maksimal qonsentratsiyasi 8 soatga etmasdanoq 50% ga kamayadi va 16 soat muddat ichida esa qabul qilingan miqdorning 50% siydik orqali chiqib ketadi. Davolashning boshlang'ich davrida bu guruh preparatlarning bir kunlik dozasi 4—6 g ni tashkil qilib, har 6 soatda qabul qilinadi.

O'rta va uzoq muddatli ta'sir kiluvchi preparatlarning qonda maksimal qonsentratsiyasi 8—16 va 24—48 soatda 50% kamayadi, qolgan 50% esa siydik orqali 16—24 va 24—56 soat ichida chiqib ketadi. O'rta muddatli tasir qiluvchi preparatlar bilan davolashning boshlang'ich bir kunlik doza 1—2 g bo'lib, uni har 8—12 soat davomida, uzoq muddat ta'sir ko'rsatuvchi

preparatlar ping bir kunlik boshlang'ich dozasi esa 1—0,5 g bo'lib, uni har 24 soatda bir marta qabul qilinadi.

O'ta uzoq muddat ta'sir kiluvchi sulfanilamid preparatlar, jumladan sulfalen organizmdan boshqa sulfanilamidlarga nisbatan sekin chiqib ketadi va uning qondagi maksimal qonsentratsiyasi 7 kun davomida saqlanib turadi. SHuning uchun har 7 kunda bir marta 1,5—2 g miqdorda qabul qilinadi. Uzoq, va o'ta uzoq muddat ta'sir etuvchi sulfani-lamid preparatlar, odatda depo — sulfanilamidlar yoki prolongir xossali (ta'siri uzaytirilgan) sulfanilamidlar deyiladi.

Barcha sulfanilamid preparatlar p-aminobenzol sulfamid hosilasi bo'lib, ularni kimyoviy tuzilishi jihatdan quyidagi guruhlarga bo'lish mumkin:

1. Sulfanilamidning S₄ holatdagi MN₂guruh vodorodini turli radikallarga almashinilgan preparatlari (eruvchan streptotsid).

2. Sulfanilamidning S₁ holatdagi sulfamid guruhidagi vodorodni turli radikallarga almashinilgan preparatlari (sulfatsil, uro-sulfan, sulgin, norsulfazol, NC(=O)S(=O)C ademizin, sulfapiridazin, sulfadimetoksin, sulfalen, sulfametoksazol).

3. Sulfanilamidning S₁ holatdagi sulfamid va S₄ holatdagi NN₂ guruhidagi vodorodlarning turli radikallarga almashinilgan preparatlari (ftalazol, ftazin).

4. Sulfanilamidning S₄ holatdagi NN₂ guruhini hisobga azobc' NC(=O)S(=O)C lingan va S| — sulmid guruh vodorodning turli radikallarga almashinishid: NC(=O)S(=O)C gan preparatlar (salazosulfapiridazin, salazodimetoksin va boshqalar).

№ 1. Sulgin substansiyasining chinligini aniqlash orqali sifatini ta'minlash

Tekshiriluvchi material: Sulgin substansiyasi

Reaktivlar:

1. 0,1 mol/l natriy ishqori
2. fenolftalein
3. suyultirilgan xlorid kislotasi
4. 0,1 mol/l li natriy nitrit eritmasi
5. kristallik binafsha

Jihozlar:

1. Probirkali shtativ
2. Tomizgichlar



Ishni bajarish bosqichlari

№	Tadbir
1.	Modda birlamchi aomatik aminlarga xos reaksiyalarni beradi
2.	0,1 g quruq moddani probirkaga solib, gaz gorelkasida qizdiriladi, natijada qizil-nafsha rangli qotishma hosil bo'ladi
3.	0,1 g moddaga 3 ml 0,1 mol/l natriy ishqori eritmasidan qo'shib, 1-2 minut tayqatib eritiladi va 1-2 tomchi fenolftalein qo'shilganda qizil rang hosil bo'ladi
4.	0,25 g modda 9 aniq tortim) olib, 10 ml suvda eritiladi

5.	Eritmaga 10 ml suyultirilgan xlorid kislotasi qo‘shiladi
6.	Eritma tropeolin indikatorida nitritometrik usulda titrlanadi.
7.	Kuzatilgan natijalarini, reaksiya tenglamalarini va xulosalarni daftarga yozish

Tajribani qadamma-qadam bajarilishi



Probirka olinib
xosil bo‘ladi



rangli eritma xosil bo‘ladi

Nazorat savollari

1. Substansiyalar sifatiga ta’sir etuvchi omillarni keltiring.
2. Farmatsevtik ishlab chiqish nima?
3. Dori preparatini ishlab chiqish jarayonida inobatga olinishi kerak bo‘lgan jihatlarni ayting.
4. Dori vositalarining havfsizligiga ta’sir etuvchi ko‘rsatkichlarni ayting.
5. Dori vositalari faolligiga ta’sir etuvchi sifat ko‘rsatkichlarini ayting.
6. Substansiyalar tarkibida uchraydigan yot aralashmalar nima?
7. Substansiyalar sifatini baholashda qo‘llaniladigan tahlil usullarini tushuntiring.
8. Substansiyalarning polimorfizmi nima?
9. Substansiyalarning biologik tahlil usullarini tushuntiring.

Foydalaniladigan adabiyotlar ro‘yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo‘jaev - Dori vositalari sifatini ta’minlash. 2017.
2. O‘zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 “Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari” Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo‘jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

12-laboratoriya mashg‘uloti: Faol farmasevtik substansiyalar sifatini ta’minlash. Yurak glikozidlari guruhiga kirgan substansiya tahlili

Mashg‘ulot maqsadi: Talabalarga yurak glikozidlari guruhiga kiruvchi faol substansiyalar sifatini nazorat qilish orqali oxirgi mahsulotning sifatini ta’minlashni o‘rgatish.

Mavzuni asoslash: Bugungi kunda DV 90% xoriydan keltirilayotgan substansiyalar ishlab chiqarilmoqda (asosan, Xitoy va Hindiston davlatlari). Ma’lumki, DV sifati substansiyaning sifati bilan uzviy bog‘liqdir. Substansiyalarning asosiy ko‘rsatkichlaridan biri bu zarralar shakli va kattaligi, ularning polimorf xususiyatidir. Substansiyalarning kristallari katta, kichik va amorf

bo'lishi mumkin. Moddalarning amorf ko'rinishi kristallik turiga qaraganda rivojlangan yuzaga ega, shuning uchun ular havo kislorodi yoki namlik ta'siri natijasida tezlik bilan destruksiya uchraydi. USP substansiyalarning kristallik holatini mikroskop yordamida aniqlash usuli keltirilgan (97 monografiya). RF da esa u "Tasvirlanishi" ko'rsatkichining ichiga kiritilgan va faqat ma'lumot uchun keltirilgan. Substansiyalarning polimorfliigi ularning farmako-texnologik, biofarmatsevtik xususiyatlari va turg'unligiga ta'sir ko'rsatadi. Polimorf moddalar turlicha farmakologik faollikka ega. Polimorfizm molekular massasi 350 dan kam va suvda kam eriydigan moddalarga xos. Masalan, karbomazalin, rimantadin gidrokslorid, indometatsin va b. Substansiyalarning ushbu holati rentgenostruktur va difraktometriya tahlil usullarida, shuningdek erish haroratini aniqlash yordamida amalga oshiriladi. Hozirda 140 taga yaqin moddalar uchun polimorfizm xosligi aniqlangan (indometacin, nimodipin, fenobarbital, pentobarbital, tetratsiklin gidrokslorid va b.). ISH Q6A da polimorflik xususiyatiga ega bo'lgan substansiyalar uchun talablar keltirilgan. Unga ko'ra agar dori moddasi uchun polimorflik aniqlangan bo'lsa (elektron mikroskopiya, differensial skanerlash kolorimetriya usuli, termooptik tahlil, IQ-spektroskopiya, rentgenostruktur tahlil usullari yordamida), u holda ularning farqlari (eruvchanlik, erish harorati, turg'unligi bo'yicha) belgilangan va havfsizlik, faollik va boshqa farmakologik xossalari o'rganilgan bo'ladi. Substansiyalarning polimorfliigini nazorat qilishda "yot moddalar", "eruvchanlik", "moddalar turg'unligin o'rganish" usullaridan foydalaniladi. Ma'lumki, tabletkalarni ishlab chiqarishda ta'sir etuvchi va yordamchi moddalarning sochiluvchanligi, to'kiladigan massasi, presslanishi kabi ko'rsatkichlar aniqlanadi. Bu ko'rsatkichlar ularning zarralari kattaligi va dispersligi bilan bog'liqdir. Masalan, to'g'ridan-to'g'ri presslash usuli uchun izometrik shaklga ega bo'lgan kristallar eng maqbul hisoblanadi. Aminalon tabletkalari uchun kristallar kichik bo'lishi kerak. Glibenklamid uchun esa mikronizirlangan kristallar to'g'ri keladi. Xuddi shu holat atsetilsalitsil kislotasi uchun ham xos ekan, bunda uning qo'shimcha xossasi kamayib farmakologik faolligi kuchayadi. Etambutol gidrokslorid (suvda yaxshi eriydi) va rifampitsin (suvda kam eriydi) shamcha va surtma tarkibidan ajralib chiqishiga zarralar kattaligi 65–90 mkm oralig'ida bo'lishi kerak. Agar zarralar kattaligi moddaning eruvchanligi, turg'unligi, va biologik samaradorligiga ta'sir ko'rsatib, mahsulotni ishlab chiqarish texnologiyasining kritik ko'rsatkichi bo'lib hisoblansa, uni MH tarkibigi kiritish zarur. Moddalar dispersligi elash, mikroskopiya, zarralarning lazer analizatori, lazer difraktometriya usullari yordamida aniqlanadi.

Ish № 1: Strofantin K dori moddasini tahlilini o'tkazish orqali sifatini ta'minlash
Tekshiriluvchi material: Strofantin K dori moddasini tahlili

Reaktivlar:

- 1.kons. sulfat kislotasi
- 2.sirka angidridi
- 3.natriy gidroksid eritmasi
- 4.95% spirt
- 5.nitroprussid natriy eritmasi

Jihozlar:

1. Probirkali shtativ.
2. Tomizgichlar.
3. Spirt lampasi



Ishni bajarish bosqichlari

№	Tadbir

1	Probirka olinadi
2	1-2 mg preparat 1 ml sirka anhidridida eritiladi.
3	Eritmaga 1 ml kons. sulfat kislotasi qo'shiladi
4	Sirka anhidridining qatlami yashil rangga bo'yalganligi kuzatiladi.
5	1-2 mg preparatga 1 ml 95% spirt qo'shiladi.
6	1 ml nitroprussid natriy eritmasi, 1-2 tomchi natriy gidroksid eritmasi qo'shilganda qizil rang hosil bo'lganligi kuzatiladi
7	1-2 mg preparatga 2-3 tomchi kons. Sulfat kislotasi qo'shilganda yashil rang hosil bo'ladi.
8	Kuzatilgan natijalar va xulosalarni daftarga yozish



Nazorat savollari

1. Gistamin (depressor moddalar) ni aniqlash
2. Pirogenlik va bakterial endotoksinlarni aniqlash
3. Mikrobiologik tozalikni aniqlash
4. Substansiyalarning havfsizligiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlar va ularning tahlili
5. Organik erituvchilar qoldig'i ni aniqlash
6. Og'ir metallarning substansiyadagi ruxsat etilgan me'yorlari
7. Og'ir metallar me'yorini aniqlash va o'rnatish mezonlari

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

13-14-laboratoriya mashg'uloti: Vitaminlar guruhiga kirgan substansiyalar va dori vositalari tahlili

Mashg'ulot maqsadi: talabalarga vitaminlar guruhiga kiruvchi faol substansiyalar sifatini nazorat qilish orqali oxirgi mahsulotning sifatini ta'minlashni o'rgatish.

Mavzuni asoslash: Ko'pgina substansiyalar xiral moddalar hisoblanadi. Ularning ratsemet yoki enantiomerlari mavjud bo'lib, faqat bittasi DV tarkibiga kiritilgan.

Ratsemetlarning farmakologik faolligi past, bitta enantiomer saqlagan DV kichik dozalarda chiqariladi (amlodipin besilat – levamlodipin, omeprazol – ezomeprazol va b.). EF da agar ham

ratsemat ham enantiomer ruxsat etilgan bo'lsa, ratsemat monografiyasiga "burish burchagi" ("testlar") hamda "identifikatlash" bo'limida esa kerakli havola beriladi. Agar faqat enantiomer berilgan bo'lsa, unda "identifikatlash" bo'limida "burish burchagi" yoki "enantiomer tozalik" testiga havola etiladi. Xiral birikmalar xiral suyuqlik xromatografiyasi usuli yordamida aniqlanadi.

Substansiyalarning yana bir sifat ko'rsatkichlaridan biri bu ularning tozaligi (kimyoviy va mikrobiologik).

Kimyoviy yot moddalar (YOM) quyidagi guruhlarga bo'linadi:

- organik (sintez va substansiyalar texnologiyasi bilan bog'liq bo'lgan, parchalanish mahsulotlari):

- noorganik (sulfatlar, xloridlar);
- erituvchilar qoldig'i.

Agar ushbu test bilan organik YOM ni aniqlash imkoni bo'lmasa, u holda boshqa spetsifik test yordamida naiqlanadi.

EF va ISH Q6A da yo'riqnomalarida YOM ularning zaharliyligi, farmakologik faolligi, kunlik maksimal dozasi, qabul qilish davomiyligiga qarab kiritiladi. Agar YOM miqdori belgilangan me'yordan yuqori bo'lsa, uni nazorat etish talab etiladi. Agar uning miqdori $>0,10\%$ va kunlik maksimal dozasi $>1,0$ mg bo'lsa, u faqat identifikatsiya qilinadi.

Agar YOM miqdori belgilangan $>0,15\%$ yoki kunlik maksimal dozasi $>1,0$ mg bo'lsa, unda u faqat kvalifikatsiya qilinadi, ya'ni YOM ning biologik havfsizligi yoki belgilangan me'yordagi YOM larning profilini belgilovchi umumiy zaharlilik, genotoksik sinovlar, klinik muhim qo'shimcha ta'sirlari to'g'risida ma'lumotlar olinadi va baholanadi.

Noorganik yot moddalar substansiyalarning kimyoviy sintezi jarayonida foydalanilgan kuchli ishqor va kislotalar, katalizatorlar, jihozlarning elementlari, boshlang'ich mahsulot, reaktivlar, filtr materiallarning qoldiqlari va b.

Ushbu yot moddalar (xloridlar, sulfatlar) o'zi zaharli emas, ammo ularni aniqlash substansiyalarning tozaligini belgilaydi. Agar kationlarni individual aniqlash ehtiyoji bo'lmasa, unda "sulfatli kul" ($0,1\%$ dan oshmasligi kerak) sinovi o'tkaziladi. Ba'zida kationlarni zaharli bo'lganlari sababli aniqlash talab etiladi "og'ir metallar" ko'rsatkichi qo'rg'oshin, qalay, vismut, kadmiy, kumush, mis, molibden, vanadiy, ruteniy, platina, palladiy va b. Ularni aniqlash usuli rangli cho'kmalarni (sulfidlar) hosil bo'lishiga asoslangan.

Agar DV 30 kundan kam bo'lgan muddatda qo'llanilsa, YOM ning yuqori me'yori belgilanadi. DV ni ishlab chiqarish jarayonida YOM lar yo'qligi isbotlangan bo'lsa, u holda doimiy tanlab o'tkaziladigan nazoratga almashtirilishi mumkin. Mazkur holatda DV ning 6 ta tajriba seriyasi yoki ketma-ketlikda ishlab chiqarilgan 3 ta sanoat seriyasi tarkibidagi YOM miqdori belgilangan me'yorning 30% dan oshmasligi to'g'risidagi ma'lumotlar taqdim etiladi.

Organik erituvchilar qoldig'i. Ushbu YOM me'yori organik erituvchilarning zaharliligi, har kundagi ruxsat etilgan miqdori, DV ning maksimal kunlik dozasi va davolinishning davomiyligi bilan aniqlanadi. Agar erituvchi 2 sinfga mansub bo'lib, undan foydalanish DM ni tozalash jarayonigacha ko'zda tutilgan bo'lsa va uning yo'qligi isbotlansa, erituvchi qoldig'ini nazorat qilish talab etilmaydi.

Odatda, substansiya xorijdan olinadi va uning ishlab chiqarilishi nazorat etilmaydi, shu sababli foydalanilgan barcha 1-va 2-sinf erituvchilari qoldig'ini nazorat qilish (gaz xromatografiyasi) me'yoriy hujjatga kiritilishi shart. Dori moddalarning sifat ko'rsatkichlarini va/yoki havfsizligini kimyoviy, fizikaviy yoki fizik - kimyoviy usullar bilan bir qatorda biologik tahlil usullaridan ham foydalaniladi.

№1. Tiamin bromid substansiyasini tahlilini o'tkazish orqali sifatini ta'minlash

Tekshiriluvchi material: Tiamin bromid substansiyasi

Reaktivlar:

1. ferrotsianid kaliy

2. natriy ishqori
3. butil spirti

Jihozlar:

1. Probirka
2. O'lov probirka
3. Kolba



Ishni bajarish tartibi

<i>No</i>	<i>Tadbir</i>
1.	Probirka olinadi
2.	Kolbaga 0.05g tiamin bromid solib, 25ml suvda eritiladi
3.	5ml eritmaga 1ml ferritsianid kaliy, 1ml natriy ishqor va 5ml butil spirti qo'shiladi.
4.	Ultrabinafsha nurlarda eritmaning yuqori qatlamida ko'k flyuoressensiya kuzatiladi.



Nazorat savollari

1. Vitaminlar deb qanday birikmalarga aytiladi ?
2. Vitaminlarning tasniflanishi qanday ?
3. Vitaminlar guruhiga kiruvchi dori vositalarining hayotiy siklida sifatini tahminlash qanday amalga oshiriladi?

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

15-16- laboratoriya mashg'uloti: Alkaloidlar guruhiga kirgan substansiyalar va dori vositalari tahlili

Mashg'ulot maqsadi: talabalarga alkaloidlar guruhiga kiruvchi faol substansiyalar sifatini nazorat qilish orqali oxirgi mahsulotning sifatini ta'minlashni o'rgatish.

Mavzuni asoslash: Substansiyalarning havfsizligiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlar va ularning tahlili o'tkazish uchun qator usullardan foydalaniladi. Biologik tahlillar qo'yilgan maqsadga qarab 2 sinfga ajratiladi:

- dori moddalar havfsizligini baholash uchun qo'llaniladigan usullar;
- dori moddalarning biologik yoki farmakologik faolligini aniqlash usullari.

Birinchi guruh usullar umumiy farmakopeya maqolalarida keltirilgan bo'lib, ular asosan dori moddalarning havfsizligini nazorat qilishda qo'llaniladi.

Ikkinchi guruh usullar esa har bir dori modda uchun individual bo'lib, uning xususiy farmakologik xususiyatlariga bog'liq bo'ladi va dori moddaning miqdori uning (standart moddalardan foydalanib) faolligiga qarab baholanadi.

Mikrobiologik tozalik. Sterillik. Ushbu ko'rsatkich substansiya steril dori shaklini olish uchun qo'llanilganda tekshiriladi.

Ko'pgina substansiyalar (neyrotrop, antidepressan, sedativ, antigistamin, gipotenziv va b.) mikrobiologik tozalikni tekshirish jarayonida antimikrob xususiyatga ega bo'lishi mumkin. Shuning uchun ularning antimikrob xususiyatlari test-shtamlarda o'rganilishi shart, mikrobiologik tozalikni tekshirish jarayonida ularning antimikrob xususiyatini neytrallash lozim.

ICH yo'riqnomasida "mikrobiologik tozalik" ko'rsatkichini spetsifikatsiya tarkibiga kiritish, substansiyaning har bir seriyasini testdan o'tkazish yoki tanlab nazorat qilishning "echim daraxti" usuli keltirilgan. Bungi kunda barcha chetdan kirib kelayotgan substansiyalarning mikrobiologik tozaligini tekshirish majburiydir.

Pirogenlik va bakterial endotoksinlar. Mazkur sinovlar parenteral (ineksiya uchun va infuzion) preparatlar yoki ularni tayyorlashga mo'ljallangan substansiyalar uchun majburiy farmakopeyaviy test hisoblanadi va dori vositalarining sifati hamda tegishli havfsizligini ta'minlaydi. Sinov natijalari hattoki farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarining texnologik madaniyatining darajasini belgilaydi va undan texnologik jihozlar, shuningdek ba'zi tibbiyot texnikasining tozaligini tekshirishda foydalaniladi.

Pirogen moddalar yoki pirogenlar bu – tashqaridan kirgan yoki organizmda hosil bo'lgan bezgak yoki isitmani chaqiruvchi moddalardir. "Pirogen" – grekcha so'z bo'lib, "pyretos"– harorat, "pyros" – olov ma'nosini bildiradi. Bu ibora ilk bor 1876 - yil chirigan go'shtdan olingan moddaga nisbatan qo'llanilgan. 1923-yil ushbu modda bakterial kelib chiqishga (bakterial endotoksinlar, kimyoviy jihatdan protein kompleksi - lipopolisaxaridlar) egaligi ekanligi va u qon tizimiga tushganda isitmani chaqirishi aniqlangan. Bakterial endotoksinlar mikroorganizmlarning hayoti va parchalanishidan hosil bo'lib, ularning ta'siri juda kuchli, haroratning ko'tarilib ketishiga hatto 10–9 ham etarlidir. Ushbu moddalar nafaqat isitma chaqiradi, balki organizmning immun tizimini ham ishdan chiqaradi.

Pirogenlikni aniqlash uchun quyulardan foydalaniladi. Mazkur test ko'pgina farmakopeyalarning tarkibiga kiritilgan. Ammo ushbu usulning kamchiliklari bor, masalan:

- faqat sifat o'zgarishlari (ruxsat beriladi yoki yo'q), hayvonlarning holatiga bog'liq;
- quyularda pirogenlarga individual sezgirlik mavjud, bu sezgirlik vaqtga qarab o'zgarishi mumkin;
- ba'zi inek'sion dori vositalari, texnologik jihozlar va materiallarning pirogenligini aniqlash mumkin emas: radiofarmatsevtik preparatlar, spetsifik haroratni ko'taruvchi (vaksinalar, platsenta preparatlari, metilen ko'ki va b.) yoki tushiruvchi (kalsiy glyukonat, kortikosteroidlar, neyroleptiklar va b.) preparatlar, hayvonlar fiziologik holatini o'zgartirib yuboradigan preparatlar (narkoz uchun, tinchlantiruvchi va sedativ vositalar, yurak glikozidlari va b.) organizm sezgirligiga ta'sir etuvchi preparatlar va b.

Hozirda pirogenlikni aniqlashda yuqorida qayd etilgan usul bilan bir qatorda "bakterial endotoksinlar" testidan foydalanilmoqda. Ushbu usul bakterial endotoksinlarni qonni ivishini chaqirishiga asoslangan.

LAL (Limulus Amebocyte Lysates)–test (gel–tromb test). Gramm-manfiy bakterial endotoksinlar (lipopolisaxaridlar) miqdorini aniqlash. LAL–test hozirgi kunda dori moddalarning pirogenligini aniqlashda eng ishonarli, kelajagi bor usul bo'lib xizmat qilmoqda. Bu usul yuqori sezgirlikka egaligi, oddiyliigi, ishonchliligi, qaytaruvchanligi bilan katta ahamiyatga ega. Bunda sinovlar qisqa vaqt ichida bajariladi. Bu esa uning arzonligini ko'rsatadi, shuningdek inek'sion dori moddalarni

ishlab chiqarishda pirogenligini bosqichma-bosqich nazorat etishga imkon beradi.

Amyobalar lizatining endotoksinlar bilan beradigan reaksiyasi 1964-yilda AQSH da aniqlangan bo'lib, u amyobotsit *Limulus polyphemus* (qadimgi dengiz hayvoni–mechexvost) lizati va endotoksin o'rtasidagi reaksiyaga asoslangan. *Limulus polyphemus* qon tomirlari ichiga bakteriyalarning kiritilishi qonning ivishiga va uning natijasida hayvonning o'limiga olib kelgan. Reaksiya natijasida endotoksin lizatning loyqalanishiga olib keladi va gel hosil qiladi. Ilk bor bu test 1980-yilda AQSH ning XX Farmakopeyasiga “bakterial endotoksinlarni aniqlash” nomi bilan kiritilgan. LAL-test – tekshirilayotgan eritma tarkibidagi endotoksin miqdorini aniqlashga imkon beradi. Buning uchun noma'lum miqdorda endotoksin saqlagan eritmaning LAL-reaktiv bilan hosil qilgan reaksiyasi solishtiriladi. Konsentratsiya 1 ml (TB/ml) endotoksin birligida o'lchanadi. LAL-test yana suvda kam eriydigan birikmalarning pirogenligini tekshirishda, farmatsevtik moddalarni tayyorlash, eritmalar, xom- ashyolarni validatsiyalash, standart (konsentratsiyasi aniq bo'lgan) endotoksin eritmasi bilan hosil qilgan reaksiyasi bilan farmatsevtika ishlab chiqarishda, shuningdek bosqichli nazorat uchun ishlatiladi. Ushbu usulning kamchiliklaridan biri bu gramm-musbat bakterial endotoksinlar va nobakterial pirogen moddalarni aniqlash imkoni yo'qligidir.

Nafaqat DV balki substansiyalar tarkibidagi pirogen moddalarni aniqlash zarur. Sababi ba'zi pirogen moddalar issiqlikka chidamli bo'lib, ularni yuqori haroratda inaktivatsiya qilish kerak. Ammo steril DV ishlab chiqarishda bunday haroratni qo'llab bo'lmaydi. SHuningdek, ba'zi bakterial pirogenlar 2500C haroratda bosim ostida 30 minut davomida inaktivatsiyaga uchraydi. Ko'pgina endotoksinlar kataklari 0,22 mkm membranali filtrlar orqali o'tib ketadi.

Agar klinikagacha bo'lgan sinovlar yordamida substansiyaning apirogenligini va ishlab chiqarish jarayonida nobakterial priogenlar bilan ifloslanmasligi isbotlangan bo'lsa, u holda uning sifati LAL test usulida nazorat etiladi. Bu ma'lumotlar qayd etish dosesida keltirilgan bo'lishi zarur. Me'yoriy hujjatlarda faqat bitta test: yoki pirogenlik, yoki bakterial endotoksinlarga o'tkaziladi. “Anomal zaharlilik” – belgilangan tartibda ruxsat etilgan zaharlilik me'yoridan oshib ketish darajadir. DV ning sifati yomonlashganda anomal zaharlilik kuzatiladi. Bu ko'rsatkichni aniqlashda sichqonlardan foydalaniladi. Anomal zaharlilik 2 xil holatda kuzatilishi mumkin: fiziko-kimyoviy yo'l bilan nazorat etiladigan va etilmaydigan. Birinchi holatda ta'sir etuvchi modda miqdorining oshib ketishi, texnologik yot moddalar, zaharli erituvchilar qoldiqlari, dori vositasini noto'g'ri saqlaganda hosil bo'luvchi zaharli yoki noma'lum yot moddalar. Odatda, anomal zaharlilik qon, inson yoki hayvon a'zolari yoki to'qimalaridan, mikroorganizmlar yoki ularning hayoti davomida paydo bo'luvchi mahsulotlar, dorivor o'siliklardan olingan va parenteral DV olish uchun mo'ljallangan substansiyalarda tekshiriladi.

Shuningdek, DV ni ishlab chiqarish jarayonining GMP talablari asosida olib borilmagan taqdirda ushbu ko'rsatkich aniqlanishi lozim.

Gistamin (depressor moddalar) ni aniqlash. Bu ko'rsatkich faqat qon tomirlari ichiga yuboriladigan substansiyalarda bemorlarning dori vositasini qabul qilganida arterial bosimni tushib ketishining oldini olish maqsadida aniqlanadi (ishlab chiqarish jarayonida bexosdan dori vositasi tarkibida gipotenziv (depressor) modda hosil bo'lishi ehtimoli).

Bunday hollarda hayvon va inson to'qimalaridan yoki microbiologik sintez yo'li bilan olingan organopreparatlar (antibiotiklar) ayniqsa havfli hisoblanadi. Ular tarkibida yuqori faol depressiv moddalar – gistamin, bradikinin, peptidlar va b. bo'lishi mumkin. Masalan, platsenta ekstraktlari, antibiotiklar va b.

Gistaminga o'xshash ta'sirni aniqlash dengiz cho'chqasining ajratib olingan ichagida (gistamin) (1-usul) – *in vitro* olib boriladi. *in vitro* (2-usul) mushuklarda (depressor moddalar) 1-usulda olingan natijalarni to'ldirish uchun olib boriladi.

Saqlanish muddati (3 yildan kam bo'lgan) 20% ga o'tib ketgan va muddati (3 yildan ko'p bo'lgan) 70% ga qolgan substansiyalardan DV ni ishlab chiqarishda foydalanishga ruxsat etilgan. Ammo xalqaro tajribaga ko'ra, faqatgina turg'un bo'lmagan, biologik/biotexnologik yo'l bilan olingan substansiyalar va antibiotiklarning saqlanish muddati o'rnatiladi. Boshqa vaqtlarda qayta nazorat davri (re-test period) belgilanadi. Agar u to'g'ri belgilangan tartibda saqlangan bo'lsa, bu davr ichida spetsifikatsiyada keltirilgan ko'rsatkichlar saqlanish jarayonida o'zgarish kerak va bu substansiya DV ishlab chiqarishda ishlatilishi mumkin. Belgilangan davr o'tgandan so'ng substansiya MH talablari asosida to'sifat yaroqsiz bo'lguniga qadar qayta tekshiriladi. Agar qayta nazorat davri o'rnatilgan bo'lsa, u holda ishlab chiqaruvchi substansiyaning sifatini har doim ham foydalanishdan oldin tekshirishi shart emas.

№ 1. Papaverin gidroxloridning chinligini rangli reaksiyalar asosida aniqlash orqali sifatini ta'minlash

Tekshiriluvchi material: Papaverin gidroxlorid

Reaktivlar:

4. nitrat kislota kons
5. sulfat kislota kons
6. atsetat natriy eritmasi

Jihozlar:

1. Farfor idish
2. O'lchov probirka.
3. Filtr qog'oz



Ishni bajarish tartibi

<i>№</i>	<i>Tadbir</i>
1.	Farfor idishga 0.05g dori moddasi solinadi ,2 tomchi kons azot kislota qo'shilganda sariq rang hosil bo'ladi.
2.	0.1g preparatga 1ml kons sulfat kislota qo'shib qizdiriladi, binafsha rang hosil bo'ladi.



Nazorat savollari:

1. Alkaloidlar deb qanday birikmalarga aytiladi ?
2. Alkaloidlarning tasniflanishi qanday ?
3. Alkaloidlar guruhiga kiruvchi dori vositalarining hayotiy siklida sifatini tahminlash qanday amalga oshiriladi?

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.

2. O‘zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 “Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari” Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo‘jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

17- laboratoriya mashg‘uloti: Standart operatsion jarayonlar (soj) ning dori vositalarini sifatini ta‘minlashdagi ahamiyati

Ishdan maqsad: Farmatsevtik taxlil usullari uchun standart operatsion jarayonlar (SOJ) tuzish haqidagi bilimlarni rivojlantirish.

Masalaning qo‘yilishi: Farmatsevtik taxlil usullari uchun standart operatsion jarayonlar (SOJ) tuzish haqidagi bilimlarni rivojlantirish borasida olib boriladigan vazifalarni yoritib berish

Ishni bajarish uchun namuna

Magniy sulfatning 20% li yoki 25% li inyeksion eritmasi

Tarkibi: Magniy sulfat 200g yoki 250g

Inyeksion suv: 1000 ml gacha

Eritma filtirlanib, 5,10, 30, ml li neytral shishidan tayyorlangan ampulalarga solib, kavsharlangan avtoklavda 30 daqiqa davomida 100°C haroratda sterillanadi.

Tasvirlanishi : Rangsiz tiniq suyuqlik .

Chinligini aniqlash: 1 ml eritma bilan 10 ml gacha suyultirilib, magniy va sulfat ionlariga sifat reaksiyasi qilinadi.

Magniy ionini: 1 ml eritmaga 1 ml ammoniy xlorid, 1 ml ammiak va 0,5 ml natriy fosfat eritmasi tomizilsa, suyultirilgan mineral kislotalarda eruvchi cho‘kma xosil bo‘ladi .

Sulfat ionini: 1 ml eritmaga 0,5 ml bariy xlorid eritmasidan tomizilsa . suyultirilgan mineral kislotalarda erimaydigan ok, rangli chukma xrsil buladi.

Miqdorini aniqlash.

I. Kompleksonometrik usul.

5 ml eritma 250 ml xajmli o‘lchov kolbasida suv bilan suyultirilgach uning 10 ml ga 10 ml suv, 5 ml ammiakli bufer eritmasi, 0,1 g kislotali xrom qora indikator aralashmasi ko‘shib, 0,05 mol Trilon B eritmasi bilan binafsha rangdan ko‘k ranggacha titrlanadi. 1 ml 0,05 mol Trilon B eritmasi 0,01232 g. Magniy sulfatga mos kelib, uning 1 ml inyeksion eritmadagi miqdori 0,194-0,206 g yoki 0,242-0,258 g bo‘lishi kerak.

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 250}{5 \cdot 10} = V \cdot K \cdot T \cdot 5$$

II. Refraktometrik usul,

Eritmaning 20° dagi nur sindirish kursatgichi aniqlanib, xisoblash formulasi va refraktometrik jadvalni interpoliyatsiyalash orkali 1 ml preparatdagi magniy sulfatning gramm miqdori xisoblanadi

$$X = \frac{n - n_0}{F \cdot 100} \quad F=0.0009$$

n_D^{20}	C%
1,3500	18,90
1,3510	20,00
1,3520	21,10

n_D^{20}	C%
1,3550	24,40
1,3560	25,60

Kalsiy xloridning 10%li inyeksion eritmasi

Tarkibi: Kalsiy xlorid 100 g

Inyeksion suv 1000 ml gacha

Eritma filtrlanib 5 ml va 10 ml xajmli neytral shishadan tayyorlangan ampulaparga quyib, avtoklavda 15 - 20 datsisa davomida 120 °S xaroratda yoki 30 daqiqa davomida 100°Sda bug' yordamida sterillanadi.

Tasvirlanishi: Rangsiz tiniq suyuqlik.

Chinligini aniqlash: 1 ml eritma tozalangan suv bilan 10 ml gacha suyultirilgach kalsiyga va xloridlarga sifat reaksiyalari qilinadi.

Kalsiy ionlari: 1) 1 ml eritmaga 1 ml ammoniy oksalat eritmasidan qo'shib chayqatiladi. Suyultirilgan sirka kislota va ammiak eritmasida erimay suyultirilgan mineral kislotalarda eruvchi oq cho'kma xosil bo'ladi

1) Eritma bilan xullangan grafit tayoqcha rangsiz alangani och qizil rangga o'tkazadi.

Xlorid ionlari: 2 ml eritmaga 0,5 ml suyultirilgan nitrat kislota va 0,5 ml kumush nitrat eritmasi qo'shilsa oq oynasimon cho'kma xosil bo'lib, cho'kma ammiak eritmasida eriydi.

Miqdorini aniqlash: Kompleksonometrik usul.

10 ml eritma 100 ml xajmli o'lchov kolbasiga solib, belgisigacha suv bilan suyultiriladi (A eritma).

10 ml A eritma konik kolbaga solinib, unga 25 ml suv 5 ml ammiakli bufer eritma, 0,1 g kislotali xrom to'q ko'k indikator aralashmasi qo'shilib, 0,05 mol trilon B eritmasi bilan ko'k binafsha ranga qadar titrlanadi.

1 ml 0,05 mol trilon B eritmasi 0,01095 g kalsiy xloridga mos kelib, 1 ml dori preparatidagi uning miqdori 0,095-0,105 g bo'lishi kerak.

$$X = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot 100}{10 \cdot 10} = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot 100}{100}$$

Refraktometrik usul:

Dori turining nur sindirish ko'rsatgichi aniqlanib, xisoblash formulasi va refraktometrik jadvalni interalliyatsiyalash orqali 1 ml eritmadagi kalsiy xloridning gramm miqdori xisoblanadi.

1. Priborning tozaligiga ishoq hosil qilish.
2. Barcha qismlarining to'liqligiga ishonch hosil qilish.
3. Yorug'lik tushib turgan joyga stol ustiga joylashtirish.
4. Hona haroratini o'lchash. Prizmani ochib bir necha tomchi distillangan suvning nur sindirish ko'rsatkichini o'lchash.
5. Prizmalarni tozalab tekshiriluvchi eritmadan tomizish.
6. Tekshiriluvchi eritmada nur sindirish ko'rsatkichini o'lchash.
5. Ishni bajarish davomiga haroratni nazorat qilish.
6. Tegishli formula yordamida nur sindirish ko'rsatkichidan foydalanib tekshiriluvchi eritmaning konsentratsiyasini aniqlash.

n_D^{20}	C%
1,3430	8,00
1,3440	9,20
1,3450	10,40
1,3460	11,60

208

$$X = \frac{n - n_0}{F}; \quad n_D^{20} = 1,3330$$

Guruhlar uchun topshiriqlar.

I – gurux vazifasi

1 Kalsiy xloridning 10%li inyeksion eritmasi chinligi va miqdorini aniqlash. SOJ tuzish.

II – gurux vazifasi

2. Magniy sulfatning 20% li yoki 25% li inyeksion eritmasi chinligi va miqdorini aniqlash. SOJ tuzish.

Keys

Keysni bajarish bosqichlari va topshiriqlar:

Keysdagi muammoni keltirib chiqargan asosiy sabablar va hal etish yo‘llarini jadval asosida izohlang (individual va kichik guruhda).

Muammo turi	Kelib chiqish sabablari	Hal etish yo‘llari

Laboratoriya ishlarini o'tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo‘ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so‘ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog‘ida yozilgan ko‘rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so‘ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallashtirish va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig‘ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to‘kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko‘rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so‘ng aniqlash mumkin. Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo‘lganlari juda ko‘p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo‘lish shart, ximoya ko‘zoynagi bo‘lishi shart. Zaxarli va o‘yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo‘lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo‘yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo‘q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

Shisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperatura 110-140⁰C da quriguncha qoldiriladi va shu yerda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar:

1.Oksafenamidni miqdorini Keldal usulida aniqlanganida 12,8 ml 0,1M xlorid kislotasi sarf bo'ldi. Oksafenamidni tahlil uchun olingan gramm miqdorini va titrini hisoblab topib, foiz miqdorini aniqlang. M.m=229,24, K=1,0090.

2.0,2508 g nikotin kislotasining dietilamidi miqdorini azotga nisbatan aniqlangan. Sarf bo'lgan 0,1M xlorid kislotasini hajmini hisoblang. M.m=178,24, K=0,9890.

3.Metionin miqdorini azotga nisbatan tahlil qilinganida 6,85 ml 0,1M xlorid kislotasi sarf bo'ldi. Tahlil uchun olingan moddaning ekvivalentini, titrini, gramm miqdorini aniqlang. M.m=149,21, K=0,9905.

Nazorat savollari:

1.Dori vositalarining olinish jarayonida bosqichlar bo'yicha bajariladigan sifat nazoratida qo'llaniladigan zamonaviy usullar.

2.Spektrofotometrik usulining dori vositalari tahlilida qo'llanilishi. Nazariy asoslari, hisoblash formulalari.

3.Refraktometrik usulning dori vositalari tahlilida qo'llanilishi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

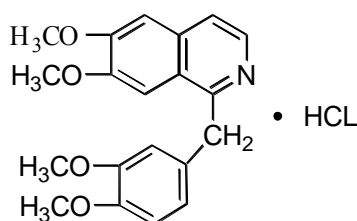
- 1.«Dori vositalari sifat standartlarining asosiy qoidalari» Tst-42-01-2002
- 2.Davlat farmakopeyasining amaldagi nashrlari
- 3.Me'yoriy hujjatlar nusxalari
- 4.O'zR «Standartlash to'g'risidagi qonuni» 1993 yil 28 dekabr
- 5.O'zR «Dori vositalari va farmatsevtik faoliyati haqidagi qonun» 1997 yil 25 aprel
- 6.O'zR farmatsevtika faoliyati 2003, 2001 yy, I-III t.
- 7.Kasakin I.Vnedrenie standartov GMP i ISO.Remedium.2003g. YAnvar-Fevral. 82-83s.
- 8.Pleteneva T.V. i dr. Znachenie novyx mejdunarodnyx standartov v gosudarstvennyx sistemax upravleniya kachestvom lekarstvennyx sredstv. Farmatsevtika jurnali, №3, 2003. 31-31b.
- 9.Arzamashev A.P. Osobennosti sistemy standartizatsii substansiy v usloviyax rymochnoy ekonomiki. Remedium.2006g. Sentyabr 57-59s
- 10.O'zbekiston Respublikasi SSV 2000 y 21.04.195 buyrug**Ishdan maqsad:** Farmatsevtik taxlil usullari uchun standart operatsion jarayonlar (SOJ) tuzish haqidagi bilimlarni rivojlantirish.

18- laboratoriya mashg'uloti: Dori vositalarining hayotiy siklida sifatini ta'minlash

Ishdan maqsad: Dori vositalarining hayotiy siklida sifatini ta'minlash dolzarb masalalari. Sifat darajasining oshirilishi.

Masalaning qo'yilishi: Talabalarni dori vositalarining hayotiy siklida sifatini ta'minlashni o'rgatadi.

Papaverin gidrokslorid tabletkalari
Tabulettae Papaverini hydrochloridi 0,04



Tasvirlanishi: Oq rangli tabletka. Tashqi ko‘rinishi DF XI nashri 154 betda keltirilgan talablarga javob berishi kerak.

Chinligi 1. Miqdoriy tahlil uchun tayyorlangan filtratdan 5 ml olib (100 ml li) hajmi 100 ml bo‘lgan o‘lchov kolbasiga solinadi va 0,01 M xlorid kislotasi eritmasi bilan belgisiga keltiriladi. Olingan eritma ultrabinafsha spektrda 230-270 nm to‘lqin uzunligi oralig‘ida ko‘rilganda 251 ± 2 nm yuqori yutish ko‘rsatkichiga ega.

2. Miqdoriy tahlil uchun tayyorlangan eritmaning filtratidan 20 ml olib 50 ml xajmli o‘lchov kolbasiga solinadi. 0,01 M xlorid eritmasi bilan belgisigacha etkaziladi. Eritma ultrabinafsha spektrda 270-350 nm to‘lqin uzunligi oraligida tekshiriladi. 285 va 309 ± 2 nm to‘lqin uzunligida yuqori ko‘rsatkichiga ega.

3. 0,1 gr maydalangan tabletkaning kukuni farfor chashkaga o‘tkaziladi. 0,1 ml kons. HNO_3 kislotasi bilan namlanadi va suv xammomida qizdirilganda zarg‘aldoq rang xosil buladi. (papaverin)

4. Tabletkaning 0,2 gr maydalangan kukuniga 3 ml suv, 1 ml ammiak eritmasi qo‘shiladi va filtrlanadi. Filtrat xlorid ioniga xos reaksiyani beradi. (DF XI , 1- 159 bet).

O‘rtacha massasini aniqlash, parchalanuvchanligi va boshqa talablar.

Eruvchanligi.

Papaverin gidrokslorid eritmasi tarkibidagi modda miqdori (x) quyidagi formula yordamida hisoblanadi:

$$X = \frac{D_1 \times 900 \times 25 \times a \times 5 \times 5 \times 100}{D_0 \times 2 \times 250 \times 50 \times 25 \times 0,04} = \frac{D_1 \times 2250 \times a}{D_0}$$

Bunda, D_1 – nazorat eritmasining optik zichligi (V eritma);

D_0 - standart eritmaning optik zichligi;

a - standart namunaning aniq tortmasi, gr.

45 min. o‘tgandan so‘ng tabletkadan eritmaga o‘tgan papaverin gidroksloridning miqdori 80 % dan kam bo‘lmasligi kerak.

Dozalar bir xilligi

YOt aralashmalari.

Mikrobiologik tozaligi.

Miqdoriy tahlili. 0.17g maydalangan tabletka kukuni olinib, (aniq tortma) 250 ml hajmli o‘lchov kolbasida 0,01 M xlorid kislotasi eritmasi bilan eritiladi va belgisiga keltiriladi. Eritma filtrlanib birinchi 10-15 ml tashlab yuboriladi. Keyin 10 ml filtrat hajmi 50 ml bo‘lgan kolbaga solinadi va 0,01M xlorid kislotasi eritmasi bilan belgisigacha keltiriladi. Olingan eritmaning optik zichligi 310 nm to‘lqin uzunligida katlam qalinligi 10 mm bo‘lgan kyuveta SF da aniqlanadi. Guvoh eritmasi sifatida 0,01 M xlorid kislotasi eritmasidan foydalaniladi. Bir vaqtning o‘zida papaverin gidroksloridning standarti (B eritma) namunasi optik zichligi aniqlanadi. 1 ta tabletkaning tarkibida papaverin gidroksloridning gramm miqdori (x) quyidagi formula yordamida hisoblanadi:

$$X = \frac{D_1 \times 0,00002 \times 250 \times 50 \times b}{D_0 \times 10 \times a} = \frac{D_1 \times 0,025 \times b}{D_0 \times a}$$

Bunda, D_1 – tekshirilgan eritmaning optik zichligi ;

D₀ - standart namuna papaverin (B eritma) gidroksloridning optik zichligi;

a - tortmaning gramm miqdori, gr;

b - tabletkaning o'rtacha og'irligi, gr.

Saqlanishi: B ro'yxat bo'yicha, yorug'lik tushmaydigan joyda .

Yaroqlilik muddati: 5 yil.

Ishlatilishi: spazmolitik vosita.

Keys

Askorbin kislotasi moddasi berilgan. Shu moddaga izoh bering. Moddaning tozaligini aniqlash usullarini kursating. Modda miqdorini aniqlang.

<i>moddaga izoh</i>	<i>tozaligini aniqlash usullari</i>	<i>miqdorini aniqlash usullari</i>	<i>usul aniqligi</i>

Guruhlar uchun topshiriqlar.

I – gurux vazifasi

1. Dori vositalarining tahlilida qo'llaniladigan farmakopeyaviy usullar
2. Dori vositalarining tahlilida qo'llaniladigan nofarmakopeyaviy usullar

II – gurux vazifasi

3. Analitik usullarning ishlash qobiliyatini tekshirish
4. Analitik usullar attestatsiyasi (validatsiyasi)

III – gurux vazifasi

5. Tahlil usullarining attestatsiyadan o'tkazish tavsiflari
6. Balk formadagi kimyoviy substansiyalar uchun foydalaniladigan analitik usullarni attestatsiyadan o'tkazish mezonlari

Laboratoriya ishlarini o'tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalariga kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qo'llash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli va o'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar

1. Xinin sulfatning quruq modddagi nisbatan solishtirma nur burish burchagini hisoblab toping, agar 3% li 0,1 mol/l xlorid kislotadagi eritmasining nur burish burchagi - 7,8° teng. Quritishdagi xinin sulfatning massa yo'qotishi - 3,7% ni tashkil qildi.

2. Tetratsiklin hosilasi bo'lgan dori moddasining solishtirma nur burish ko'rsatkichi orqali chinligini aniqlang, agar 0,25 g tahlil qilinayotgan moddaning 25 ml 0,01 mol/l xlorid kislotadagi eritmasining nur burish burchagi -2,68° teng, kyuveta qalinligi 10 sm ga teng. Quritishdagi massa yo'qotishi 2,0 % tashkil qiladi.

Nazorat savollari

1. Dori vositalarining tahlilida qo'llaniladigan farmakopeyaviy usullar
2. Dori vositalarining tahlilida qo'llaniladigan nofarmakopeyaviy usullar
3. Dori vositalarining hayotiy siklida sifatini ta'minlash
4. Papaverin gidroxlorid tabletkalari tahlili

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.

2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

19- Laboratoriya mashg'uloti: Dori vositalarini olishda foydalaniladigan xom-ashyo sifatini baholash

Ishdan maqsad: Na`matak mevalari tahlilini bajarish orqali dorivor o'simlik xom ashyosi asosida olingan dori vositalari sifatini nazorat qilishning o'ziga xos jihatlarini o'zlashtirish texnologiyalardan foydalanishini rivojlantirish.

Masalaning qo'yilishi: Na`matak mevalari tahlilini Davlat Farmakopeyasi talablari asosida bajarish.

Ishni bajarish uchun namuna Na`matak (shipovnik) mevalari *Fructus Rozae*

Son ko'rsatkichlari.

Askorbin kislotasi 0,2% dan kam; namligi 15% dan ko'p; umumiy kuli 3% dan ko'p; na`matakning qoraygan, turli o'zgarishlarga uchragan bo'laklari, shuningdek diametri 3 mm bo'lgan elakdan o'tadigan qismlari 3% dan ko'p; organik yot moddalar 0,5 dan ko'p; mineral yot moddalr 0,5% dan ko'p bo'lmasligi kerak.

Na`matak mevasi tarkibidagi askorbin kislotasi miqdorini aniqlash

Na`matakning tozalangan mevasidan tarozida 10 g (tozalanmagan mevadan 20 g) tortib olib, chinni havonchaga solinadi. Ustiga 5 g shisha bo'lakchalardan hamda 300 ml suv (ozginadan bo'lib-bo'lib qo'shiladi) solib, yaxshilab eziladi va 10 minutga qo'yib qo'yiladi. So'ng aralashtirib, filtrlanadi. 100 ml hajmli konussimon kolbaga 1 ml filtratdan solib, unga 1 ml xlorid kislotaning 2% li eritmasidan va 13 ml suv qo'shiladi hamda tez-tez chayqatib turib, 1 minut ichida o'chmaydigan pushtirang hosil bo'lgunga qadar, 2,6-dixlorfenolindofenolyat natriyning 0,001M eritmasi bilan titrlanadi. 1 ml 2,6-dixlorfenolindofenolyat natriy 0,000088 g askorbin kislotasiga to'g'ri keladi.

Askorbin kislotaning mutloq quritilgan mahsulotga nisbatan % miqdori (X) quyidagi formula orqali hisoblanadi:

$$X = \frac{V * 0,000088 * 300 * 100 * 100}{m * 1 * (100 - W)}$$

Bunda: V – titrlash uchun sarf bo'lgan 0,001M 2,6-dixlorfenolindofenolyat natriy eritmasining miqdori, ml;

m – tahlil uchun olingan mahsulotning miqdori, g;

W – mahsulotning foizda ifodalangan namligi.

Askorbin kislotasining bir necha (3-5) kristali (aniq tortma) 50 ml 2% sulfat kislotasi eritmasida eritiladi; 5 ml tayyorlangan eritma 2,6-dixlorfenolindofenolyat natriy eritmasi bilan mikrobyuretkadan pushti ranggacha titrlanadi.

Boshqa 5 ml askorbin kislotasining eritmasi kaliy yodidning bir necha kristali (2 mg atrofida) ishtirokida 0,001 mol/l kaliy yodat eritmasi bilan havo ranggacha titrlanadi (kraxmal indikator ishtirokida).

Mavzuni o'zlashtirishda "CHARXPALAK" treningidan foydalaniladi

AQLIY HUJUM UCHUN SAVOLLAR

1. Dorivor o'simlik xom ashyosi va fitopreparatlarning xozirgi kundagi axamiyati
2. Dorivor o'simlik xom ashyosi taxlili
3. Sanoatda ishlab chiqariladigan fitopreparatlar taxlilining o'ziga xos tomonlari
4. Dorivor o'simlik xom ashyosi va fitopreparatlar taxlilining xozirgi kundagi muammolari

Guruhlar uchun topshiriqlar.

I – guruh vazifasi

1. Dorivor o'simlik xom ashyosi va fitopreparatlarning xozirgi kundagi axamiyati
2. Sanoatda ishlab chiqariladigan fitopreparatlar taxlilining o'ziga xos tomonlari

II – guruh vazifasi

1. Dorivor o'simlik xom ashyosi taxlili

2. Dorivor o'simlik xom ashyosi va fitopreparatlar taxlilining hozirgi kundagi muammolari

III – guruh vazifasi

1. Tahlil natijalarini o'rtacha arifmetik qiymatini topish formulasini va mohiyatini misollarda tushuntiring?

2. Ayrim aniqlashdagi standart chetlanish formulasini yozing. Bu kattalik tahlildagi qanday xatoliklarni aniqlash imkoniyatini beradi? Misollar keltiring.

«CHARXPALAK» TRENINGI

№	Dorivor o'simlikxom-ashyosi va fitopreparatlar taxlil kursatkichlari	Turli xil alomatlar		
		Mazmuni	Aniqlash formulasi	Axamiyati
1	Zichlik			
2	Namlik			
3	Kuruk koldik			
4	Ekstraktiv moddalar			
5	Spirt miqdori			

Keys

Berilgan 100,0 g o'simlik xomashyosidan alkaloidlar yig'indisining efirli qismi 0,12 g, xloroformli qismi 0,30 g bo'lsa, xom ashyo namligining 8,3% ligini hisobga olgan holda, alkaloidlar yig'indisining foiz miqdorini toping.

Keysni bajarish bosqichlari va topshiriqlar:

Keysdagi muammoni keltirib chiqargan asosiy sabablar va hal etish yo'llarini jadval asosida izohlang (individual va kichik guruhda).

Muammo turi	Kelib chiqish sabablari	Hal etish yo'llari

Laboratoriya ishlarini o'tkazish qoidalari va xavfsizlik choralarini.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qo'llash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli va o'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. Shuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

Shisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140⁰S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar:

1. Gentamitsin sulfat solishtirma nur burish burchagi ko'rsatkichi bo'yicha farmakopeya maqolasi talabga javob berishini aniqlang, agar 1% li eritmasining nur burish burchagi kyuvetaning qalinligi 20 sm bo'lganida +2,12° teng (+107° dan +121)° gacha bo'lishi kerak.

2. 0,25% li ampitsillinning natriyli tuzini 0,02 mol/l gidroftalat kaliydagi eritmasini solishtirma nur burish ko'rsatkichini toping. Agar nur burish burchagi kyuvetaning qalinligi 20 sm da +1,38 teng bo'lsa. Olingan natijani farmakopeya maqolasi talabiga binoan baholang (+258° dan 287° gacha bo'lishi kerak)

3. Kamforani solishtirma nur burish burchagi bo'yicha chinligini aniqlang, agar 10 % tahlil qilinayotgan moddaning 95% etanoldagi eritmasi kyuveta qalinligi 20 sm da -7,8° teng bo'lsa. Pixta moyi tarkibidagi chapga buruvchi kamforaning solishtirma nur burish burchagining qiymati -39° dan -44° gacha, skipidar tarkibidagi ratsemtat xolidagi kamforaning esa -1,° dan +1,0° gacha.

Nazorat savollari

1. Qanday dori darmonlarga fitopreparatlar deyiladi?
2. Fitopreparatlarning qanday turlarini bilasiz?
3. Xlorid kislotalada erimaydigan kulni aniqlashni bayon eting?
4. O'simlik xomashyosi tarkibidagi kandy moddalar gravimetrik usul bilan aniqlanadi?

Misollar keltiring

5. Dorivor o'simlik xomashyosining maydalanganligi darajasini aniqlash usulini tushuntiring
6. Na'matak mevalari tarkibidagi askorbin kislotasini chinligi va miqdorini aniqlash reaksiya tenglamalarini yozing.
7. Dorivor o'simlik xomashyosi tarkibidagi oshlovchi moddalar miqdori qanday aniqlanadi?

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.

2. O‘zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 “Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari” Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo‘jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

20 - Laboratoriya mashg‘uloti: Tabiiy xom ashyodan tayyorlangan dori vositalari sifatini ta‘minlash. Dori vositalari sifatini ta‘minlash bosqichlari arslonquyruq nastoykasi tahlili misolida

Ishdan maqsad: Arslonquyruq nastoykasi tahlilini bajarish orqali dorivor o‘simlik xom ashyosi asosida olingan dori vositalari sifatini nazorat qilishning o‘ziga xos jihatlarini o‘zlashtirish texnologiyalardan foydalanishini rivojlantirish.

Masalaning qo‘yilishi: Arslonquyruq nastoykasi tahlilini Davlat Farmakopeyasi talablari asosida bajarish

Arslonkuyruk nastoykasi

Tinctura Leonure

Tasvirlanishi. Yashil – kungir rangli, achchik mazaga va o‘ziga xos xushbuy xidga ega bo‘lgan suyuqlik.

Chinligi. 1 ml nastoykaga 0,5 ml 2% li vanilinning spirtli eritmasi va 7 tomchi konsentrlangan sulfat kislotadan kushib suvli xammomda 30 sek davomida qizdiriladi; kizil rang xosil bo‘ladi (iridoidlar):

Probirkaga 1 ml streptotsidning sulfat kislotadagi 0,5% li eritmasidan, 2 ml 0,2% natriy nitrit eritmasidan kushib 2 min davomida chaykatiladi. Sungra 1,5 ml nastoykadan va 1 ml 10% li natriy gidroksidi eritmasidan qo‘shiladi; zargaldok rang xosil bo‘ladi (flavonoidlar).

Spirt miqdori. 64% dan kam bo‘lmasligi kerak.

Zichligi 0,858 dan 0,948 gacha bo‘lishi kerak (GF SSSR XI, вып. 1, 24 b., 1 usul).

Kuruk koldik. 1,4% dan kam bo‘lmasligi kerak.

Ogir metallar. 0,001% dan ko‘p bo‘lmasligi kerak.

Miqdoriy taxlil. Flavonoidlar miqdori SF usulda rutinga nisbatan aniqlanadi.

Flavonoidlar yig‘indisining rutinga nisbatan xisoblangandagi miqdori quyidagi formula yordamida xisoblanadi:

$$X = \frac{a \cdot V_2 \cdot D_1 \cdot 100}{V_0 \cdot D_0 \cdot V_1}$$

Bu erda: a – rutin - standart namunasining ogirligi, g;

V₀ – ISN eritmasining umumiy xajmi, ml;

V₁ – tindirmaning eritma tayyorlash uchun olingan xajmi, ml;

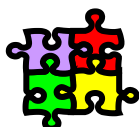
V₂ – ISN eritmasining alikvot xajmi, ml;

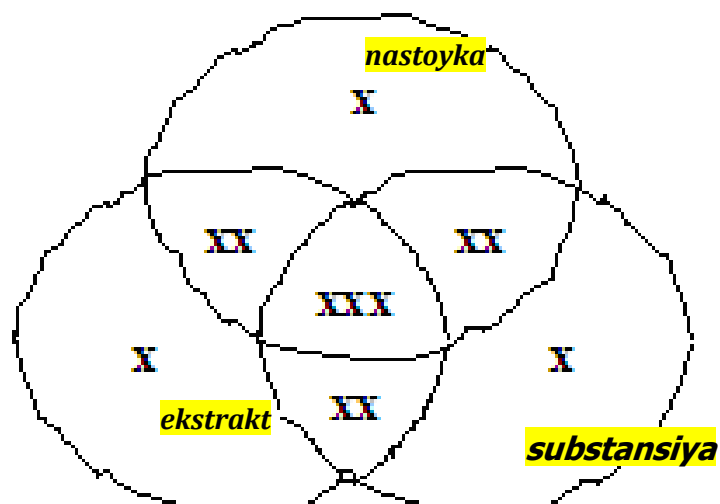
D₀ – ISN ishchi eritmasining optik zichligi;

D₁ – tekshiriluvchi eritmaning optik zichligi.

Flavonoidlar yig‘indisining miqdori 1% dan kam bo‘lmasligi kerak.

VENNA DIAGRAMMASI





- * **VENNA DIAGRAMMASI**– 2-3 jihatlarni hamda umumiy tomonlarini solishtirish yoki taqqoslash yoki qarama-qarshi qo'yish uchun qo'llaniladi.
- Tizimli fikrlash, solishtirish, taqqoslash, tahlil qilish ko'nikmalarini rivojlantiradi.
- Diagramma Venna tuzish qoidasi bilan tanishadilar. Alohida kichik guruhlarda diagramma Vennani tuzadilar va kesishmaydigan joylarni (x) to'ldiradilar.
- Juftliklarga birlashadilar, o'zlarining diagrammalarini taqqoslaydilar va to'ldiradilar
- Doiralarni kesishuvchi joyida, ikki (XX) yoki uch (XXX) doiralar uchun umumiy

Olingan bilimlarni tekshirish uchun savollar

1. Qanday dori darmonlarga fitopreparatlar deyiladi?
2. Fitopreparatlarning qanday turlarini bilasiz?
3. Xlorid kislotada erimaydigan kulni aniqlashni bayon eting?
4. O'simlik xomashyosi tarkibidagi kandy moddalar gravimetrik usul bilan aniqlanadi?

Misollar keltiring

5. Dorivor o'simlik xomashyosining maydalanganligi darajasini aniqlash usulini tushuntiring
6. Arslonquyruq nastoykasi tarkibidagi ta'sir qiluvchi moddaning chinligi va miqdorini aniqlash reaksiya tenglamalarini yozing.
7. Dorivor o'simlik xomashyosi tarkibidagi oshlovchi moddalar miqdori qanday aniqlanadi?

Laboratoriya ishlarini o'tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;

· kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qo'llash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli va o'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140^oS da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar:

1. Gentamitsin sulfat solishtirma nur burish burchagi ko'rsatkichi bo'yicha farmakopeya maqolasi talabga javob berishini aniqlang, agar 1% li eritmasining nur burish burchagi kyuvetaning qalinligi 20 sm bo'lganida +2,12° teng (+107° dan +121)° gacha bo'lishi kerak.

2. 0,25% li ampitsillinning natriyli tuzini 0,02 mol/l gidroftalat kaliydagi eritmasini solishtirma nur burish ko'rsatkichini toping. Agar nur burish burchagi kyuvetaning qalinligi 20 sm da +1,38 teng bo'lsa. Olingan natijani farmakopeya maqolasi talabiga binoan baholang (+258° dan 287° gacha bo'lishi kerak)

3. Kamforani solishtirma nur burish burchagi bo'yicha chinligini aniqlang, agar 10 % tahlil qilinayotgan moddaning 95% etanoldagi eritmasi kyuveta qalinligi 20 sm da -7,8° teng bo'lsa. Pixta moyi tarkibidagi chapga buruvchi kamforaning solishtirma nur burish burchagining qiymati -39° dan -44° gacha, skipidar tarkibidagi ratsemat xolidagi kamforaning esa -1,° dan +1,0° gacha.

Nazorat savollari

1. Qanday dori darmonlarga fitopreparatlar deyiladi?
 2. Fitopreparatlarning qanday turlarini bilasiz?
 3. Xlorid kislotada erimaydigan kulni aniqlashni bayon eting?
 4. O'simlik xomashyosi tarkibidagi kanday moddalar gravimetrik usul bilan aniqlanadi?
- Misollar keltiring
5. Dorivor o'simlik xomashyosining maydalanganligi darajasini aniqlash usulini tushuntiring

6. Arslonquyruq nastoykasi tarkibidagi ta'sir qiluvchi moddaning chinligi va miqdorini aniqlash reaksiya tenglamalarini yozing.

7. Dorivor o'simlik xomashyosi tarkibidagi oshlovchi moddalar miqdori qanday aniqlanadi?

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.

2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

21-Laboratoriya mashg'uloti: Steril dori turlarini ishlab chiqarishda sifatini ta'minlash. Tozalangan suv tahlili

Ishdan maqsad: Steril dori turlarini ishlab chiqarishda sifatini ta'minlash. Novokain, kalsiy glyukonat sifatiga quyilgan talablar. In'eksion dori turlarining nomi, preparatning nomi, tarkibi, sterilash va quyish sharoiti, chinligi, tinikligi, rangliligi, pH muxiti yoki kislotaliligi, ishqoriyligi, zichligi, qovushqoqligi, osmolyarligi, yot aralashmalar (o'xshash birikmalar), qadoqni to'ldirish xajmi, steriligi, miqdoriy tahlili, qadoqlash, «Tashilishi», «Saqlanishi», «Yaroqlilik muddati».

Masalaning qo'yilishi: Talabalarga steril dori turlarini ishlab chiqarishda sifatini ta'minlash usullarini o'rgatish.

In'eksion eritmalarining idishlardagi xajmi nominal xajmdan ko'p bo'lishi kerak. (1-jadval)

1-jadval

Idishlardagi in'eksion eritmalarining hajmi

Nominal xajm, ml	To'ldirish xajm, ml		To'ldirishni nazorat qilish uchun olingan idishlar soni, ta
	Quyushqoq bo'lmagan eritmalar	Quyushqoq (vyazkie) eritmalar	
1,0	1,10	1,15	20
2,0	2,15	2,25	20
5,0	5,30	5,50	20
10,0	10,50	10,70	10
20,0	20,60	20,90	10
50,0	51,0	51,50	5
50,0 dan ko'p	nominaldan 2% ga ko'p	nominaldan 3% ga ko'p	

Xajmi 50 ml gacha bo'lgan idishlarda to'ldirish kalibrlangan shprits yordamida, 50 ml va undan ko'p bo'lganda – kalibrlangan silindrlarda $20 \pm 2^{\circ}S$ haroratda aniqlanadi.

Eritmalar xajmi nominal xajmdan kam bo'lmashligi kerak. Parenteral dori vositalari umumiy yoki xususiy maqolalarda keltirilgan usullarda sterilizatsiya qilinadi (sterilizatsiya DF XI, 2 jild 187 b zaxarlilik 182 b va pirogenli (183 b)).

shuningdek, bunday dori vositalari mexanik aralashmalarga tekshiruvdan o'tishi kerak.

Quruq parenteral dori vositalarining o'rtacha og'irligi tekshiriladi. Bunda 20 ta ochilgan idishlar 0,001g aniqlikda alohida-alohida og'irliklari o'lchanadi, idish ichidagi dori moddasi suv yoki

maqolada keltirilgan erituvchi yordamida yuviladi, 100-105 °S haroratda 1 soat davomida quritiladi. Idishlar va boshqa vositalarining qopqog‘i bilan birgalikda yana og‘irligi o‘lchanadi. So‘ngra 20 ta idishning o‘rtacha og‘irligi va har bir idishdagi dori moddaning og‘irligi hisoblanadi.

Har bir idishdagi og‘irlik o‘rtacha og‘irlikdan jadvalda keltirilgan chetlanishlarga mos kelishi va bu chetlanishlar $\pm 15\%$ dan oshmasligi kerak.

2- jadval

Bitta idishdagi modda og‘irligining chetlanishi

Idishdagi modda miqdori, g	Yo‘l qo‘yilgan chetlanish, %
0,1 va undan kam	$\pm 10,0$
0,1 dan ko‘p va 0,3 dan kam	$\pm 7,5$
0,3 va undan ko‘p	$\pm 5,0$

Agar 2 ta idishdagi modda og‘irligidagi chetlanish jadvaldagiga mos kelmasayu, lekin $\pm 15\%$ dan oshmasa, unda tekshiruvlar yana 40 ta idishlarda olib boriladi. Bunda topilgan chetlanishlar jadvaldagidan bittasi ham katta bo‘lmasligi kerak.

20 ta idishdagi moddaning o‘rtacha og‘irlikdagi chetlanishi xususiy maqolada keltirilgan nominal miqdorga nisbatan $\pm 5\%$ gacha bo‘lishi kerak. 0,05 g va undan kam og‘irlikda dori moddasini saqlaydigan in‘eksiya uchun quruq steril dori vositalari va suspenziyalar dozalar bir xilligiga tekshiriladi.

Tekshirishlar 10 ta idishlarda alohida-alohida xususiy maqolada keltirilgan miqdoriy tahlil usullari yordamida olib boriladi. Idishlardagi dori modda miqdori nominaldan $\pm 15\%$ gacha chetlanishi mumkin. Agar har bir idishdan chetlanish $\pm 15\%$ oshib ketsayu, lekin $\pm 25\%$ gacha bo‘lsa, unda tekshiruvlar qo‘shimcha yana 20 ta idishlarda olib boriladi. Bunda har bir idishdagi modda miqdordagi chetlanish $\pm 15\%$ dan oshmasligi kerak.

Suspenziyalar uchun qatlamlar ajralishi vaqti tekshiriladi. Bunda agar xususiy maqolalarda boshqa yo‘riqlar ko‘rsatilmagan bo‘lsa, suspenziyalar chayqatib bo‘lgandan so‘ng qatlamlarning ajralish vaqti 5 minutdan kam bo‘lmasligi kerak. Suspenziyalar 0840 sonli igna shpritsga osongina o‘tish kerak.

Tozalangan suv-aqua purificata

Tashqi ko‘rinishi. Rangsiz, tiniq, xidsiz va ta‘msiz suyuqlik.

PH. 5.0 dan 7.0 gacha. 100 ml suvga 0,3 ml kaliy xloridni to‘yingan eritmasi solinadi.

Aralashtirib potensiometr usulda PH aniqlanadi. (DF 11 1tom 113 bet)

Nitrat va Nitritlar. 5 ml suvga 1 ml yangi tayyorlagan difenilamin qo‘shiladi. Havo rang hosil bo‘lmasligi kerak

Xloridlar. 10 ml suvga 0.5 ml Nitrat kislotasi 0,5 ml kumush Nitrat qo‘shib 5 minut tindiriladi. Eritma tiniq bo‘lishi kerak.

Sulfatlar. 10 ml suvga 0,5 ml suyiltirilgan xlorid kislotasi va 1 ml bariy xlorid qo‘shib aralashtiriladi. Eritma tiniq bo‘lishi kerak.

Kalsiy. 10 ml suvga 1ml dan ammoniy xlorid, ammiak eritmasi va ammoniy oksalat solib aralashtiriladi. 10 minut tindiriladi. eritma tiniq bo‘lishi kerak.

Og‘ir metallar. 10 ml suvga 1ml sirka kislotasi 2tomchi natriy sulfid qo‘shib 1 minut tindiriladi. Oq fonda qurollanmagan ko‘z bilan ko‘rganda eritma rangsiz bo‘lishi kerak.

Saqlanishi. Yangi tayyorlab ishlatiladi yoki suvni tarkibini ozgartirmaydigan, mikrobiologik va tashqi tasirdan himoya qiluvchi yopiq idishlarda 3 kungacha saqlash mumkin.

Keys

Berilgan tozalangan suv tahlili.

Keysni bajarish bosqichlari va topshiriqlar:

Keysdagi muammoni keltirib chiqargan asosiy sabablar va hal etish yo‘llarini jadval asosida izohlang (individual va kichik guruhda).

Muammo turi	Kelib chiqish sabablari	Hal etish yoʻllari

Laboratoriya ishlarini oʻtkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qoʻygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan soʻng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadogʻida yozilgan koʻrsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan soʻng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldigʻini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga toʻkish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib koʻrish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan soʻng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qoʻllash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega boʻlganlari juda koʻp va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda boʻlish shart, ximoya koʻzoynagi boʻlishi shart. Zaxarli va oʻyuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qoʻlqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qoʻyish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. Shuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yoʻq tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan soʻng qoldigʻi yoʻqotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

shisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140⁰S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini oʻtkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qoʻllaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar:

1. 5,0 ml mikstura tarkibidagi efedrin gidrokloridni titrlash uchun (Mr.201,7) Fayans usulida 2,25 ml (V_3) 0,02 mol/l kumush nitrat sarf bo'ldi ($K=0,98$)

2. Tahlil qilinayotgan levomitsetin namunasi farmakopeya maqolasi talabiga solishtirma nur yutish ko'rsatkichi bo'yicha javob berishini aniqlang (278 nm to'lqin uzunligida 290-305 nm), agarda 0,002% suvli eritmasining optik zichligi kyuvetaning qalinligining 10 mm da 0,605 teng bo'lsa.

Nazorat savollari

1. Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini ta'minlash
2. Ishlab chiqarish jarayonining kontaminatsiyasi
3. Steril mahsulotlarni ishlab chiqarish zonalari
4. Toza joylarning sinflanishi
5. Steril dori vositalarini ishlab chiqarishiga qo'yilgan talablar
6. Parenteral dori vositalari turlari
7. In'eksion dori shakllari spetsifikatsiyasi
8. In'eksiya uchun ishlatiladigan quruq dori shakllariga qo'yilgan talablar

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.

2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

22-laboratoriya mashg'uloti: Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini ta'minlash. Ko'z tomchilari dori preparatlarining sifatini ta'minlash

Ishdan maqsad: Dori moddasi (ko'z tomchilari)ning nomi, preparatning nomi, tarkibi, sterillash va quyish sharoiti, chinligi, tinikligi, rangliligi, pH muxiti yoki kislotaliligi, ishqoriyligi, zichligi, qovushqoqligi, osmolyarligi, yot aralashmalar (o'xshash birikmalar), qadoqni to'ldirish xajmi, sterilligi, miqdoriy tahlili, qadoqlash, «Tashilishi», «Saqlanishi», «Yaroqlilik muddati»

Masalaning qo'yilishi: Talabalarni dori vositalari sifatini ta'minlash bosqichlarini mukammal o'zlashtirishlariga erishishdan iborat.

Ishni bajarish uchun namuna "Insert" metodi

Mazkur metod talabalarda yangi axborotlar tizimini qabul qilish va bilimlarni o'zlashtirilishini engillashtirish maqsadida qo'llaniladi, shuningdek, bu metod talabalar uchun xotira mashqi vazifasini ham o'taydi.

➤ o'qituvchi mashg'ulotga qadar mavzuning asosiy tushunchalari mazmuni yoritilgan input-matnni tarqatma yoki taqdimot ko'rinishida tayyorlaydi;

➤ yangi mavzu mohiyatini yorituvchi matn ta'lim oluvchilarga tarqatiladi yoki taqdimot ko'rinishida namoyish etiladi;

➤ ta'lim oluvchilar individual tarzda matn bilan tanishib chiqib, o'z shaxsiy qarashlarini maxsus belgilar orqali ifodalaydilar. Matn bilan ishlashda talabalar yoki qatnashchilarga quyidagi maxsus belgilardan foydalanish tavsiya etiladi:

Belgilar	1-matn	2-matn	3-matn
“V” – tanish ma’lumot.			
“?” – mazkur ma’lumotni tushunmadim, izoh kerak.			
“+” bu ma’lumot men uchun yangilik.			
“– ” bu fikr yoki mazkur ma’lumotga qarshiman?			

Belgilangan vaqt yakunlangach, ta’lim oluvchilar uchun notanish va tushunarsiz bo’lgan ma’lumotlar o’qituvchi tomonidan tahlil qilinib, izohlanadi, ularning mohiyati to’liq yoritiladi. Savollarga javob beriladi va mashg’ulot yakunlanadi.

Ko’z tomchilari

Ko’z tomchilari bu ko’zga tomizishga mo’ljallangan dori shakli bo’lib, ko’z yoshiga izotonik bo’lishi kerak.

Ko’z tomchilari ishlab chiqarishda steril erituvchilar: tozalangan suv, izotonik bufer eritmalar, moylar va boshqalar ishlatiladi.

Stabilizator, konservant, prolantogor va boshqa yordamchi moddalar: NaCl. Na₂SO₄ . Na₂S₂O₃, H₃BO₃, askorbin kislotasi, selluloza xosilalari ishlatiladi. Ko’z tomchilari sterilikka, mexanik moddalar yo’qligiga tekshirildadi. Ishlatiladigan usullar xususiy maqolalarda keltirilgan bo’ladi.

*20%li Sulfatsil-natriy ko’z
tomchilari*

SOLUTIO SULFACILII NATRII 20 %

FM 42-0087196801

Tarkibi:

Sulfatsil natriy -200g

(FM 42-2714-90)

Natriy tiosulfat -1,0g

(FM 42-2871-98)

Xlorid kislotasi 1 M - pH 7,7 – 8,0 gacha

(DF XI, 2jild, 78b)

Tozalangan suv - 1 l gacha

(FM 42-2619-97)

Tavsiflanishi: Rangsiz yoki bir oz rangli tiniq suyuqlik.

Chinligi: Preparat birlamchi aromatik aminlarga xos sariq-zarg’aldoq rangli cho’kma hosil qiladi. (DF XI, 1jild, 159 b)

1 ml preparatga 1 ml mis sulfat eritmasidan qo’shilganda havo – yashil rang hosil qiladi, keyinchalik bu rang o’zgaradi.

Preparat natriyga xos B reaksiyasini beradi (DF XI, 1 jild, 159 b).

*Tiniqligi:*Preparat tiniq bo’lishi kerak (DF XI, 1 jild, 198b).

Rangliligi: Preparatning rangi №6b ranglilik etalonining rangidan oshmasligi kerak (DF XI, 1 jild, 194 b).

pH. 7,5 dan 8,7 gacha (potensiometrik, DF XI, 1 jild,, 113 b)

Nominal xajm. Tyubikdagi shakli uchun xajm 1,3 ml dan kam bo‘lmasligi kerak . Xajm 2,0 yoki 5,0 ml li shpritslarda o‘lchanadi (shprits o‘lchamlari 0,1ml bo‘lishi kerak).

Flakondagi shakli uchun 5ml ±5%.

Mexanik yot aralashmalar.

Preparat RDI 42-504-00 talablariga javob berishi kerak.

Sterilligi: preparat sterill bo‘lishi kerak. Sinovlar membranali filtrlash usulida olib boriladi. (DF XI, 2 jild, 187b).

Yot moddalar: 1 ml preparatga 4 ml suv qo‘shiladi. 0,01 ml hosil bo‘lgan eritmadan (400 mkg) olib Silikagel [60 F 254 yoki PTSX – PA – UF (7,5 X 15 sm)] plastikalarining start chizig‘igacha tomiziladi. YOniga 0,01ml (20mkg), 0,005 ml (10mkg), 0,0025 (5 mkg) 0,2% li guvox sulfatsil natriy va 0,01 ml (20mkg) 0,2% li streptotsidning guvox andoza moddasining eritmasidan tomiziladi. Plastinka havoda quritiladi, 10:5:5:2 nisbatdagi N – butanol -95% li etanol – suv – konsentrlangan ammiak eritmasidan tashkil topgan aralashma bilan to‘yintirilgan xromatografik kameraga joylashtiriladi va xromatografiyalanadi. Qo‘zg‘alanuvchan faza start chizig‘idan 10 sm gacha ko‘tarilganda, plastinka kamerada olinib, 100-105⁰ S haroratda 10 min davomida quritiladi, sovutiladi va 4-dimetilaminobenzaldegidning 2% li eritmasi bilan purkaladi. Bunda xromatogrammada hosil bo‘lgan dog‘ning kattaligi va rangi streptotsidning guvox andoza moddasi (SGAM) nikidan oshmasligi kerak (5% dan oshmasligi).

Miqdoriy tahlil.

1 ml preparat xajmi 25 ml bo‘lgan kolbaga solinadi, ustiga 10 ml suyultirilgan xlorid kislotasidan qo‘shib aralashma xajmi 80 mlgacha suv bilan etkaziladi. Kolba yopiladi va aralashtiriladi. Aralashma 0-10⁰ S gacha sovutiladi va astalik bilan 0,15 – 0,20 ml tropeolin 00 yoki neytral qizili indikator ishtirokida titrlanadi (“ nitritometriya” usuli). Bir vaqtning o‘zida nazorat tajribasi o‘tkaziladi.

1 ml 0,1m natriy nitrit eritmasi 0,02542 g C₈N₉N₂ NaO₃S • N₂O ga to‘g‘ri keladi. Uning miqdori 19,4 dan 20,6% gacha bo‘lishi kerak.

Saqlanishi: 15⁰S dan yuqori bo‘lmagan haroratida yorug‘lik tushmaydigan (tyubiklar uchun), 25⁰S dan yuqori bo‘lmagan, yorug‘lik tushmaydigan joylarda (flakondagi dori turi uchun) saqlanadi.

YAroqlilik muddati 2 yil.

Ishlatilishi: mikrobg qarshi vosita.

Keys

0,25%li rux-sulfat ko‘z tomchilari tahlil qilindi.

<i>moddaga izoh</i>	<i>tozaligini aniqlash usullari</i>	<i>miqdorini aniqlash usullari</i>	<i>usul aniqligi</i>

Guruhlar uchun topshiriqlar.

I – gurux vazifasi

1. Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini ta‘minlash

II – gurux vazifasi

2. Ishlab chiqarish jarayonining kontaminatsiyasi

III – gurux vazifasi

3. Steril mahsulotlarni ishlab chiqarish zonalari

Laboratoriya ishlarini o‘tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo‘ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qo'llash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli va o'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

Shisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar

1. .Digitoksini quruq moddaga nisbatan hisoblaganda, uning solishtirma nur burish ko'rsatkichini toping, agar 0,25 g digitoksinni 25 ml xloroformda eritib, kyuveta qalinligi 20 sm da o'lchanganda nur burish burchagi $+0,44^\circ$ teng. Tahlil qilinayotgan digitoksin namunasining quritishda og'irlik yo'qotishi 1,0 % ni tashkil qiladi.

2. 0,5% kortizon atsetatning atsetondagi eritmasining nur burish burchak intervalini toping, agar solishtirma nur burish burchagining farmakopeya maqolasi talabiga binoan $+178$ dan 194° gacha bo'lishi kerak. Kyuveta qalinligi – 20 sm.

Nazorat savollari

1. Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini ta'minlash
2. Ishlab chiqarish jarayonining kontaminatsiyasi
3. Steril mahsulotlarni ishlab chiqarish zonalari

4. Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini ta'minlash.
5. Ko'z tomchilari dori preparatlarining sifatini ta'minlash

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

23- laboratoriya mashg'uloti: Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini ta'minlash. In'yeksion eritmalar sifatini ta'minlash

Ishdan maqsad: Steril dori turlarini ishlab chiqarishda sifatini ta'minlash. Novokain, kalsiy glyukonat sifatiga quyilgan talablar. In'yeksion dori turlarining nomi, preparatning nomi, tarkibi, sterilizatsiya va quyish sharoiti, chinligi, tinikligi, rangliligi, pH muxiti yoki kislotaliligi, ishqoriyligi, zichligi, qovushqoqligi, osmolyarligi, yot aralashmalar (o'xshash birikmalar), qadoqni to'ldirish xajmi, sterilizatsiya, miqdoriy tahlili, qadoqlash, «Tashilishi», «Saqlanishi», «Yaroqlilik muddati».

Masalaning qo'yilishi: Talabalarga steril dori turlarini ishlab chiqarishda sifatini ta'minlash usullarini o'rgatish.

Xajmi 50 ml gacha bo'lgan idishlarda to'ldirilish kalibrlangan shprints yordamida, 50 ml va undan ko'p bo'lganda – kalibrlangan silindrlarda $20 \pm 2^{\circ}\text{S}$ haroratda aniqlanadi.

Eritmalar xajmi nominal xajmdan kam bo'lmash kerak. Parenteral dori vositalari umumiy yoki xususiy maqolalarda keltirilgan usullarda sterilizatsiya qilinadi (sterilizatsiya DF XI, 2 jild 187 b zaxarilik 182 b va pirogenli (183 b)).

shuningdek, bunday dori vositalari mexanik aralashmalarga tekshiruvdan o'tishi kerak.

Quruq parenteral dori vositalarining o'rtacha og'irligi tekshiriladi. Bunda 20 ta ochilgan idishlar 0,001g aniqlikda alohida-alohida og'irliklari o'lchanadi, idish ichidagi dori moddasi suv yoki maqolada keltirilgan erituvchi yordamida yuviladi, $100-105^{\circ}\text{S}$ haroratda 1 soat davomida quritiladi. Idishlar va boshqa vositalarining qopqog'i bilan birgalikda yana og'irligi o'lchanadi. So'ngra 20 ta idishning o'rtacha og'irligi va har bir idishdagi dori moddaning og'irligi hisoblanadi.

Har bir idishdagi og'irlik o'rtacha og'irlikdan jadvalda keltirilgan chetlanishlarga mos kelishi va bu chetlanishlar $\pm 15\%$ dan oshmasligi kerak.

2- jadval

Bitta idishdagi modda og'irligining chetlanishi

Idishdagi modda miqdori, g	Yo'l qo'yilgan chetlanish,%
0,1 va undan kam	$\pm 10,0$
0,1 dan ko'p va 0,3 dan kam	$\pm 7,5$
0,3 va undan ko'p	$\pm 5,0$

Agar 2 ta idishdagi modda og'irligidagi chetlanish jadvaldagiga mos kelmasayu, lekin $\pm 15\%$ dan oshmasa, unda tekshiruvlar yana 40 ta idishlarda olib boriladi. Bunda topilgan chetlanishlar jadvaldagidan bittasi ham katta bo'lmash kerak.

20 ta idishdagi moddaning o'rtacha og'irlikdagi chetlanishi xususiy maqolada keltirilgan nominal miqdorga nisbatan $\pm 5\%$ gacha bo'lishi kerak. 0,05 g va undan kam og'irlikda dori

moddasini saqlaydigan in'eksiya uchun quruq steril dori vositalari va suspenziyalar dozalar bir xilligiga tekshiriladi.

Tekshirishlar 10 ta idishlarda alohida-alohida xususiy maqolada keltirilgan miqdoriy tahlil usullari yordamida olib boriladi. Idishlardagi dori modda miqdori nominaldan $\pm 15\%$ gacha chetlanishi mumkin. Agar har bir idishdan chetlanish $\pm 15\%$ oshib ketsayu, lekin $\pm 25\%$ gacha bo'lsa, unda tekshiruvlar qo'shimcha yana 20 ta idishlarda olib boriladi. Bunda har bir idishdagi modda miqdordagi chetlanish $\pm 15\%$ dan oshmasligi kerak.

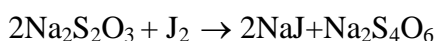
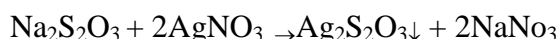
Suspenziyalar uchun qatlamlar ajralishi vaqti tekshiriladi. Bunda agar xususiy maqolalarda boshqa yo'riqlar ko'rsatilmagan bo'lsa, suspenziyalar chayqatib bo'lgandan so'ng qatlamlarning ajralish vaqti 5 minutdan kam bo'lmasligi kerak. Suspenziyalar 0840 sonli igna shpritsga osongina o'tish kerak.

**Natriy tiosulfatning 30% li in'eksiya uchun
eritmasi
Solutio Natrii thiosulfatis 30% pro injectionibus**

Tarkibi:

Natriy tiosulfat - 300 g
(FS 42 – 2871 - 98)
Natriy gidrokarbonat - 20 g
(GF X, st. 430; GOST 4201-79; x2)
In'eksiya uchun suv - 1 l gacha
(FS 42 – 2620 - 97)
Tavsiflanishi. Tiniq rangsiz suyuqlik.

Chinligi.



Preparat natriyga xos B reaksiyasini beradi (DF XI, 1 jild 159 b)

Tiniqligi.

Rangliligi.

pH. 7,8 dan 8,4 gacha bo'lishi kerak

Ishqoriyligi.

Nominal xajmi

Mexanik aralashmalar.

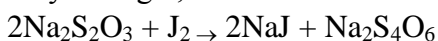
Yot moddalar.

Sterilligi.

Pirogenligi.

Miqdoriy tahlil. 10 ml preparat xajmi 250ml bo'lgan o'lchov kolbasiga solinadi, xajmi Yangi qaynatib sovutilgan suv bilan belgisigacha etkaziladi.

Hosil bo'lgan eritmadan 25ml olib yodning 0,1M eritmasi bilan titrlanadi (indikator kraxmal).



1ml 0,1 M yod eritmasi 0,02482g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ga to'g'ri keladi. 1 ml da 0,291 - 0,309 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bo'lishi kerak.

Saqlanish: 5 yil xona haroratida yorug'lik tushmaydigan joyda.

Dezinfeksiya uchun vosita.

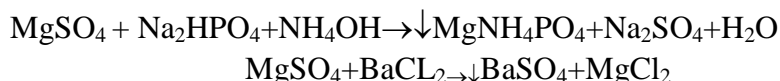
**Magniy sulfatning 20% yoki 25% li in'eksiya uchun eritmasi.
Solutio Magnesii Sulfatis 20% aut 25% pro injectionibus**

Tarkibi:

Magniy sulfat. – 200 g yoki 250g
(DFX, 383 yoki GOST 4523-77, “x.ch” «ch.g.a»)
In'eksiya uchun suv – 1 l gacha
(FS 42 – 2620 -89)

Tasvirlanishi. Tiniq ransiz suqlik.

Chinligi.



Tiniqligi

Rangliligi.

pH 6,2 dan 8

Nominal xajmi.

Mexanik yot moddalar

Pirogenligi.

Saqlanishi. Xona haroratida

Yaroqlilik muddati 3 yilgacha.

Ishlatilishi. Tinchlantiruvchi, spazmolitik, yumshatuvchi vosita.

Keys

Berilgan magniy sulfat 10%, 20 % eritmaları. Eritmasini foiz miqdorini toping.

Keysni bajarish bosqichlari va topshiriqlar:

Keysdagi muammoni keltirib chiqargan asosiy sabablar va hal etish yo'llarini jadval asosida izohlang (individual va kichik guruhda).

Muammo turi	Kelib chiqish sabablari	Hal etish yo'llari

Laboratoriya ishlarini o'tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ngan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallashtirish va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qo'llash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli va o'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. Shuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

shisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140⁰S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektropitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar:

1. 5,0 ml mikstura tarkibidagi efedrin gidroxloridni titrlash uchun (Mr.201,7) Fayans usulida 2,25 ml (V₃) 0,02 mol/l kumush nitrat sarf bo'ldi (K=0,98)
2. Tahlil qilinayotgan levomitsetin namunasi farmakopeya maqolasi talabiga solishtirma nur yutish ko'rsatkichi bo'yicha javob berishini aniqlang (278 nm to'lqin uzunligida 290-305 nm), agarda 0,002% suvli eritmasining optik zichligi kyuvetaning qalinligining 10 mm da 0,605 teng bo'lsa.

Nazorat savollari

1. Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini ta'minlash
2. Ishlab chiqarish jarayonining kontaminatsiyasi
3. Steril mahsulotlarni ishlab chiqarish zonalari
4. Toza joylarning sinflanishi
5. Steril dori vositalarini ishlab chiqarishiga qo'yilgan talablar
6. Parenteral dori vositalari turlari
7. In'eksion dori shakllari spetsifikatsiyasi
8. In'eksiya uchun ishlatiladigan quruq dori shakllariga qo'yilgan talablar

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 “Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari” Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo’jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

24- laboratoriya mashg’uloti: Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang’ich materiallari va qadoqlov vositalari

Ishdan maqsad: O‘zbekiston Respublikasida dori vositalarini ro‘yxatdan o‘tkazish tartibi (MH loyixasi, aniqlashtirish xati, tahlil usulining metrologik xususiyatlari, dori vositasining olinishi haqida qisqacha ma’lumot, patent formulyasi, klinik sinovlar natijalari va xakozo. Dori vositalarini ro‘yxatdan o‘tkazish va ularni sotish uchun litsenziyani olish CTD formati.

Masalaning qo‘yilishi: Talabalarni dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlangich materiallari va qadoqlov vositalari sifatini taminlashdaniborat.

Paratsetamol tabletkalari

Tablettae paracetamoli 0.2 aut 0.5

FM 42-3659-98

GFX, st 506 o‘rniga

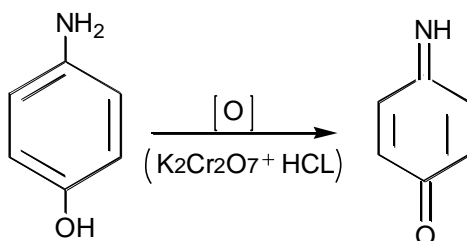
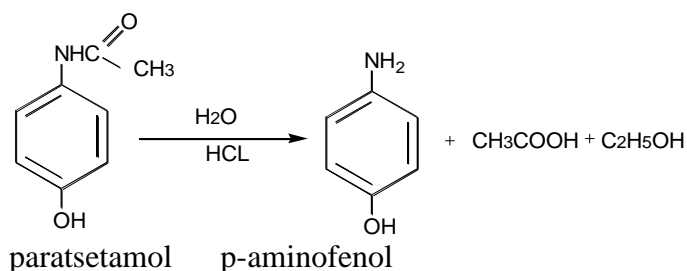
Bitta tabletka tarkibi:

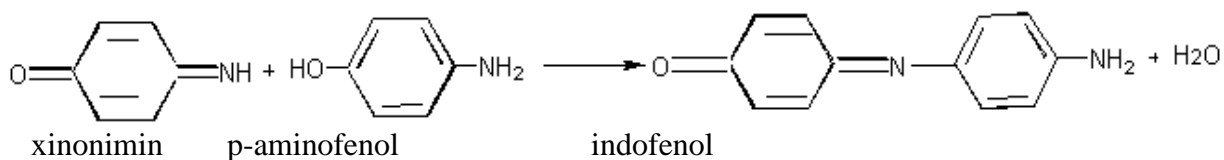
Paratsetamol (FS 42-3292-96)	- 0,20000 g	- 0,50000g
Kartoshka kraxmali (Gost 7699-78)	- 0,01018g	- 0,02545g
Stearin kislotasi (GOST 9419-78)	- 0,00174g	- 0,00435g
Kraxmal patokasi (GOST 5194 -91)	- 0,00700g	- 0,01750g
Jelatin (GOST 11293-89, oziq - ovqat)	- 0,00108g	- 0,00270g

Tasvirlanishi. Oq yoki biroz pushti rangdagi faska va riskli tekis silindrsimon tabletkalar. Ular tashqi ko‘rinishi bo‘yicha DF XI,1 va 2jildida 154 betdagi talablarga javob berishi kerak.

Tabletkalarning o‘rtacha og‘irligi. Tabletkalarning o‘rtacha og‘irligi 0,22 g yoki 0,55g. 0,2 g og‘irlikdagi tabletkalar uchun ruhsat etilgan chetlanishlar $\pm 7,5\%$, 0,5 g tabletkalar uchun $\pm 5,0\%$ Aniqlash uslubi DF XI ning 2 jild, 154 b keltirilgan.

Chinligi. Paratsetamol chinligini indofenol hosil qilish reaksiyasi bo‘yicha aniqlash Davlat farmakopeyasida asosiy reaksiya sifatida keltirilgan





Mikrobiologik tozaligi.

Miqdoriy tahlil 0,045 g (aniq tortma) atrofidagi maydalangan tabletkalar xajmi 100 ml boʻlgan oʻlchov kolbasida 60 ml suvda eritiladi, 10 minut aralashtiriladi, belgisigacha suv bilan etkaziladi va aralashtiriladi.

Eritma oʻrtacha zichlikdagi filtr qogʻoz orqali filtrlanadi. Birinchi 20 ml filtrat tashlab yuboriladi, keyingi 1 ml 50 mlgacha suv bilan oʻlchov kolbasida suyultiriladi va aralashtiriladi. hosil boʻlgan eritmaning optik zichligi 243 nm tulqin uzunligida qatlam qalinligi 10 mm boʻlgan kyuvetalarda oʻlchanadi.

Bir vaqtning oʻzida “eruvchanlik” boʻlimida keltirilgan uslubda tayyorlangan paratsetamolning ishchi andoza naʼmunasi eritmasining optik zichligi oʻlchanadi. Taqqoslovchi eritma - suv.

Bitta tabletkadagi paratsetamolning grammdagi miqdori quyidagi formula yordamida hisoblanadi:

$$X = \frac{D_1 \cdot A_o \cdot V}{D_o \cdot A_1},$$

- bu erda D_1 - tekshiriluvchi eritmaning optik zichligi;
 D_o - paratsetamolning IAH eritmasining optik zichligi
 A_1 - preparatning ogʻirligi, g;
 A_o - paratsetamol IAN ning ogʻirligi, g ;
 V -tabletkalarning oʻrtacha ogʻirligi, g.

$C_6H_9NO_2$ (paratsetamolning) miqdori bitta tabletkaning oʻrtacha ogʻirligiga nisbatan 0,190 dan 0,210 gacha yoki 0,475 dan to 0,525 gacha boʻlishi kerak.

Saqlanishi. B roʻyxati. YOrugʻlik tushmaydigan joyda.

Yaroqlilik muddati 3 yil.

Ishlatilishi. Istma tushiruvchi, ogʻriq qoldiruvchi vosita.

Keys

Parasetamol tabletkalari vaqtincha farmakopeya maqolalari asosida sifatini nazorat qiling. Moddaning tozaligini aniqlash usullarini kursating. Modda miqdorini aniqlang.

<i>moddaga izoh</i>	<i>tozaligini aniqlash usullari</i>	<i>miqdorini aniqlash usullari</i>	<i>usul aniqligi</i>

Guruhlar uchun topshiriqlar.

I – gurux vazifasi

2. Tabletka sifatiga qoʻyilgan talablar.

3. II – gurux vazifasi

1.Kapsula sifatiga qoʻyilgan talablar.

Laboratoriya ishlarini o'tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qoʻygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan soʻng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadogʻida yozilgan koʻrsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan soʻng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldigʻini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga toʻkish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib koʻrish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan soʻng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qoʻllash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega boʻlganlari juda koʻp va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda boʻlish shart, ximoya koʻzoynagi boʻlishi shart. Zaxarli va oʻyuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qoʻlqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qoʻyish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yoʻq tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er z. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar

1. . 95% li etanoldagi levomitsetinning 5% li eritmasining nur burish burchagining oraligʻini toping, agar solishtirma nur burish burchagining farmakopeya maqolasi talabiga binoan +15° dan +20° gacha.

2. Kamfaraning solishtirma nur burish burchagini toping, agar 50 ml 95% li etanoldagi eritmasi kyuveta qalinligi 10 sm bo'lganida nur burish burchagi +13,2° teng.

Nazorat savollari

1. Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang'ich materiallar
2. Dori vositalarini ishlab chiqarishda qadoqlov materiallari
3. Namuna olish va tahlil qilish tartibi
4. Kirish nazoratini o'tkazish tartibi
5. Spetsifikatsiyalar

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.

2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.

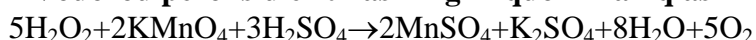
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

25-Laboratoriya mashg'uloti: Dori vositalarini sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan tahlil usullari

Ishdan maqsad: Kimyoviy va fizikaviy tahlil usullarini baholash (chiziqiligi, sezgirligi, qaytaruvchanligi, xatoligi). Vodorod peroksid eritmasining tahlil usulini baxolash.

Masalaning qo'yilishi: Talabalarga dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan tahlil usullariga qo'yiladigan talablarini o'rgatish.

Vodorod peroksid eritmasining miqdorini aniqlash



Aniqlash tartibi:

100 ml hajmli o'lchov kolbasiga 10 ml 3% li vodorod peroksid eritmasidan solib, suv bilan belgisigacha suyultiriladi. Eritmadan 10 ml iga 5 ml suyultirilgan sulfat kislota qo'shib, 0,1 mol/l kaliy permanganat bilan och-qizil rang hosil bo'lguniga qadar titrlanadi.

$E = M \cdot m/2$, 1 ml 0,1 mol kaliy permanganat 0,001701 g vodorod peroksidga mos kelib, uning eritmadagi miqdori 2,7-3,3% bo'lishi kerak. hisoblash formulasi:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{V_1 \cdot 10}$$

V - 0,1 mol/l kaliy permanganatning hajmi

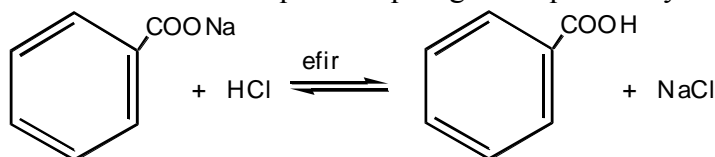
V_1 - tahlil uchun olingan vodorod peroksidning ml miqdori

K - titrantning tuzatish koeffitsiyenti

T - vodorod peroksidning 0,1 mol/l kaliy permanganat bo'yicha titri, g/ml larda

Natriy benzoatning miqdorini aniqlash

Natriy benzoatning miqdorini neytrallash usulida aniqlanganda, benzoy kislotasi ajralib chiqadi. Benzoy kislotasi indikatorga ta'sir etmasligi uchun efir qo'shiladi. Natijada ajralib chiqqan benzoy kislotasi efir qatlamiga o'tadi va ekvivalent nuqtani aniqlashga halaqit bermaydi.



Aniqlash tartibi:

1,5 g atrofida (aniq tortma) natriy benzoat og‘zi mahkam berkitiladigan 250 ml hajmli kolbaga solinib, 20 ml suv qo‘shib eritiladi. So‘ngra 45 ml dietil efiri, 3-4 tomchi indikatorlar aralashmasidan (1 ml metil zarg‘aldog‘i va 1 ml metilen ko‘ki) qo‘shib, suvli qatlam ko‘k-binafsha rangga o‘tguniga qadar 0,5 mol/l xlorid kislotasi bilan titrlanadi. E=M.m. 1 ml 0,5 mol/l xlorid kislotasi 0,07205 g natriy benzoatga to‘g‘ri keladi. Natriy benzoatning miqdori quruq moddaga hisoblanganda 99,0% dan kam bo‘lmasligi kerak.

Keys

Berilgan Foli kislotasining 1 mg li tabletkasidagi miqdori tahlil qilindi. Tahlil usuli talabga javob beradimi?

Keysni bajarish bosqichlari va topshiriqlar:

Keysdagi muammoni keltirib chiqargan asosiy sabablar va hal etish yo‘llarini jadval asosida izohlang (individual va kichik guruhda).

Muammo turi	Kelib chiqish sabablari	Hal etish yo‘llari

Laboratoriya ishlarini o‘tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo‘ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so‘ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog‘ida yozilgan ko‘rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so‘ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig‘ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to‘kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko‘rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so‘ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qo‘llash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo‘lganlari juda ko‘p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo‘lish shart, ximoya ko‘zoynagi bo‘lishi shart. Zaxarli va o‘yuvchi ishqor, kislotasi moddalari bilan ishlaganda ximoya qo‘lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo‘yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo‘q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140⁰S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar:

1. Tabletkadagi izoniazid miqdorini muz holdagi sirka kislota va sirka angidridi ishtrokida suvsiz muhitda kislota-asos tirlash usulida (Mr. 137.14) miqdoriy tahlil reaksiya tenglamasini keltiring va tahlil uslubini baholang.

2. 1,00232 g maydalangan tabletkukunini titrlashga 13,6 ml 0,1 mol/l xlorid kislota eritmasi (K=1,01), nazorat tajribasida esa 0,15 ml sarflangan bo'lsa, 0,1 g li izoniazid tabletkasini asosiy ta'sir etuvchi moddasi (tabletkuk o'rtacha massasiga ko'ra 0,095-0,105g bo'lishi kerak) bo'yicha sifatini baxolang. 20 ta tabletkaning massasi 10,2252 g.

Nazorat savollari

1. Dori vositalarining tahlilida qo'llaniladigan farmakopeyaviy usullar
2. Dori vositalarining tahlilida qo'llaniladigan nofarmakopeyaviy usullar
3. Analitik usullarning ishlash qobiliyatini tekshirish
4. Analitik usullar attestatsiyasi (validatsiyasi)
5. Tahlil usullarining attestatsiyadan o'tkazish tavsiflari
6. Balk formadagi kimyoviy substansiyalar uchun foydalaniladigan analitik usullarni attestatsiyadan o'tkazish mezonlari

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.

2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.

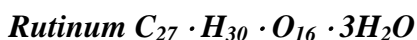
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

26-27-laboratoriya mashg'uloti: Qattiq dori turlarini ishlab chiqarish jarayonida sifatni ta'minlash

Ishdan maqsad: Qattiq dori turlarini ishlab chiqarish jarayonida sifatni ta'minlash. Paratsetamol, askorutin tabletkalariga quyilgan talablar. Tabletkaning nomi, «Tasvirlanishi», «CHinligini aniqlash», «Eruvchanligi», «YOt xususiy aralashmalarini aniqlash», «Organik erituvchilar qoldigi» va «Miqdorini aniqlash», «Qadoqlash», «Yorliqlash», «Tashilishi», «Saqlanishi», «Yaroqlilik muddati».

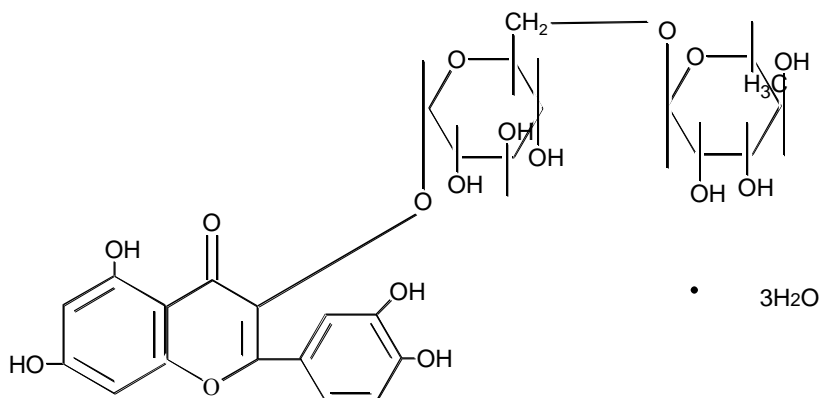
Masalaning qo'yilishi: Talabalarga qattiq dori turlarini ishlab chiqarish jarayonida sifatni ta'minlash usullarini o'rgatish.

Rutin



3 – kvartsetinning rutinozidi

3 – Ramnoglikozil 3, 5, 7, 3, 4¹ – pentaoksiflavon.



Mo. 664,6.

Tashqi ko'rinishi. Sarik – yashil mayda kristall kukun, xidsiz va mazasiz.

Eruvchanligi. Suvda umuman erimaydi, spirtida kam eriydi.

Chinligi. 0,5 g preparatni 50 ml 0,5% xlorid kislotasida kaynatiladi, sovutib, filtrlandi. 10 ml filtratga 0,3 ml ishkor eritmasi va 3 ml Feling eritmasi qo'shiladi. Kaynatilganda eritmada kizil cho'kma xosil bo'lishi kerak.

5 mg preparat 5 ml 1 n NaOH eritmasida eritilganda sarik zargaldok rang xosil bo'lishi kerak.

Spirtida erimaydigan yot moddalar, xlorofill va efirda erimaydigan pigmentlar, alkaloidlar aniqlanadi

Rutin miqdori SF usulda aniqlash. Rutinning % (X) miqdori quyidagi formula bo'yicha xisoblanadi:

$$X = \frac{D \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{A \cdot E_{1sm}^{1\%} \cdot 4}$$

Bu erda: D – rutin suvli eritmasining optik zichligi;

100 – rutin eritmasining umumiy xajmi, ml;

25 – suyultirish xajmi, ml;

$E_{sm}^{1\%}$ – rutin – standartining solishtirma yutish ko'rsatkichi;

V-alikvot xajm, ml;

A – aniq tortma, g.

Keys

Askorutin tabletkasining miqdoriy tahlil qilinib, ta'sir qiluvchi moddasi 0.5 g deb topildi. Tabletkaning sifatiga baho bering.

Keysni bajarish bosqichlari va topshiriqlar:

Keysdagi muammoni keltirib chiqargan asosiy sabablar va hal etish yo'llarini jadval asosida izohlang (individual va kichik guruhda).

Muammo turi	Kelib chiqish sabablari	Hal etish yo'llari

Laboratoriya ishlarini o'tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qo'llash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli va o'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. Shuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

shisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140⁰S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar:

1. Qon o'rnini bosuvchi "Poliglyukin" eritmasi tarkibidagi dekstrain miqdorini aniqlang (X%). farmakopeya maqolasi talabiga binoan 5,5%-6,5% gacha bo'lishi shart, agarda tahlil qilinayotgan eritmaning nur burish burchagi kyuveta qalinligi 30 sm bo'lganda +34,38° teng bo'ladi. Solishtirma nur burish ko'rsatkichi +199,3° teng.

2. Qon o'rnini bosadigan polifunksional "Polifer" preparati tarkibidagi dekstran miqdori bo'yicha farmakopeya maqolasi talabiga javob berish-bermasligini aniqlang (5,5%-6,6 gacha bo'lishi kerak), agar 5,0 ml preparatni 100 ml hajmli o'lchov kolbasiga o'tkazib, suv bilan

belgisigacha yetkazilib kyuvetaning qalinligi 2 sm da eritmaning nur burish burchagi $+2,14^\circ$ teng bo'lsa. Dekstranning suvdagi solishtirma nur burish burchagi $+199,3^\circ$ teng.

3. Infuzion "Reopoliglyukin" eritmasining sifatini dekstan miqdori bo'yicha baholang (farmakopeya maqolasi talabiga binoan 9,5-10,5% bo'lishi kerak), agarda nur burish burchagi kyuvetaning qalinligi 30 sm da $+58,72^\circ$ teng bo'lsa.

Nazorat savollari

1. Sanoatda ishlab chiqariladigan dori vositalari sifatining Davlat nazorati
2. Sanoatda ishlab chiqariladigan dori turlari
3. Sanoatda ishlab chiqariladigan dori shakllari tahlilining uziga xos tomonlari
4. Tabletkalarning tahlili.

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

28-Laboratoriya mashg'uloti: Dori vositalari tahlilida kislorod oqimida kuydirish usullarining qo'llanilishi

Ishdan maqsad: minerallash usullari, organik birikmalar guruxiga kirgan dori moddalar tarkibidagi galogenlar, azot, oltingugurt, fosforni aniqlash borasidagi bilimlarni kengaytirish va chuqurlashtirish.

Masalaning qo'yilishi: Minerallash usullari yordamida dori vositalarining sifatini baholay olish.

Laboratoriya mashg'ulot mavzusini yoritishda "Aqliy hujum" va "Keys" pedagogik texnologiya usullaridan foydalaniladi

AQLIY HUJUM SAVOLLARI

- 1 Organiq dori moddalarni minerallash usullari.
2. Kislorod atmosferasida quyidirish usuli.
3. Azotni K'el'dal usulida aniqlash usuli.
4. Azotni Dyuma usulida aniqlash usuli.
5. Organik birikmalar tarkibidagi galogaenlar, azot, oltingugurt, fosforni aniqlash

Guruh bilan ishlash qoidalari

Guruhning har bir a'zosi:

- o'z sheriklarining fikrlarini xurmat qilishlari lozim;
- berilgan topshiriqlar bo'yicha faol, hamkorlikda va mas'uliyat bilan ishlashlari lozim;
- o'zlariga yordam kerak bo'lganda so'rashlari mumkin;
- yordam so'raganlarga ko'mak berishlari lozim;

- guruhni baholash jarayonida ishtirok etishlari lozim;
- “Biz bir kemadamiz, birga cho’kamiz yoki birga qutilamiz” qoidasini yaxshi bilishlari lozim.

Guruhlar uchun topshiriqlar.

I – guruh vazifasi

- 1.Organiq dori moddalarni minerallashtirish usullari.
- 2.Kislorod atmosferasida kuydirish usuli.

II – guruh vazifasi

- 1.Azotni K’eldal usulida aniqlash usuli.
- 2.Organik birikmalar guruxiga kirgan dori moddalar tarkibidagi azot, oltingugurt, fosfor aniqlash.

III – guruh vazifasi

1. Azotni Dyuma usulida aniqlash usuli.
- 2.Organik birikmalar guruxiga kirgan dori moddalar tarkibidagi galogenlarni aniqlash

«CHARXPALAK» TRENINGI

№	Element nomi	Yutuvchi suyuqlik				
		suv	Vodorod peroksidi zritmasi	Ishqor eritmasi	suyul. CH ₃ COOH,	tuyingan Na ₂ CO ₃ (NH ₄) ₂ MoO ₄ ritmasi va H ₂ SO ₄
1	Xlor,brom					
2	Azot					
3	Oltingugurt					
4	Yod					
5	Fosfor					

Keys

Aniqlanuvchi modda rangsiz, ignasimon kristall kukun bo‘lib, uning bir necha zarrachasiga 1 tomchi p-dimetilaminobenzaldegidning metanoldagi eritmasi va 1 ml fosfat kislotasi tomizilganda sariq rang hosil bo‘lib, bu rang yashilga o‘tdi. Suyuqlanish harorati 76-77°S, hamda ishqor eritmalarida oson erishini e’tiborga olib, prekursorning tuzilish formulasini va nomini ayting.

Keysni bajarish bosqichlari va topshiriqlar:

Keysdagi muammoni keltirib chiqargan asosiy sabablar va hal etish yo‘llarini jadval asosida izohlang (individual va kichik guruhda).

Muammo turi	Kelib chiqish sabablari	Hal etish yo‘llari

Laboratoriya ishlarini o'tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qo'llash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli va o'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

Shisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140⁰S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Tadqiqot ob'ekti: Sulfapiridazin, yodofom, bromizoval substantsiyalari tahlili

Jarayonning asosiy bosqichlari:

1. Ishni bajarish usullari bilan tanishuv;
2. Farmakopeyalarni ko'rsatkichlarini o'rganish;
3. Tekshiruvlar natijasida olingan natijalarni taxlil
4. O'quv-tadqiqot ishlari asosida xulosalar chiqarish va bayonnomalarni rasmiylashtirish.

Tadqiqotning olib borilishi:

1. Sulfapiridazin, yodofom, bromizoval substantsiyalari farmakopeya maqolasi taxlil qilinadi.

2. Sulfapiridazin, yodoform, bromizoval substansiyalari maqolasi ko'rsatkichlari bo'yicha tahlil qilinadi.

3. Chinligi aniqlanadi.

4. Miqdori aniqlanadi.

5. Muhokama qilish va xulosalar berish.

Kerakli asbob-uskunalar va yordamchi materiallar:

1. Kerakli preparatlarning namunalari.

2. Elektron tarozi yoki qo'l tarozisi va toshlar.

3. Pergament qog'ozi.

4. Byuretkalar.

5. 1, 2 va 5 mm li pipetkalar.

6. 50, 100 ml li tagi yassi kolba.

7. Reaktivlar.

8. Tozalangan suv, paxta va doka.

9. Indikatorlar.

Ishni bajarish uchun namuna

Tarkibida organik birikkan azot saqlovchi dori moddasini K`eldal usulida tahlilini olib borish, sifat ko'rsatkichlarini baholash.

Talabalarga minerallash usullarining hammasi video roliklar va slaydlar yordamida tushuntiriladi, tarqatma materiallar berilib daftarlariga yozma tarzda qayd qilinadi.

Bu darsda oraliq nazorat olinadi.

Pedagogik texnologiyalardan aqliy hujum va charxpalak o'yinlari bilan dars mustahkamlanadi.

Masala va mashqlar:

1. Metionin miqdorini azotga nisbatan tahlil qilinganida 6,85 ml 0,1M xlorid kislotasi sarf bo'ldi. Tahlil uchun olingan moddaning ekvivalentini, titrini, gramm miqdorini aniqlang. $M.m=149,21$, $K=0,9905$.

2. Oksafenamidni miqdorini K`eldal usulida aniqlanganida 12,8 ml 0,1M xlorid kislotasi sarf bo'ldi. Oksafenamidni tahlil uchun olingan gramm miqdorini va titrini hisoblab topib, foiz miqdorini aniqlang. $M.m=229,24$, $K=1,0090$.

3. 0,2508 g nikotin kislotasining dietilamidi miqdorini azotga nisbatan aniqlangan. Sarf bo'lgan 0,1M xlorid kislotas hajmini hisoblang. $M.m=178,24$, $K=0,9890$.

4. Nikotin kislota dietilamidining substansiyadagi miqdori K`eldal usuli bilan aniqlandi. $M.m=178,24$. $a_1=0,2960$ g, $a_2=0,2965$ g, $a_3=0,2980$ g, $a_4=0,2998$ g, $a_5=0,3015$ g. $M=0,1$ mol/l. Dori moddasining substansiyadagi miqdorini va o'rtacha nisbiy xatolikni hisoblang.

Nazorat savollari

1. Element saqlagan organik dori moddalar tahlilida minerallash usuli nimaga asoslangan?
2. Qaysi elementlarni kislorod oqimida kuydirish usuli bo'yicha aniqlash mumkin?
3. Kislorod atmosferasida kuydirish usuli bo'yicha bromni miqdorini aniqlash usulini yozing.

4. Kislorod atmosferasida kuydirish usuli bo'yicha oltingugurt saqlagan dori moddasining miqdorini aniqlash usulini yozing.

5. Keldal usuli mohiyati va kimyoviy jarayon reaksiya tenglamalarini yozing.

6. Glyutamin kislotani Keldal usuli bo'yicha miqdoriy tahlilini va kimyoviy jarayon reaksiya tenglamalarini yozing.

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.

2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

29-Laboratoriya mashg'uloti: Murakkab tarkibli dori vositalar tahlili. Ringerlok in'yeksion eritmasi

Ishdan maqsad: minerallashtirish usullari, organik birikmalar guruxiga kirgan dori moddalar tarkibidagi galogenlar, azot, oltingugurt, fosfor aniqlash borasidagi bilimlarni kengaytirish va chuqurlashtirish.

Masalaning qo'yilishi: Murakkab tarkibli dori vositalar tahlili. Ringerlok in'yeksion eritmasini tahlil qilish.

Laboratoriya mashg'ulot mavzusini yoritishda "Aqliy hujum" va "Keys" pedagogik texnologiya usullaridan foydalaniladi

Ringer laktat

Ko`rinishi: Ko`z orqali rangsiz tiniq suyuqlik

Natriy-ioni VR 2013 oq Kristall qoldiq

Kaliy-ioni DF XI A metod bo'yicha

Xlorid-ioni DF XI bo'yicha oq qattiq cho'kma hosil bo'ladi nitrat kisotada ham erimaydi lekin ammiak ajraladi

Kalsiy-ioni DF XI bo'yicha oq cho'kma bo'ladi sirka kislotada erimaydi ammiak qo'shilganda mineral kilota ajraladi

Laktat-ioni VR 2011 atsetaldegid hidini beradi

Eritma tiniqligi DF XI bo'yicha preparat tiniq bo'lishi kerak

Eritma rangliligi DF XI bo'yicha preparat rangsiz bo'lishi kerak distillangan suv bilan solishtirganda

Eritma pH Potensiometrik usul bilan DF XI 4.5da 7.5 gacha

Mehaniqligi Ranli blok metod bo'yicha AQSH F 788 b

Zichligi Piknometr bilan DF XI 24bet metod $1.0020\text{g/sm}^3 - 1.0060\text{g/sm}^3$

Osmosligi Krioskopiya bo'yicha 235mosmos/kg dan 305mosmos/kg gacha

Hajim o'zgaruvchanligi USP 30<231 > 0.3mkg/ml dan oshmasligi kerak

Geksan miqdori Gravimetrik usul bo'yicha VR 2013 quruq qoldiq tarkibida 0.1g (5%) saqlashi kerak

Tozaligi DF XI O'zgartirish № 2 preparat toza bo'lishi kerak Kategoriya 1

Zaxarliligi DF XI preparat zaxarli bo'lmasligi kerak

Perogenligi DF XI preparat perogen bo'lmasligi kerak

Bakteriyalar miqdori OFC 42 O'z-0001-1010-2015 ga ko'ra 0.25Ec/ml

Miqdoriy tahlil

Natriy-ioni Emission spektrga ko'ra 1ml preparat 0.0027g dan 0.0032g gacha saqlashi mumkin

Kaliy xlorid Emission spektrga ko'ra 1ml preparat 0.00038g dan 0.00042g gacha saqlashi mumkin

Kalsiy xlorid 2H₂O Kompleksnometrik titrlanishiga ko'ra 1ml preparat 0.00025g dan 0.00029g gacha saqlashi mumkin

Xlorid ioni Argentometrik titrlanishiga ko'ra 1ml preparat 0.0037g dan 0.0042g gacha saqlashi mumkin

Natriy laktat Kislota-asos titrlanishiga ko`ra 1ml preparat 0.00286 g dan 0.00348g gacha saqlashi mumkin

Sut kislota Eruvchanligiga ko`ra 1ml preparat 0.0023gdan 0.0028g gacha saqlashi mumkin

O`rash Meyyoriy hujjatga binoan

Qadoqlash Meyyoriy hujjatga binoan

Tashish GOST 17768-90E bo`yicha

Saqlash 25 °C dan yuqori bo`lmagan haroratda saqlansin

Saqlanish muddati 3yil

Farmakoterapevtik guruhi Tuzli eritma

AQLIY HUJUM SAVOLLARI

1. Murakkab tarkibli dori vositalar tahlili.

2. Ringerlok in'yeksion eritmasi

Guruh bilan ishlash qoidalari

Guruhning har bir a'zosi:

- o'z sheriklarining fikrlarini xurmat qilishlari lozim;

- berilgan topshiriqlar bo'yicha faol, hamkorlikda va mas'uliyat bilan ishlashlari lozim;

- o'zlariga yordam kerak bo'lganda so'rashlari mumkin;

- yordam so'rganlarga ko'mak berishlari lozim;

- guruhni baholash jarayonida ishtirok etishlari lozim;

“Biz bir kemadamiz, birga cho'kamiz yoki birga qutilamiz” qoidasini yaxshi bilishlari lozim.

Guruhlar uchun topshiriqlar.

I – guruh vazifasi

1. Murakkab tarkibli dori vositalar tahlili qanday o'tkaziladi.

II – guruh vazifasi

1. Ringerlok in'yeksion eritmasi tahlili qanday o'tkaziladi

III – guruh vazifasi

1. Infuzion eritmalar deb qanday eritmalar aytiladi va ularning tahlilining o'ziga xosligi qanday o'tkaziladi

«CHARXPALAK» TRENINGI

<i>N^o</i>	<i>Element nomi</i>	Ochuvchi reaktiv				
		Bariy xlorid	Kumush nitrat	Natriy sulfid	Alanga	Vinotosh kislotasi
1	Xloridlar					
2	Sulfatlar					
3	Og'ir metallar					
4	Natriy					
5	Kaliy					

Keys

Aniqlanuvchi modda rangsiz, ignasimon kristall kukun bo'lib, uning bir necha zarrachasiga 1 tomchi p-dimetilaminobenzaldegidning metanoldagi eritmasi va 1 ml fosfat kislota tomizilganda sariq rang hosil bo'lib, bu rang yashilga o'tdi. Suyuqlanish harorati 76-77°S, hamda ishqor eritmalarida oson erishini e'tiborga olib, prekursorning tuzilish formulasini va nomini ayting.

Keysni bajarish bosqichlari va topshiriqlar:

Keysdagi muammoni keltirib chiqargan asosiy sabablar va hal etish yo'llarini jadval asosida izohlang (individual va kichik guruhda).

Muammo turi	Kelib chiqish sabablari	Hal etish yo'llari

Laboratoriya ishlarini o'tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qo'llash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli va o'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud.

Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo‘q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so‘ng qoldig‘i yo‘qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140⁰S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Masala va mashqlar:

1. Metionin miqdorini azotga nisbatan tahlil qilinganida 6,85 ml 0,1M xlorid kislotasi sarf bo‘ldi. Tahlil uchun olingan moddaning ekvivalentini, titrini, gramm miqdorini aniqlang. M.m=149,21, K=0,9905.

2. Oksafenamidni miqdorini K‘eldal usulida aniqlanganida 12,8 ml 0,1M xlorid kislotasi sarf bo‘ldi. Oksafenamidni tahlil uchun olingan gramm miqdorini va titrini hisoblab topib, foiz miqdorini aniqlang. M.m=229,24, K=1,0090.

3. 0,2508 g nikotin kislotasining dietilamidi miqdorini azotga nisbatan aniqlangan. Sarf bo‘lgan 0,1M xlorid kislotas hajmini hisoblang. M.m=178,24, K=0,9890.

4. Nikotin kislota dietilamidining substansiyadagi miqdori K‘eldal usuli bilan aniqlandi. M.m=178,24. $a_1=0,2960$ g, $a_2=0,2965$ g, $a_3=0,2980$ g, $a_4=0,2998$ g, $a_5=0,3015$ g. M=0,1 mol/l. Dori moddasining substansiyadagi miqdorini va o‘rtacha nisbiy xatolikni hisoblang.

Nazorat savollari

1. Murakkab tarkibli dori vositalar tahlili.
2. Ringerlok in‘yeksion eritmasi
3. Infuzion eritmalar deb qanday eritmalar ga aytiladi va ularning tahlilining o‘ziga xosligi qanday o‘tkaziladi
4. Murakkab tarkibli dori vositalar tahlilida titrimetrik usullarning qo‘llanishi
5. Murakkab tarkibli dori vositalar tahlilida fizik-kimyoviy usullarning qo‘llanishi
6. Murakkab tarkibli dori vositalar tahlilida fizikaviy usullarning qo‘llanishi

Foydalaniladigan adabiyotlar ro‘yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo‘jaev - Dori vositalari sifatini ta‘minlash. 2017.

2. O‘zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 “Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalarini” Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo‘jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

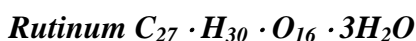
30-Laboratoriya mashg‘uloti: Murakkab tarkibli dori vositalar tahlili. Tabletkada dori shakli

Ishdan maqsad: Qattiq dori turlarini ishlab chiqarish jarayonida sifatni ta‘minlash. Paratsetamol, askorutin tabletkalariga quyilgan talablar. Tabletkaning nomi, «Tasvirlanishi», «CHinligini aniqlash», «Eruvchanligi», «YOt xususiy aralashmalarini aniqlash», «Organik

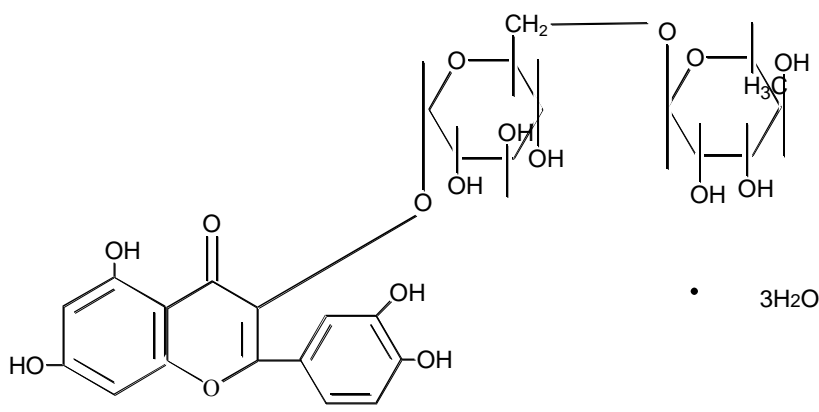
erituvchilar qoldigi» va «Miqdorini aniqlash», «Qadoqlash» , «Yorliqlash», «Tashilishi», «Saqlanishi», «Yaroqlilik muddati».

Masalaning qo‘yilishi: Talabalarga qattiq dori turlarini ishlab chiqarish jarayonida sifatni ta’minlash usullarini o‘rnatish.

Rutin



- 3 – kvartsetinning rutinozidi
- 3 – Ramnoglikozil 3, 5, 7, 3, 4¹ – pentaoksiflavon.



Tashqi ko‘rinishi. Sarik –xidsiz va mazasiz, yashil rangli tabletkalar

Eruvchanligi. Suvda umuman erimaydi, spirtida kam eriydi.

Chinligi. 0,5 g preparatni 50 ml 0,5% xlorid kislotasida kaynatiladi, sovutib, filtrlandi. 10 ml filtratga 0,3 ml ishkor eritmasi va 3 ml Feling eritmasi qo‘shiladi. Qaynatilganda eritmada kizil cho‘kma xosil bo‘lishi kerak.

5 mg preparat 5 ml 1 n NaOH eritmasida eritilganda sarik zarg‘aldoq rang xosil bo‘lishi kerak.

Spirtida erimaydigan yot moddalar, xlorofill va efirda erimaydigan pigmentlar, alkaloidlar aniqlanadi

Rutin miqdori SF usulda aniqlash. Rutinning % (X) miqdori quyidagi formula bo‘yicha xisoblanadi:

$$X = \frac{D \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{A \cdot E_{1sm}^{1\%} \cdot 4}$$

Bu erda: D – rutin suvli eritmasining optik zichligi;

100 – rutin eritmasining umumiy xajmi, ml;

25 – suyultirish xajmi, ml;

$E_{sm}^{1\%}$ – rutin – standartining solishtirma yutish ko‘rsatkichi;

V-alikvot xajm, ml;

A – aniq tortma, g.

Keys

Berilgan 100,0 g o‘simlik xomashyosidan alkaloidlar yig‘indisining efirli qismi 0,12 g, xloroformli qismi 0,30 g bo‘lsa, xom ashyo namligining 8,3% ligini hisobga olgan holda, alkaloidlar yig‘indisining foiz miqdorini toping.

Keysni bajarish bosqichlari va topshiriqlar:

Keysdagi muammoni keltirib chiqargan asosiy sabablar va hal etish yo‘llarini jadval asosida izohlang (individual va kichik guruhda).

Muammo turi	Kelib chiqish sabablari	Hal etish yo‘llari
-------------	-------------------------	--------------------

--	--	--

Laboratoriya ishlarini o'tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qoʻygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan soʻng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadogʻida yozilgan koʻrsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan soʻng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallashtirish va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldigʻini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga toʻkish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib koʻrish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch hosil qilingandan soʻng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qoʻllash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega boʻlganlari juda koʻp va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda boʻlish shart, ximoya koʻzoynagi boʻlishi shart. Zaxarli va oʻyuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qoʻlqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qoʻyish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yoʻq tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan soʻng qoldigʻi yoʻqotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafiga temperature 110-140⁰S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektropitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qoʻllaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar:

1. Qon oʻrnini bosuvchi "Poliglyukin" eritmasi tarkibidagi dekstrain miqdorini aniqlang (X%). farmakopeya maqolasi talabiga binoan 5,5%-6,5% gacha boʻlishi shart, agarda tahlil qilinayotgan eritmaning nur burish burchagi kyuveta qalinligi 30

sm bo'lganda $+34,38^\circ$ teng bo'ladi. Solishtirma nur burish ko'rsatkichi $+199,3^\circ$ teng.

2. Qon o'rnini bosadigan polifunksional "Polifer" preparati tarkibidagi dekstan miqdori bo'yicha farmakopeya maqolasi talabiga javob berish-bermasligini aniqlang (5,5%-6,6 gacha bo'lishi kerak), agar 5,0 ml preparatni 100 ml hajmli o'lchov kolbasiga o'tkazib, suv bilan belgisigacha yetkazilib kyuvetaning qalinligi 2 sm da eritmaning nur burish burchagi $+2,14^\circ$ teng bo'lsa. Dekstranning suvdagi solishtirma nur burish burchagi $+199,3^\circ$ teng.
3. Infuzion "Reopoliglyukin" eritmasining sifatini dekstan miqdori bo'yicha baholang (farmakopeya maqolasi talabiga binoan 9,5-10,5% bo'lishi kerak), agarda nur burish burchagi kyuvetaning qalinligi 30 sm da $+58,72^\circ$ teng bo'lsa.

Nazorat savollari

1. Dori vositalari sifatini ta'minlashda instrumental tahlil usullarining qo'llanilishi
2. Tabletkalar sifatiga ta'sir etuvchi omillar
3. Tabletkalarni ishlab chiqishda sifatini ta'minlash
4. Tabletkalarni ishlab chiqish jarayonida inobatga olinishi kerak bo'lgan jihatlar
5. Tabletkalarning havfsizligiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlar
6. Tabletkalarni faolligiga ta'sir etuvchi sifat ko'rsatkichlari
7. Tabletkalarni tarkibida uchraydigan yot aralashmalar
8. Tabletkalarni sifatini baholashda qo'llaniladigan tahlil usullari.
9. Tabletkalarni polimorfizmi
10. Tabletkalarni biologik tahlil usullari

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

31-Laboratoriya mashg'uloti: Yumshoq dori turlarini sifatini ta'minlash

Ishdan maqsad: Yumshoq dori turlarini ishlab chiqarish jarayonida sifatni ta'minlash. Paratsetamol, askorutin tabletkalariga quyilgan talablar. Tabletkaning nomi, «Tasvirlanishi», «CHinligini aniqlash», «Eruvchanligi», «YOt xususiy aralashmalarini aniqlash», «Organik erituvchilar qoldigi» va «Miqdorini aniqlash», «Qadoqlash», «Yorliqlash», «Tashilishi», «Saqlanishi», «Yaroqlilik muddati».

Masalaning qo'yilishi: Talabalarga Yumshoq dori turlarini ishlab chiqarish jarayonida sifatni ta'minlash usullarini o'rgatish.


Ish № 1. Diklofenak-natriy surtmasi tashqi ko'rinishini aniqlash

Reaktivlar:

- 1). 0,5 g Diklofenak-natriy surtmasi

Jihozlar:

- 1). Qurollanmagan ko‘z va hid bilish organlari
- 2). Chinni idish


	Ishni bajarish tartib va bosqichlari
	Diklofenak-natriy surtmasi qurollanmagan ko‘z bilan tashqi ko‘rinishini vizual hamda hid bilish organlari bilan Organoleptik tekshirish olib boriladi
Natijalar	Oq rangli, bir xil konsistensiyali, o‘ziga xos xidli surtma

Ish № 2. Diklofenak-natriy surtmasi chinligini aniqlash**Reaktivlar:**

- 1). 0,5 g Diklofenak-natriy surtmasi

Jihozlar:

- 1). Qurollanmagan ko‘z va hid bilish organlari
- 2). Chinni idish

	Ishni bajarish tartib va bosqichlari
	Taxminan 0,5 (aniq o‘lchov) preparat 50 ml li kolbaga solinadi, uglerod dioksididan ozod bo‘lgan 20 ml suv qo‘shilib, bir turdagi aralashma xosil bo‘lgunicha magnit aralastiruvchi kajavada aralastiriladi, uglerod dioksididan xoli bo‘lgan 20 ml suv yordamida 50 ml sig‘imlik o‘lchov kolbasiga o‘tkaziladi. 3 ml 0,1 m natriy gidroksid eritmasi qo‘shiladi, shu erituvchi yordamida eritmaning xajmi belgisigacha etkaziladi, aralastiriladi va aylanish tezligi 8000 ob/min bo‘lganssentrifugada 10 daqiqa davomidassentrifugalanadi. 2 ml xosil bo‘lgan eritmani 25 ml sig‘imli o‘lchov kolbasiga solinib, uglerod dioksididan ozod qilingan suv yordamida eritmaning xajmini belgisigacha etkaziladi va aralastiriladi. Tekshirilayotgan eritmani va standart eritmalarning nur yutish ko‘rsatkichi spektrofotometrda 220 nm dan 300 nm gacha bo‘lganda, to‘lqin uzunligi 276 ± 2 nm xolatida maksimum nur yutish ko‘rsatkichiga ega bo‘lishi kerak.
Natijalar	220-300 nm to‘lqin uzunligi oralig‘ida 276 ± 2 nm to‘lqin uzunligida maksimum nur yutadi


Ish № 3. Diklofenak-natriyni qadoq ichidagi massani aniqlash (OST 64-492-85 asosan)**Reaktivlar::**

- 1). 3 ta Diklofenak-natriy tubasi
- 2). Qaynoq suv

Jihozlar:

2. Analitik tarozi
3. idish
4. qaychi

5. filtr qag'oz

	<p>Ishni bajarish tartib va bosqichlari</p> <p>Qadoq massasini tarkibi OST 64-492-85 ga asosan aniqlanadi. Uchta tuba yoki banka, ichidagi bilan har biri torozida alohida-alohida tortiladi, mayda qadoq uchun 0,01 g aniqlikda va 1 g gacha aniqlikda - yirik qadoq uchun. Tubani uzinasiga qaychi bilan kesiladi, so'ngra tuba yoki bankani ichidagidan massa ajratiladi. Preparat qoldiqlarini qaynoq suv bilan yuvib, namlikni filtrllovchi qog'oz bilan tozalanadi. Tuba (bankani) yana torozida tortiladi. Qadoq ichidagi massani, dorivor moddani qadoqdagi massasi va ichidagidan tozalangan qadoq massasini nisbati aniqlanadi.</p> <p>10 g dan 50 g gacha bo'lgan qadoq uchun ruxsat etilgan aniqlik $\pm 4\%$, 100g lik qadoq uchun $\pm 2,5\%$ tashkil etadi.</p> <p>Qoniqarsiz natija olinganda sinov, preparat miqdorini ikki barobar oshirib bajariladi.</p>
<p>Natijalar</p>	<p>$\pm 4\%$ gacha</p>


Ish № 4. Diklofenak-natriyni surtmasini pH ko'rsatgichini aniqlash. Bu ko'rsatgich 6.0dan 7.5gacha (potensiometrik XI DF, 1-nashr 113 bet) bo'lishi kerak.

Reaktivlar::

- 1). 2 g Diklofenak-natriy
- 2). 20ml tozalangan suv

Jihozlar:

1. 100 ml li o'lchov kolbasi
2. potensiomet
3. Pipetkalar
4. 50ml li shisha kimyoviy stakan

	<p>Ishni bajarish tartib va bosqichlari</p> <p>Bu ko'rsatkich 6,0 dan 7,5 gacha (potensiometrik XI DF, 1 nashr, 113 bet) bo'lishi kerak.</p> <p>Sig'imi 50 ml bo'lgan shisha kimyoviy stakanga 2,0 g preparat solib, 20 ml yangi qaynatib sovutilgan suv qo'shiladi va 10 daqiqa davomida aralashtiriladi. Xosil bo'lgan bir turdagi aralashmani XI DF 1 nashr, 113 betga asosan potensiometrik usulda rN aniqlanadi.</p>
<p>Natijalar</p>	<p>6,0-7,5</p>


Ish № 5. Diklofenak-natriy surtmasi zarrachalar o'lchamini aniqlash

Reaktivlar:

- 1). 0,5 g Diklofenak-natriy surtmasi

Jihozlar:

- 1). Qurollanmagan ko'z va hid bilish organlari
- 2). predmet shishasi
- 3). 15x15 mm lik yopuvchi shisha
- 4). mikroskop

	<p>Ishni bajarish tartib va bosqichlari</p>
---	--

	<p>Buning uchun 0,02 g bo'lgan preparatni predmet shishasiga joylashtirib, 15x15 mm lik yopuvchi shisha bilan berkitiladi, preparat zarrachalarini yopuvchi shisha tagida bir xil joylashtirish uchun yopuvchi shishani preparat ignasini to'rtmtoq uchi bilan bosiladi (TU 64-1-464-74) va okulyari 16 x, ob'ektivi 10x marta kattalashtirilgan mikroskopda ko'riladi.</p> <p>Mikroskopni 10 ta ko'rish maydonida zarrachalarning asosiy massasini o'lchamlari 60 mkm dan katta bo'lmasligi kerak; 10 tadan ko'p bo'lmagan zarrachalarni o'lchamlari 60 dan 90 mkm gacha bo'lishi ruxsat etiladi.</p> <p>Aniqlash o'rtacha beshta probada bajariladi.</p>
Natijalar	10 tagacha 60-90 mkm li zarrachalar bo'lishi mumkin

Keysni bajarish bosqichlari va topshiriqlar:

Keysdagi muammoni keltirib chiqargan asosiy sabablar va hal etish yo'llarini jadval asosida izohlang (individual va kichik guruhda).

Muammo turi	Kelib chiqish sabablari	Hal etish yo'llari

Laboratoriya ishlarini o'tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qo'llash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli va o'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140⁰S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Nazorat savollari:

1. Sifatni ta'minlash konsepsiyasining mohiyati
2. Sifatni ta'minlash konsepsiyasining omillari
3. Farmatsevtika sohasidagi sifat tizimi
4. Dori vositalarini ishlab chiqarishning GMP va GLP talablari
5. Sifat nazorati nima?
6. Sifatni ta'minlash

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. .U. Tillaeva, F.S. Jalilov Standartizatsiya i sertifikatsiya meditsinskoy i farmatsevticheskoy produkcii, Uchebnoe posobie —T.: Izd-vo Fan va texnologiya, – 2019, 380 s.
2. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari. Darslik –T.: «EXTREMUM PRESS» – 2010, 640 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 “Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari” Tashkent, 2002.-60 b.
4. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

32-Laboratoriya mashg'uloti: Uchuvchan dori vositalarini tahlilida GX qo'llanilishi: dori vositalari tarkibidagi qoldiq organik erituvcilarni aniqlash. Kamforaning spirtli eritmasi

Ishdan maqsad: Uchuvchan dori vositalarini tahlilida GX qo'llanilishi: dori vositalari tarkibidagi qoldiq organik erituvcilarni aniqlash. Kamfora spirtli eritmasining tahlili.

Masalaning qo'yilishi: Talabalarga Uchuvchan dori vositalarini tahlilida GX qo'llanilishi: dori vositalari tarkibidagi qoldiq organik erituvcilarni aniqlash va kamfora spirtli eritmasining tahlilini o'rgatish.

Kamfora spiriti- Spiritus camphoratus

Tashqi ko'rinishi. Tiniq rangsiz, o'ziga xos xidli suyuqlik

Chinligi. 1ml preparatga 1 vanilin eritmasi solinadi. Qizil rang hosil bo'ladi.

PH. 7,0 dan 10,0 gacha (potensiometrik usul DF11 . 113 bet)

Tiniqligi. 70% etil spirit bilan solishtirganda tiniq bo'lishi kerak.(DF11. 198 bet)

Zichligi. 0.886 dan 0.895 gacha.(DF11. 24 bet 1-usul)

Miqdori. 1 ml preparat 50 ml kolbaga solib 96% spirt bilan belgisigacha yetkaziladi. Optik zichligi SFda 290 NM to'lqin uzunligida o'lchanadi. Parallel ravishda standart eritmani optik zichligi aniqlanadi.

Xisoblash formulasi:

$$X = \frac{D_1 \cdot A_0 \cdot V}{D_0 \cdot A_1},$$

D_1 - tekshirilayotgan eritmaning optik zichligi

D_0 - standart eritmaning optik zichligi

V- preparat hajmi

0,0020 1ml standart eritmadagi kamforani gramm miqdori

Keys

Berilgan kamfora spirtining miqdori tahlil qilinganda 9.5% chiqdi. Spirtli eritma sifati talabga javob beradimi?

Keysni bajarish bosqichlari va topshiriqlar:

Keysdagi muammoni keltirib chiqargan asosiy sabablar va hal etish yo'llarini jadval asosida izohlang (individual va kichik guruhda).

Muammo turi	Kelib chiqish sabablari	Hal etish yo'llari

Laboratoriya ishlarini o'tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'yan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;
- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallash va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch xosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qo'llash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli va o'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi extimoli mavjud.

Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish extimoli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo‘q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so‘ng qoldig‘i yo‘qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140⁰S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o‘tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo‘llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar:

1. Yodonat preparati (tarkibi: yod 52,0: kaliy yodid 52,0: ortofosfat kislotasi 50,0: Volgonat 249,7; suv 1 litrgacha) tarkibidagi yod (Mr. 126,90) va ortofosfat kislotasi (Mr. 98,00) miqdorini neytrallashtirish usuli bilan aniqlash reaksiya tenglamalarini keltiring.

2. Agar 2,0 ml preparatni titrlash uchun 7,05 ml 0,1 mol/l natriy tiosulfat eritmasi (K=0,98) sarflangan bo‘lsa, Yodanating yod saqlash sifatiga baho bering (farmakopeya maqolasiga muvofiq 4,0 – 5,0 % bo‘lishi kerak). Shuncha tortim tarkibidagi ortofosfat kislotani titrlash uchun 0,1 mol/l 12,65 ml natriy gidroksid eritmasi (K=1,0) sarf bo‘ladi (farmakopeya maqolasiga muvofiq 5,0 – 6,2 % ortofosfat kislotasi bo‘lishi kerak).

Nazorat savollari

1. Uchuvchan dori vositalarini tahlilida GX qo‘llanilishi: dori vositalari tarkibidagi qoldiq organik erituvchilarni aniqlash.

2. Kamfora spirtli eritmasining tahlili.

3. Spirtli eritmalar tarkibidagi spirtning konsentratsiyasini aniqlashning farmakopeyaviy usullarini keltiring.

4. Spirtli eritmalar tarkibidagi spirtning konsentratsiyasini aniqlashning nofarmakopeyaviy usullarini keltiring.

Foydalaniladigan adabiyotlar ro‘yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo‘jaev - Dori vositalari sifatini ta‘minlash. 2017.

2. O‘zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.

3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 “Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari” Toshkent, 2002-60b.

4. A.N. Yunusxo‘jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

33-Laboratoriya mashg‘uloti: Dori vositalarini tahlilida kompleks usullarni qo‘llanilishi (xromatosepektroskopiya va xromatofotoelektrokolorimetriya)

Ishdan maqsad: Dori vositalarini tahlilida kompleks usullarni qo‘llanilishi

Masalaning qo'yilishi: Talabalarga dori vositalarini tahlilida kompleks usullarni qo'llanilishi (xromatospektroskopiya va xromatofotoelektrokolorimetriya) o'rganish.

Rutin

Tashqi ko'rinishi. Sariq-yashil mayda Kristal kukun, xidsiz va mazasiz.

Eruvchanligi. Suvda umuman erimaydi, spirtda kam eriydi.

Chinligi. 0,5 gr preparatni 50 ml 0,5% xlorid kislotasida qaynatiladi, sovutiladi va filtrlanadi, 10 ml filtratga 0,3 ml ishqor eritmasi va 3 ml Feling eritmasi qo'shiladi. Qaynatilganda eritmada qizil cho'kma xosil bo'ladi.

5 gr preparat 5 ml 1N NaOH eritmasida eritilganda sariq zarg'aldoq rang xosil bo'ladi.

Spirta erimaydigan yot moddalar. 0.1 g preparatni 6 ml 95% spirtda teskari sovutuvchi kolbada 5-6 minut qaynatiladi. Eritma tiniq bo'lishi kerak.

Efirda eriydigan xlorofil va pigmentlar. 0,1 gr preparatni 5 ml efirda chayqatiladi. Efir rangsiz bo'lishi kerak.

Alkaloidlar. 2-3 ml preparat to'yingan eritmaga 2-3 ml Pikrin kislatasining to'yingan eritmasidan quyiladi. Cho'kma tushmasligi kerak.

Miqdoriy taxlil. 0,01 gr (a.t) Rutin 100 ml o'lchov ko'lbasiga solinadi va 60 ml tozalangan suv qo'shib, suv hammomida to'liq erib ketguncha eritiladi, sovutiladi va metkasigacha suv bilan yetkaziladi (A eritma). Tayyorlangan A eritmadan 4 ml olib 25 ml o'lchov kolbasiga solinadi, uning ustiga 1 tomchi suyultirilgan uksus kislota qo'shib belgisigacha suv bilan yetkaziladi. Tayyorlangan eritmaning optik zichligi 350 NM to'lqin uzunligida, qalinligi 10 MM bo'lgan kyuvetada o'lchanadi. Taqqoslash uchun tozalangan suv ishlatiladi. Rutinning % miqdori quyidagi foymula boyicha topiladi

$$x = \frac{D*100*25}{E_{1sm}^{1\%}*4*a}$$

Bunda: D-rutinning optik zichligi

100-rutinning eritmasining umumiy xajmi (ml)

25-suyultirilgan xajmi(ml)

$E_{1sm}^{1\%}$ -Rutin standartining solishtirma nur yutish ko'rsatkichi (295)

4-alikvot hajmi

Rutinni solishtirma nur yutish ko'rsatkichini aniqlash. 0,01 gr (a.t) Rutin standart moddani 100 ml o'lchov ko'lbasiga solinadi va 60 ml tozalangan suv qo'shib suv hammomida to'liq erib ketguncha eritiladi, sovutiladi va metkasigacha suv bilan yetkaziladi (A eritma). Tayyorlangan A eritmadan ketma-ket 2,3,4,5,6 ml olib 25 ml olchov ko'lbasiga solinadi, uning ustiga tomchi suyulturgan uksus kislota qo'shib belgisigacha suv bilan yetkaziladi. Tayyorlangan eritmaning optik zichligi 350 NM to'lqin uzunligida, qalinligi 10 MM bo'lgan kyuvetada o'lchanadi. Taqqoslash uchun tozalangan suv ishlatiladi.

Solishtirma nur yutish ko'rsatkichi $E_{1sm}^{1\%}$ quyidagi formula bilan topiladi.

$$E_{1sm}^{1\%} = \frac{D}{C*L}$$

Bunda:D-eritma optik zichligi

C-rutin kansentratsiyasi(g/ml)

L-kyuveta qatlam qalinligi (1sm)

Olingan natijalar quyidagi jadval ko'rinishida to'ldiriladi.

№	Rutin konsentratsiyasi	D	$E_{1sm}^{1\%}$
1			
2			
3			
4			
5			
6			

Saqlanishi. Yorug'likdan saqlangan holda og'zi yaxshi yopilgan idishlarda saqlanadi.

Rutinning miqdorini fotoelektrokolorimetrik usulda aniqlash.

0,5 gr rutindan aniq tortma olib, 100 ml hajmli o'lchov kolbasiga solib 5 ml 10% li natriy ishqor eritmasidan qo'shib chayqatib eritiladi va suv bilan belgisigacha yetkaziladi(A eritma) Eritmadan 5 ml olib ikkinchi 100 ml li o'lchov kolbasiga solib, suv bilan belgisiga yetkaziladi. Xosil bolgan eritmani optik zichligi FEK usulida 364 NM to'lqin uzunligida optik zichligi aniqlanib, rutinni foiz miqdori hisoblab topiladi. Xisoblash formulasi:

$$E_{1sm}^{1\%} = 104 \quad x = \frac{D \cdot 100 \cdot 100}{E_{1sm}^{1\%} \cdot a \cdot 5}$$

Keys

Berilgan Foli kislotasining 1 mg li tabletkasidagi miqdori tahlil qilindi. Tabletkasi sifati talabga javob beradimi?

Keysni bajarish bosqichlari va topshiriqlar:

Keysdagi muammoni keltirib chiqargan asosiy sabablar va hal etish yo'llarini jadval asosida izohlang (individual va kichik guruhda).

Muammo turi	Kelib chiqish sabablari	Hal etish yo'llari

Laboratoriya ishlarini o'tkazish qoidalari va xavfsizlik choralari.

Kimyo laboratoriyalariga faqatgina xavfsizlik texnikasi bilan tanishib maxsus jurnalga imzo qo'ygan talabalargina kirib ishlashga ruxsat beriladi.

Laboratoriya ishiga tushishdan oldin talabalar texnika xavfsizligini tushungandan so'ng ruxsat berilishi lozim:

- laboratoriyada tozalik va texnika xavfsizligiga rioya qilish shart;
- laboratoriyada bir kishi ishlashi mumkin emas, xonada kamida ikki kishi ishlashi lozim;

- kimyoviy reaktivlar qadog'ida yozilgan ko'rsatmalar asosida saqlanishi shart;
- ishni tugatgandan so'ng ish joyini tozalash, kimyoviy qoldiqlarni neytrallashtirish va idishlarni zararsizlantirish shart;
- kimyoviy reaktivlarning qoldig'ini, organik erituvchilar va suvli kimyoviy moddalar eritmasini rakovinaga to'kish mumkin emas. Bunday qoldiqlar maxsus idishlarga solinadi (shisha).

Laboratoriya ish joyida ovqatlanish va oziq ovqat maxsulotlarini saqlash man etiladi. Suv ichish va dori moddalarini mazasini tatib ko'rish man etiladi. Moddalarni xidini zaxarli emasligiga ishonch hosil qilingandan so'ng aniqlash mumkin. Laboratoriya ishini bajarayotganda **mikro usulni qo'llash tavsiya** etiladi.

Laboratoriyada xar doim quyidagini esda saqlash lozim: neorganik birikmalar toksik xususiyatga ega bo'lganlari juda ko'p va bundan tashqari alangada portlash xususiyatiga ega. Laboratoriyada paxta matoli xalatda bo'lish shart, ximoya ko'zoynagi bo'lishi shart. Zaxarli va o'yuvchi ishqor, kislota moddalari bilan ishlaganda ximoya qo'lqopidan foydalanish shart. Laboratoriya stollarida shaxsiy buyumlarni qo'yish, ustki kiyimlarni ilish va oyoq kiyimlarni qoldirish mumkin emas.

Eritmalarni qizdirish jarayonida probirkaning boshi devor tomonga qaratilishi lozim. Suvda yaxshi erimiydigan va probirkada ozroq suv qolganda eritma toshib uchishi xavfli mavjud. Organik modda qatlami ostidagi suv qaynab otilish xavfli mavjud. SHuning uchun probirka bosh qismini iloji boricha xech kim yo'q tomonga qaratiladi.

Zaxarli xidli moddalar bilan ishlaganda xavo tortuvchi uskuna tagida ish bajarilishi lozim.

Ishqoriy er metallari, metallar va galogenlar bilan ishlagandan so'ng qoldig'i yo'qotilishi lozim. Kuydirilgan moddalar alangasini qum bilan uchirish lozim.

SHisha idishlar toza yuvilib, quritilishi shart. Organik erituvchilar bilan tozalab yuvib, quritilishi shart.

Idishlarni quritish shkafida temperature 110-140⁰S da quriguncha qoldiriladi va usha erda sovutiladi. Olovli spirtovka yoki elektroplitkada idishlarni quritish man etiladi.

Laboratoriya ishlarini o'tkazishda zarur asbob-uskunalar.

Laboratoriya ishini bajarish jarayonida quyidagi asbob uskunalar qo'llaniladi: kolbalar, probirkalar, pipetkalar va analitik va texnik tarozilar.

Masala va mashqlar:

1. Tabletkadagi izoniazid miqdorini muz holdagi sirka kislota va sirka angidridi ishtrokida suvsiz muhitda kislota-asos tirlash usulida (Mr. 137.14) miqdoriy tahlil reaksiya tenglamasini keltiring.

2. 1,00232 g maydalangan tabletkada kukunini titrlashga 13,6 ml 0,1 mol/l xlorid kislota eritmasi (K=1,01), nazorat tajribasida esa 0,15 ml sarflangan bo'lsa, 0,1 g li izoniazid tabletkasini asosiy ta'sir etuvchi moddasi (tabletkada o'rtacha massasiga ko'ra 0,095-0,105g bo'lishi kerak) bo'yicha sifatini baxolang. 20 ta tabletkaning massasi 10,2252 g.

Nazorat savollari

1. Dori vositalarining tahlilida qo'llaniladigan farmakopeyaviy usullar
2. Dori vositalarining tahlilida qo'llaniladigan nofarmakopeyaviy usullar
3. Analitik usullarning ishlash qobiliyatini tekshirish
4. Analitik usullar attestatsiyasi (validatsiyasi)
5. Tahlil usullarining attestatsiyadan o'tkazish tavsiflari
6. Balk formadagi kimyoviy substansiyalar uchun foydalaniladigan analitik usullarni attestatsiyadan o'tkazish mezonlari

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

Kirish

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining belgilab bergan vazifalari asosida mazkur soha yuzasidan xorijiy oliy o'quv yurtlarining dasturlari o'rganildi va tahlil etildi. Tahlil natijalari asosida ishchi dasturga o'zgartirishlar kiritildi. Mazkur ishchi o'quv dasturi OO'MTV ning 2013 yil 2 avgustdagi 278 – sonli “Oliy ta'lim yo'nalishlari va mutaxassisliklari-ning davlat ta'lim standartlari asosida fanlar bo'yicha o'quv dasturlarini ishlab chiqish va tatbiq etish tartibi” togrisidagi buyrug'ida keltirilgan talablari va 2011 yilda tasdiqlangan namunaviy dastur asosida qayta ishlab chiqildi. Jumladan, “Farmatsevtik maxsulotlarning sifatini ta'minlash tizimi: nazorat qilish, sifatini ta'minlash (karta shuxarta) va sifat menejmenti” va “Steril farmatsevtik maxsulotlarning sifatini nazorat qilish” mavzulari Yangi adabiyotlardan kiritildi (Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed. 2010 y.).

Hozirgi kunda dori vositalarini sifatini ta'minlash fani muxim ahamiyatga ega bo'lib, bunga sabab dori vositalarining sifatiga qo'yilayotgan talabning ortib borishidir. Ya'ni sifat olingan oxirgi maxsulotda emas balki uning xom ashyodan boshlab to bemorga etib borgunigacha bo'lgan barcha bosqichlarni o'z ichiga oladi. Fanni o'rganish davomida – GMP, GLP, GCP, ISO, ICH standartlari va PIC/S ko'rsatmalariga e'tibor qaratiladi.

Fanni o'rganish natijasida kerakli bilim va amaliy ko'nikmalariga ega bo'lgan farmatsevt, MX talablari asosida dori vositasini sifatiga baho bera olish malakasini egallashdan tashqari dori vositalarini ro'yxatga olish, ularni olishda foydalanilayotgan xom ashyo, texnologik jarayondagi oraliq mahsulotlar, jixozlar, binolar, saqlash sharoitlari, tashilishi sifatini baholash, dori vositasini olinish jarayonida xavfsizlikni ta'minlash, xar bir jarayon uchun standart operatsion tadbir rejalarini, texnologik reglamentlarni tuzish, ro'yxatdan o'tkazish masalalarini ham hal eta oladi. Dori vositalarining sifatini ta'minlashlashda qollaniladigan zamonaviy usullar. Ularning nazariy asoslari vaamaliy qollanilishi, qollaniladigan kimyoviy va fizik- kimyoviy usullarini tanlashni organish va amaliyotga tatbiq etish uchun bilim va qonikmalarga ega bolish kabi omillarni ilish muhim ahamiyatga ega.

Fanning maqsadi va vazifalari

Dori vositalari sifatini ta'minlash fanini o'rganishdan asosiy maqsad bugungi kunda O'zbekiston Respublikasi farmatsevtika soxasi uchun xalqaro standartlarni joriy etish maqsadida davlat ta'lim standartlarida bakalavrga qo'yilgan talablarga muvofiq mehnat bozori talablariga javob beruvchi, shu soxada bilim, ko'nikma va malakalarga ega bo'lgan raqobatbardosh mutaxassislar tayyorlashdan iborat.

Fanning vazifalari - farmatsevtika soxasidagi eng so'nggi yutuqlardan foydalanib, dori vositalari sifatni ta'minlash tizimida jahon andozalari va tajribalarini inobatga olgan xolda bakalavrlarni:

-dori vositalarining GMP, GLP, GCP talablari asosida ishlab chiqilganligini ta'minlash; ishlab chiqarish va sifatni nazorat qilish jarayonlarini to'g'ri rasmiylashtirish; qadoqlov vositalari va xom ashyolari sifatini ta'minlash; oraliq maxsulotlarni va texnologik jarayonlarni nazorat qilish; yordamchi va texnologik jarayonlar, analitik usullar, texnologik va laboratoriya jixozlarini validatsiyalash va xakozo; tayyor maxsulotning sifatini me'yoriy xujjatlar va yo'riqnomalar asosida baxolash; dori vositalarini texnologik reglamentini ishlab chiqish; dori vositalarini ishlab chiqarishda sifati, faolligi va bezararligini ta'minlash (samoinspeksiya va audit) samaradorligini oshirish kabi masalalar bo'yicha bilim, ko'nikma va malakalar egallashdan iborat.

Talaba mustaqil ishining asosiy maqsadi - o'qituvchining rahbarligi va nazorati ostida talabada muayyan o'quv ishlarini mustaqil ravishda bajarish uchun zarur bo'lgan bilim va ko'nikmalarni shakllantirish va rivojlantirishdir.

Talaba mustaqil ishining **vazifalari** quyidagilardan iborat:

- Yangi bilimlarni mustaqil tarzda puxta o'zlashtirish ko'nikmalariga ega bo'lish;
- kerakli ma'lumotlarni izlab topish qulay usullari va vositalarini aniqlash;
- axborot manbalari va manzillardan samarali foydalanish;
- an'anaviy o'quv va ilmiy adabiyotlar, me'yoriy hujjatlar bilan ishlash;
- elektron o'quv adabiyotlar va ma'lumotlar banki bilan ishlash;
- internet tarmog'idan maqsadli foydalanish;
- berilgan topshiriqning ratsional echimini belgilash;
- ma'lumotlar bazasini tahlil etish;
- ish natijalarini ekspertizaga tayyorlash va ekspert hulosasi asosida qayta ishlash;
- topshiriqlarni bajarishda tizimli va ijodiy yondashish;
- ishlab chiqilgan echim, loyixa yoki g'oyani asoslash va mutaxassislar jamoasida himoya qilish.

Talabaning mustaqil ishini bajarish uchun uslubiy ko'rsatmalar.

Talabaning mustaqil ishi fan dasturiga mos ravishda tashkil etiladi. TM I sifatida alohida mavzu bo'yicha referat, jadvallar, slaydlar tayyorlash, vaziyatli masalalar kompleksin iishlab chiqish, testlartuzish, mavzu bo'yicha MTXlarni lotin grafikasiga o'g'irish va boshqalar bo'lishi mumkin.

«Dori vositalari sifatini ta'minlash» fanidan talabaning mustakil ishi 10 semestr davomida tayyorlanadi.

Talabaning mustaqil ishi kurs ishidan farq qilib mavzu yuzasidan informatsion ma'lumotla ryig'ish, uni sistemalashtirish va rasmiylashtirishdan iborat.

Xarbir ayrim mavzu bo'yicha bir necha xil talabaning mustaqil ishini tayyorlash mumkin:

- a) referat yozish.
- b) slaydlar tayyorlash.
- v) adabiy man'balarni to'plash va sistemalashtirish.
- g) test savollari tuzish.
- d) vaziyatli masalala rtuzish va x.z.

Berilgan mavzu bo'yicha yozilgan referatda guruh moddalarining vakillari, ularnin gخالqaro, nopatent va ratsional nomenklaturasi, tuzilish formulalari, olinishi, tahlil usullari, ishlatilishi va saqlanishi, shuningdek preparatlari va ularning tahlili ham keltiriladi. Foydalanilgan adabiy man'balari soni kamida 10 nomdan iborat bo'lib, ulardan 2-3 -tasi 2000 yildan keyin chop etilgan adabiy man'ba bo'lishi mumkin. Referat lotin grafikasida yozilib, kompyuterda chiqariladi va disk bilan birga topshiriladi. Referatning xajmi 15-20 bet bo'lishi maqsadga muvofiq.

Mavzu bo'yicha tayyorlangan slaydlar kamida 10 dona bo'lib, berilgan guruh dori vositalari, ularning tarkibi, kimyoviy tuzilishi, nomenklaturasi, olinishi, tahlil usullari ishlatilishi, saqlanishi va dori preparatlari haqida ma'lumot keltirilib, ularning asosiy qismi kimyoviy formulalar va kimyoviy reaksiyalar hisoblash formulalaridan tashkil topishi kerak. Slaydlar ham disk bilan birga topshiriladi.

Adabiy man'balarni to'plash va sistemalashtirish bo'yicha TMIning bajarishda talaba fan bo'yicha kutubxonaga keltirilgan Yangi darslik, uslubiy qo'llanmalar, xorijiy Davlatlarning gfarmakopeyalari, MTX lar, ilmiy nashrlar va internet ma'lumotlaridan foydalanadi. Xar birada taxminan 0,5 bet xajmda annotatsiya berilib, adabiy man'balari 2000 yildan keyin nash retilgan va ularning soni 10 ta dan kam bo'lmasligi kerak.

Test savollari (kamida 25 ta) mavzunI mazmun jixatida to‘la qamrab, lotin grafikasida tuziladi. Javob variantlari 4 ta va to‘gri javob varianti 1 ta bo‘lishi lozim. Tect savollari ham disket bilan birga topshiriladi.

Me‘yoriy texnik xujjatlarni lotin grafikasiga o‘girish uchun MTX ning amaldagi asl nusxasidan foydalaniladi. Bitta TMI uchun 5 ta MTX berilib, bajarilgan ish tegishli tartibda rasmiylashtirilib, kafedraga topshiriladi.

Vaziyatli masalalar tuzilishi uchun mavzu bo‘yicha 10 ta masala tuzish talab etiladi. Masalan mavzuga tegishli dori moddalari va dori preparatlarining olinishi, tahlil usullari, xisoblash va sifatni baxolash yuzasidan tayyorlanadi.

Har bir fan bo‘yicha talaba mustaqil ishiga raxbarlik qilish yo‘llamasi (ishchi o‘quv rejasining 10-ustunida keltirilgan) professor-o‘qituvchi shaxsiy ish rejasining tashkiliy-uslubiy bo‘limida (1540 soat doirasida) qayd etiladi.

Mustaqil talimni tashkil etilishining shakli va mazmuni

Talaba mustaqil ishni tayyorlashda muayyan fanning xususiyatlarini xisobga olgan holda, quyidagi shakillardan foydalanish tavsiya etiladi:

- darslik va o‘quv qo‘llanmalar bo‘yicha fan boblarini va mavzularini o‘rganish;
- tarqatma materiallar bo‘yicha ma‘ruzalar matnlarini o‘zlashtirish;
- dori vositalari tahlili bo‘yicha informatsion texnologiyalaridan foydalanib, ma'lumotlar olish va ularni o‘rganish;
- talabani o‘quv, ilmiy tadqiqot ishlarini bajarish bilan bog‘liq bo‘lgan fan bo‘limlari va mavzularni chuqur o‘rganish;
- faol va muammoli o‘qitish uslubidan foydalaniladigan o‘quv mashg‘ulotlarini o‘tkazish;
- elektron darsliklarning bo‘limlari va mavzulari bo‘yicha masofaviy (distantion) ta'lim olish va x.z.;

Mustaqil ishlarning tashkil etilishi, ularning mavzulari va bajarilishi maxsus chop etilgan uslubiy qo‘llanmada bayon etilgan.

Talabalar mustaqil talimni mazmuni va hajmi

№	Mustaqil ta‘lim mavzulari	Dars soatlari hajmi
9 semestr		
1	O‘zbekiston Respublikasi SSV qoshidagi Dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish bosh Boshqarmasining faoliyati;	6
2	O‘zbekiston Respublikasida Dori vositalarining sifatini ta‘minlash tizimi;	8
3	Xalqaro Sog‘liqni saqlash tashkilotining dori vositalarining sifatiga qo‘ygan talablari;	8
4	Xalqaro sifatni ta‘minlash tizimi, vazifalari va uning ahamiyati;	8
5	Dori vositalari sifatini ta‘minlash, sifat menejmenti, sifat nazoratini boshqarish;	10
6	Dori vositalarini ishlab chiqarishning GMP talablari ;	8

7	Dori vositalarini ishlab chiqarish va sifatni nazorat qilish jarayonlari;	9
8	Dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonidagi xom ashyolar, oraliq maxsulotlar va texnologik jarayonlarni nazorat qilish usullari;	9
9	Dori vositalarini spetsifikatsiyasini tuzish qoidalari	8
	Jami:	74
10-semestr		
10	Dori vositalarini standartlashning halqaro tizimi.	8
11	Standart namunalar (SN) haqida tushincha va ularning turlari (davlat standart namunalar, ishchi standart namunalar, guvox-moddalar standart namunalari).	8
12	Sertifikatlash haqidagi tushuncha va atamalar	8
13	Qalbakilashtirilgan dori vositalarini aniqlash usullari.	8
14	Farmatsevtik tahlil usullari uchun standart operatsion jarayonlar (SOJ) tuzish	8
15	Biofarmatsiya va farmakokinetikada farmatsevtik tahlil (xromatografiya, SF usullari misolida)	8
16	Nazorat tahlil laboratoriyalari (markazlarining) akkreditatsiyasi. Semestr nazorat ishi	7
17	Dori vositalarini standartlashning amaliy tamoyillari (suyuq dori turlari misolida)	8
18	Tabletka, draje va kapsulalarni standartlash tamoyillari	7
	Jami:	70
	JAMI	144

Talaba mustaqil ishini baholash

Talabaning mustaqil ishi, muayyan fan ishchi dasturida ajratilgan soatlarga mos reyting ballari bilan baholanadi va natijasi fan bo'yicha talabaning umumiy reytingiga kiritiladi.

Talabaning reyting ko'rsatkichlari, shu jumladan mustaqil ishi bo'yicha, an'anaviy gurux reyting oynasida va (yoki) universitetning maxsus elektron tarmog'ida yoritib boriladi.

Talaba mustaqil ishini baholash me'zonlari tegishli kafedra tomonidan belgilanadi va fakultet Ilmiy kengashida tasdiqlanadi. Mustaqil ishlarni baholash mezonlari talabalarga o'quv yili (semestri) boshlanishi oldidan metodik materiallar bilan birgalikda tarqatiladi.

Mustaqil ish bo'yicha belgilangan maksimal reyting ballining 55%dan kam ball to'plagan talaba fan bo'yicha yakuniy nazoratga qo'yilmaydi.

Fanlar kesimida talabalarining mustaqil ishlari bo'yicha o'zlashtirishi muntazam ravishda talabalar guruhlarida kafedra yigilishlari va fakultet Ilmiy kengashlarida muxokama etib boriladi, Talabaning mustaqil ishi kafedra arxivida ro'yxatga olinadi va o'quv yili mobaynida saqlanadi.

Foydalaniladigan adabiyotlar ro'yxati

Asosiy adabiyotlar

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo'jaev - Dori vositalari sifatini ta'minlash. 2017.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 "Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari" Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

Qo'shimcha adabiyotlar

1. Mirziyoev SH.M. Erkin va farovon demokratik O'zbekiston davlatini birgalikda barpo etamiz. Toshkent, "O'zbekiston" NMIU, 2017. – 29 b.
2. Mirziyoev SH.M. Qonun ustuvorligi va inson manfaatlarini ta'minlash yurt taraqqiyoti va xalq farovonligining garovi. "O'zbekiston" NMIU, 2017. – 47 b.
3. Mirziyoev SH.M. Buyuk kelajagimizni mard va olijanob xalqimiz bilan birga quramiz. "O'zbekiston" NMIU, 2017. – 485 b.
4. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 7 fevraldagi "O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha harakatlar strategiyasi to'g'risida" gi PF-4947-sonli Farmoni. O'zbekiston Respublikasi qonun hujjatlari to'plami, 2017 y., 6-son, 70-modda
5. Давлат Фармакопеяси XII нашр, Т. 1 М. 1987г. -336 b.
6. Давлат Фармакопеяси XII нашр, Т. 2 М. 1990 г. -398 b.
7. А.Ю. Ибодов, А.Н. Yunusxo'jayev, Q.A. Ubaydullayev. . "Farmatsevtik kimyo". I-qism Toshkent, 2011 y. -582 b.
8. А.Ю. Ибодов, А.Н. Yunusxo'jayev, Q.A. Ubaydullayev. . "Farmatsevtik kimyo". II-qism Toshkent, 2011 y. -560 b.
9. Use of Essential Drugs. WHO Expert Committee on Essential Drugs. Ninth Report. WHO Technical Report Series № 895. Geneva, World Health Organization, 2000, r. 50-61
10. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. WHO Technical Report Series № 937. Geneva, World Health Organization
11. The use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee (including the 13th Model list of Essential Medicines). WHO Technical Report Series № 920, 2004, 133 p.
12. А.П.Арзамцев и др. Анализ лекарственных смесей, Москва 2000 г.
13. Juran's quality handbook / Joseph M. Juran, co-editor-in-chief, A. Blanton Godfrey, co-editor-in-chief. — 5th ed. 1998, - 1700 p.
14. Быстрицкий Л.Д., Бикбаев А.А., Пикула Н.П., Дьяконова Е.В., Соляник Р.Г. Учебное пособие. — Томск: Изд-во ТПУ, 2011. — 258 с.
15. Welty G. Quality assurance: Problem solving and training strategies for success in the pharmaceutical and life science industries Woodhead Publishing Limited, 2013. — 360 p.
16. Обеспечение качества фармацевтических препаратов Библиотечный каталог публикаций ВОЗ Женева 1997, 274 с
17. Pyzdek T. The Six Sigma Handbook. Revised and Expanded. A Complete Guide for Greenbelts, Blackbelts, and Managers at All Levels McGraw-Hill, 2003. - 830 p.
18. Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed– 2nd ed 2007, 418 p.
19. Essentials of Pharmaceutics. Edited by Linda A. Felton 2013, - 785 p.
20. Пятигорская Н.В., Береговых В.В., Мешковский А.П., Пятигорский А.М., Быкова А.В. Учебник. М.: Издательство РАМН, 2013. — 648 с.
21. Quality assurance and quality control process guide for project managers, MDOT Trunkline Projects January 2005, 20 p

Internet saytlari

1. www.wikipedia.com
2. www.pharmapractice.ru
3. www.remedium.ru
4. www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/
5. www.pharmvestnik.ru
6. www.minzdrav.uz
7. www.standart.uz
8. www.lex.uz
9. www.uzpharm-control.uz
10. www.gmpnews.ru

V.GLOSSARIY

Termin	Rus tilidagi sharhi	Ingliz tilidagi sharhi
<p>Analitik pasport (sifat sertifikati) maxsulotni ishlab chiqargan yo keltirayotgan tashkilot tomonidan taqdim etiladigan hujjat. Unda maxsulot haqida ma'lumot (nom, seriya raqami, qayd etish raqami) spetsifikatsiyalarga xavolalar va boshqalar mazkur seriyani tekshirish natijalarini (spetsifikatsiyada keltirilgan barcha ko'rsatkichlari bo'yicha), talablarga mos kelishi va saqlanish muddatini taqdim to'g'risidagi xulosalar keltirilgan bo'lishi shart va mas'ul shaxsning (SNQB) tomonidan imzolangan bo'ladi. Analitik pasport mahsulotning seriyasi bilan taqdim etiladi.</p>	<p>Аналитический паспорт (сертификат качества) документ, выдаваемый предприятием-изготовителем или поставщиком продукции или, в исключительных случаях (вакцины, сыворотки и др.) органом нормативного контроля. Он должен содержать необходимые сведения о продукции (название, номер серии, регистрационный номер ссылки на спецификацию), предприятие-изготовитель и др. результаты испытания данной серии продукции по всем предусмотренным параметрам спецификацией, вывод о соответствии (несоответствии) качества продукции и сроку годности. Аналитический паспорт, подписанный уполномоченным лицом (начальником ОКК), предназначен для сопровождения серии продукции или её части.</p>	<p>Batch certificate - The process of testing and evaluation against specifications designed to document, verify, and recognize the competence of a person, organization, or other entity to perform a function or service, usually for a specified time period.</p>
<p>Dori vositalarining balli mahsuloti- texnologik jarayonning barcha bosqichlaridan o'tgan faqat qadoqlanmagan dozalangan dorivoritikasi.</p>	<p>Балк-продукт лекарственного средства- дозированное лекарственное средство прошедшее все стадии технологического процесса, с исключением окончательной упаковки</p>	<p>BULK PRODUCT- Any product which has completed all processing stages up to, but not including, final packaging.</p>
<p>Biostimulyar – sifat, havfsizlik va samaradorligi bo'yicha avvalro'yxatdan o'tgan etalon innovatsion biologik dori vositasiga o'xshash halqaro patentlamagan nomga ega bo'lgan qayta ishlab chiqarilgan dorivoritikasi.</p>	<p>Биостимуляр-воспроизведенное биологическое лекарственное средство, заявленное как подобное по качеству, безопасности и эффективности ранее зарегистрированному эталонному инновационному биологическому лекарственному средству и имеющее сходное международное непатентованное название</p>	<p>A biosimilar (also known as follow-on biologic or subsequent entry biologic) is a biologic medicinal product which is almost an identical copy of an original product that manufactured by a different company.^[1] Biosimilars are official approved versions of original "innovator" products, and can be manufactured when the original product's patent expires.^[2] Reference to the innovator product is an integral component of the approval</p>
<p>Dori vositalari — kelib chiqishi tabiiy va sun'iy bo'lgan bir yoki bir</p>	<p>Лекарственные средства вещества или их комбинации</p>	<p>MEDICINAL PRODUCT A substance or combination</p>

<p>nechta dori moddalar (substansiyalar) hamda yordamchi moddalar asosida hosil qilingan kasallikning oldini olish, tashxis qo'yish va davolash uchun qo'llashga ruxsat etilgan vositalar.</p>	<p>применяемые для профилактики диагностики лечения заболеваний, реабилитации полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека и животного, растений, минералов методами синтеза или применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции лекарственные препараты</p>	<p>substances presented for treating or preventing disease in human beings or animals. Any substance or combination of substances which may be administered to human beings or animals with a view to making a medical diagnosis or restoring, correcting or modifying physiological functions in human beings or in animals is likewise considered a medicinal product</p>
<p>Dori preparatlari — dozalangan idishga joylangan-o'ralgan qo'llashga tayyor dori vositalari.</p>	<p>Лекарственные препараты - дозированные лекарственные средства в определенной лекарственной форме</p>	<p>Medicinal preparations - dosage means in a particular dosage form.</p>
<p>Dori moddalari (substansiyalari) - kelib chiqishi tabiiy va sun'iy bo'lgan, qo'llashga ruxsat etilgan biologik faol moddalar.</p>	<p>Субстанция - вещество растительного, животного, микробного или синтетического происхождения, обладающее фармакологической активностью и предназначенное для производства и изготовления лекарственных препаратов</p>	<p>Substance - a substance of plant, animal, microbial or synthetic origin exhibiting pharmacological activity and is designed for the production and manufacture of drugs.</p>
<p>Farmakologik vositalar - belgilangan farmakologik faollik ega bo'lib, klinik sinov ob'ektlarida hisoblanadigan muayyan doriv-shaklidagi moddalar yoki moddalar aralashmasi.</p>	<p>Фармакологическое средство - вещество или смесь веществ установленной фармакологической активности и токсичностью, являющееся объектом клинического испытания и потенциальным лекарственным средством</p>	<p>Pharmacological means - substance or mixture of substances with established pharmacologic activity and toxicity that is the object of clinical trials and potential drug;</p>
<p>Farmakopeya — dori vositalarining sifatini, ularni tayyorlash, sifatini miqdor jihatidan nazorat qilishni saqlash shart-sharoitlarini belgilovchi nomlanishini belgilaydigan davlat standartlari to'plami;</p>	<p>Фармакопея - сборник государственных стандартов качества лекарственных средств, имеющий законодательный характер.</p>	<p>Pharmacopoeia - a collection of state standards of the quality of medicines having a legislative character.</p>
<p>Ro'yxatdan o'tkazilgan dori guvohnomasi — dori vositalari tibbiy qo'llanish huquqi uchun O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi ruxsati tasdiqlovchi hujjat.</p>	<p>Регистрационное удостоверение лекарственного препарата - документ подтверждающий факт государственной регистрации лекарственного препарата;</p>	<p>Certificate of registration of the drug - a document confirming the fact of state registration of the drug;</p>
<p>Dori vositalarining, tibbiy buyumlarning davlat reestri - rasmiy hujjat bo'lib, u tibbiy amaliyotida qo'llashga ruxsat etilgan dori vositalari, tibbiy buyumlar ro'yxatidan iborat.</p>	<p>Государственный реестр лекарственных средств - медицинское назначение и медицинская техника - документ учета зарегистрированных разрешенных к медицинскому применению в Республике</p>	<p>State Register of medicinal products-medical devices and technical- accounting document registered and permitted for medical use in the Republic of Uzbekistan medicines, medical devices and medical equipment;</p>

	Ўзбекистан лекарственны средств, изделий медицинско назначения и медицинско техники;	
Generik dori vositalari (generiklar) — pate berilganlaridan qolishmaydiga lekin boshqa ishlab chiqaruvchi tomonidan tayyorlangan dori preparatlari.	Генерик (воспроизведенный) лекарственный препарат соответствующий оригинальному препарату по составу активных веществ, лекарственной форме поступивший в обращение после истечения срока действия охранных документов и оригинальный препарат, либо патенту на лицензионному соглашению	A generic drug is a pharmaceutical drug that is equivalent to a brand name product in dosage, strength, route of administration, quality performance, and intended use. ^[1] The term may also refer to a drug marketed under its chemical name without advertising, ^[2] or to the chemical makeup of a drug rather than the brand name under which the drug is sold
Gomeopatik vositalar - gomeopatik qoidalarga bino qo'llaniladigan va davlat reestrini maxsus bo'limiga kiritilgan dorilar.	Гомеопатические лекарственные средства одно или многокомпонентные препараты, содержащие, как правило, микродозы активных соединений, производящиеся по специальной технологии предназначенные для перорального, инъекционного или местного применения в виде различных лекарственных форм	The law of similars states that a disease is cured by a medicine that creates symptoms similar to those the patient is experiencing. Hence, an important part of the prescription of a homeopathic medicine is a lengthy interview to determine all the symptoms. The homeopathic physician then prescribes the medicine that best matches the symptoms. The principle of the single remedy states that a single medicine should cover all the symptoms the patient is experiencing: mental, emotional and physical. The principle of the minimum dose has two parts. First, the homeopathic doctor prescribes only a small number of doses of the homeopathic medicine and waits to see what effect the medicine has. Second, the medicine is given in an infinitesimal dose.
Farmatsevtik faoliyat — dori vositalarini, tibbiy buyumlar yaratish bo'yicha izlanishlarni tadqiqotlarni, shuningdek ular ishlab chiqarish, tayyorlash, sifati nazorat qilish, standartlashtirish ro'yxatdan o'tkazish, saqlash axborot berish, yetkazib berishni realizatsiya qilishni qamrab oladigan faoliyat.	Фармацевтическая деятельность - деятельность включающая в себя оптовую торговлю лекарственными средствами, их хранение, перевозку и (или) розничную торговлю лекарственными препаратами, их отпуск, хранение, перевозку, изготовление лекарственных препаратов;	Pharmaceutical activity - an activity which includes the wholesale of medicinal products, their storage, transportation and (or) retail sale of medicinal preparations, their manufacture, storage, transport, manufacture of drugs;
Sifatni ta'minlash - dori vositalari sifatiga javob berishini tekshirish	Обеспечение качества совокупность организационных мероприятий, предпринимаемых	Quality Assurance (QA) - An integrated system of management activities involving planning,

	в селях гарантии соответствия качества выпускаемых лекарственных средств, соответствующим требованиям, установленным при их государственной регистрации	implementation, assessment, reporting, and quality improvement to ensure that a process, item, or service is of the type and quality needed and expected by the client.
Sifat auditi-sifatni baxolajarayoni	Аудит качества - процедура оценки качества;	Audit (quality) - A systematic and independent examination to determine whether quality activities and related results comply with planned arrangements and whether these arrangements are implemented effectively and are suitable to achieve objectives.
Qalbakilashtirilgan dori vositasi - tarkibi va (yoki) ishlab chiqaruvchi haqida yolg'on ma'lumot iloqilingan dori vositasi.	Фальсифицированное лекарственное средство лекарственное средство сопровождаемое ложной информацией о его составе (или) производителе;	Counterfeit drugs - the drug, followed by false information about its structure and (or) the manufacturer;
Sifatsiz dori vositasi — Yaroqsiz holga kelgan dori vositasi va (yoki) yaroqlilik muddati o'tgan dori vositasi.	Недоброкачественное лекарственное средство лекарственное средство, не соответствующее требованиям фармакопейной статьи либо в случае её отсутствия соответствующим требованиям нормативной документации или нормативного документа;	Substandard medicines - a drug that does not match the requirements of pharmacopeia article or in case of lack of regulatory requirements or regulations
Yaxshi laboratoriya amaliyot prinsiplari (Good Laboratory Practice (GLP): Inson sog'lig'ini saqlash va tashqi muhit xavfsizlik sohasidagi sinovlar tashkillashtirish, rejalashtirish nazorat qilish va olib borish tartibi xamda rasmiylashtirish arxivlashtirish va olingan natijalar taqdim etishga oid jarayonlari sifatini ta'minlash tizimi.	Надлежащая производственная практика составная часть систем обеспечения качества, гарантирующая производство и контроль качества лекарственных средств и соответствующих стандартам в соответствии с их назначением требованиями регистрационной дозы	Good Laboratory Practice (GLP) embodies a set of principles that provides a framework within which laboratory studies are planned, performed, monitored, recorded, reported and archived. These studies are undertaken to generate data by which the hazards and risks to users, consumers and third parties, including the environment, can be assessed for pharmaceuticals (only preclinical studies), agrochemicals, cosmetics, food additives, feed additives and contaminants, novel foods, biocides, detergents etc.... GLP helps assure regulatory authorities that the data submitted are a true reflection of the results obtained during the study and can therefore be relied upon when making risk/safety assessments.
Sifat – tayyor mahsulotning xossalarini belgilab beruvchi ko'rsatkichlar majmui. Belgilangan maqsadga va qayd etilgan	Качество (лат. qualitas качество, свойство) совокупность признаков определяющих свойства готового	Quality - The totality of features and characteristics of a product or service that bears on its ability to meet the stated or implied needs and

materiallariga kiritilgan asos texnologik jarayonning parametrlariga mos kelishi.	продукта, это соответствие предназначенному применению и основным параметрами технологического процесса включенным в регистрационные материалы	expectations of the user.
Dori vositalarining sifati ta'minlash (drug quality assurance pharmaceutical quality assurance) dori vositalarining belgilangan sifatlari talablariga mos kelishini ta'minlash maqsadida qabul qilingan barcha tashkiliy chora-tadbirlar majmuasi	Безопасность лекарственных средств - характеристика лекарственного средства основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью;	drug safety - characteristic of the drug, based on a comparative analysis of its effectiveness and the risk of injury;
Sifatni boshqarish – sifat bo'yicha talablarni bajarishda qo'llaniladigan metodlar va faoliyat turlari	Управление качеством (quality management) - методы и виды деятельности оперативного характера, используемые для выполнения требований к качеству. Их осуществляют путем планирования, управления, обеспечения улучшения качества в рамках системы качества.	Quality Management - That aspect of the overall management system of the organization that determines and implements the quality policy. Quality management includes strategic planning, allocation of resources, and other systematic activities (e.g., planning, implementation, and assessment) pertaining to the quality system
Standart operatsion protseduralar SOP (standard operating procedures; SOPs) - tadqiqot o'tkazish jarayonlari yoki boshqa faoliyat ta'riflangan batafsil yozma yo'riqnomalar.	СОП (СОП)- Стандартная операционная процедура	Standard Operating Procedure (SOP) - A written document that details the method for an operation, analysis, or action with thoroughly prescribed techniques and steps that is officially approved as the method for performing certain routine or repetitive tasks.
Standart namunalar (reference standards, reference substance reference materials) tekshirilayotgan dori vositasining sifatini fiziko-kimyoviy va biologik usullar yordamida tahlil qilish taqqoslash uchun foydalaniladigan moddalar (farmakopeya maqolasi keltirilgan bo'lsa). Ular kimyoviy va biologik standart namunalarga bo'linadi. Bitta standart namunada bir vaqtning o'zida ham fiziko-kimyoviy, ham biologik tahlillarga foydalanish mumkin.	Стандартные образцы (сравнительно применяемые для контроля качества лекарственных средств) - это вещества, которыми проводят сравнительный анализ испытуемых лекарственных средств при проведении физико-химического анализа с использованием физико-химических и биологических методов. Они подразделяются условно на химические и биологические. Один и тот же СО в соответствии с указаниями фармакопейной статьи может быть использован для физико-химических, для биологических анализов.	Standard Reference Material - A quality control tool that is a matrix-specific, single or multi-component mixture of analytes that has been certified by an entity external to the laboratory performing the analysis for a particular concentration. This quality control element is used to monitor accuracy.
Validatsiya - rasmiylashtirilgan tekshirish bo'lib, unda tanlangan tekshirish jarayonini amalga oshirishda mazkur mahsulotga avvaldan tanlangan spetsifikatsiya	Валидация - документально подтверждение путем представления объективных доказательств того, что установленные требования	VALIDATION Action of proving in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice, that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually

<p>bo'yicha olinishi mumkin bo'lgan ma'lumotlar to'laqonli ekanligi haqida yuqori darajada kafillik berishdir.</p>	<p>предназначенные для конкретного применения должны соблюдены;</p>	<p>leads to the expected results (see also qualification).</p>
<p>Spetsifikatsiya – bu xomashyo mahsulotlarga qo'yilgan talablarning yig'indisi bo'lib, dori vositasi ishlab chiqarishda foydalaniladigan dori preparatlarini sifatini baholash uchun asosiy hisoblangan hujjat.</p>	<p>Спецификация - документ, содержащий требования к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве лекарственных средств, являющийся основой для оценки качества лекарственных препаратов.</p>	<p>Specification - A document stating requirements and referring to drawings or other relevant documents. Specifications should indicate the means and criteria for determining conformance.</p>
<p>Akkreditatsiya - Bevosita nufuzli tashkilot tomonidan rasmiy taqdim olingan qonun himoya qiluvchi tashkilot vakili yoki tashkilot vakili bajaradigan aniq belgilangan ishlar jarayoni. Shuningdek, akkreditatsiya jarayoni akkreditatsiya bo'yicha maxsus vakolatli organ tomonidan o'rnatilgan qonun va boshqaruvo doirasida amalga oshirilishi mumkin.</p>	<p>Аккредитация-Процедура, осуществляемая посредством авторитетного официального органа, признающего правомочность лиц или органа выполнять конкретные работы. При этом процедура аккредитации должна проходить в рамках правил и управления (система аккредитации) установленных специализированным уполномоченным органом по аккредитации.</p>	<p>Accreditation is the process in which certification of competency, authority, or credibility is presented. Organizations that issue credentials or certify third parties against official standards are themselves formally accredited by accreditation bodies (such as UKAS); hence they are sometimes known as "accredited certification bodies".^[1] The accreditation process ensures that their certification practices are acceptable, typically meaning that they are competent to test and certify third parties, behave ethically and employ suitable quality assurance.</p>

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

Ro'yxatga olindi:
№ BD 5510500-4.04
2019 yil 1 - 08

Sog'liqni saqlash vazirligi

231 -

2019 yil -



DORI VOSITALARINI SIFATINI TA'MINLASH

FAN DASTURI

Bilim sohasi:	500000	- Sog'liqni saqlash va ijtimoiy ta'minot
Ta'lim sohasi:	510000	- Sog'liqni saqlash
Ta'lim yo'nalishlari:	5510500	- Farmatsiya (Farmatsevtik tahlil)

Toshkent – 2019

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining 2019 yil 12.09
dagi "29" - sonli buyrug'ining 1 -ilovasi bilan fan dasturi ro'yxati
tasdiqlangan.

Fan dasturi O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi
tibbiyot oliy va o'rta mahsus kasb-xunar ta'lim muassasalari faoliyatini
Muvofiqlashtiruvchi kengashining 2019 yil "1" - buyruq dagi "2" - sonli
bayonnomasi bilan ma'qullangan.

Fan dasturi Toshkent Farmatsevtika institutida ishlab chiqildi.

Tuzuvchilar:

- Jalilov F.S. - TFI "Dori vositalarini standartlashtirish va sifat
menenjmenti" kafedrasini mudiri, farm.f.n., dotsent.
- Gaibnazarova D.T. - TFI "Dori vositalarini standartlashtirish va sifat
menenjmenti" kafedrasini dotsenti, farm.f.n.
- Vaxidova N.M. - TFI "Dori vositalarini standartlashtirish va sifat
menenjmenti" kafedrasini assistenti

Taqrizchilar:

- Olimov X.Q. - TFI "Farmatsevtik kimyo" kafedrasini mudiri, farm.f.n.,
dotsent
- Xamdamov M.M. - Dori vositalarini standartlash ilmiy markazi sinov
markazi direktori

Fan dasturi Toshkent farmatsevtika institut Kengashida ko'rib chiqilgan va tavsiya
qilingan (2019 yil "27.09" dagi "1" -sonli bayonnoma).

I. O'quv fanining dolzarbligi va oliy kasbiy ta'limdagi o'rni

Hozirgi kunda dori vositalarini sifatini ta'minlash fani muxim ahamiyatga ega bo'lib, bunga sabab dori vositalarining sifatiga qo'yilayotgan talabning ortib borishidir. YA'ni sifat olingan oxirgi mahsulotda emas balki uning xom ashyodan boshlab to bemorga etib borilguncha bo'lgan barcha bosqichlarni o'z ichiga oladi. Fanni o'rganish davomida – GMP, GLP, GCP, ISO, ICH standartlari va PIC/C ko'rsatmalariga e'tibor qaratiladi.

Fanni o'rganish natijasida kerakli bilim va amaliy ko'nikmalariga ega bo'lgan farmatsevt, MX talablari asosida dori vositasini sifatiga baho bera olish malakasini egallashdan tashqari dori vositalarini ro'yxatga olish, ularni olishda foydalanilayotgan xom ashyo, texnologik jarayondagi oraliq mahsulotlar, jixozlar, binolar, saqlash sharoitlari, tashilishi sifatini baholash, dori vositasini olinish jarayonida xavfsizlikni ta'minlash, xar bir jarayon uchun standart operatsion tadbir rejalarini, texnologik reglamentlarni tuzish, ro'yxatdan o'tkazish masalalarini ham hal eta oladi. Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qollaniladigan zamonaviy usullar. Ularning nazariy asoslari va amaliy qollanilishi, qollaniladigan kimyoviy va fizik-kimyoviy usullarini tanlashni o'rganish va amaliyotga tatbiq etish uchun bilim va qonikmalarga ega bolish kabi omillarni ilish muhim ahamiyatga ega. Dasturda farmatsiya yo'nalishi talabalarining dori vositalarini standartlash va sertifikatlashtirish soh asida ishlab chiqiladigan me'yoriy hujjatlar, ularni tuzish, qayd qilish hamda O'zbekiston Respublikasiga kirib kelayotgan va ishlab chiqariladigan dori vositalariga va tibbiyot texnika vositalariga standartlash va sertifikatlashtirish tizimi va aniq maqsadga yo'naltirilgan muammolarni hal etish masalalariga e'tibor qaratib, talabalarda ko'nikma va malakalarini shakllantirish. Ushbu dastur ana shu fanning nazariy va amaliy tamoyillarini qamrab olgan.

II. O'quv fanining maqsadi va vazifalari

Dori vositalari sifatini ta'minlash fanini o'qitishdan maqsad - bugungi kunda O'zbekiston Respublikasi farmatsevtika sohasi uchun xalqaro standartlarni joriy etish maqsadida davlat ta'lim standartlarida bakalavrga qo'yilgan talablarga muvofiq mehnat bozori talablariga javob beruvchi, shu sohada bilim, ko'nikma va malakalarga ega bo'lgan raqobatbardosh mutaxassislar tayyorlashdan iborat.

Fanni vazifasi:

- farmatsevtika sohasidagi eng so'nggi yutuqlardan foydalanib, dori vositalari sifatini ta'minlash tizimida jahon andozalari va tajribalarini inobatga olgan xolda bakalavrlarni;

-dori vositalarining GMP, GLP, GCP talablari asosida ishlab chiqilganligini ta'minlash; ishlab chiqarish va sifatini nazorat qilish jarayonlarini to'g'ri rasmiylashtirish; qadoqlov vositalari va xom ashyolari sifatini ta'minlash; oraliq mahsulotlarni va texnologik jarayonlarni nazorat qilish; yordamchi va texnologik jarayonlar, analitik usullar, texnologik va laboratoriya jixozlarini validatsiyalash va xakozo; tayyor mahsulotning sifatini me'yoriy hujjatlar va yo'riqnomalar asosida baxolash; dori vositalarini texnologik reglamentini ishlab chiqish; dori vositalarini

ishlab chiqarishda sifati, faolligi va bezararligini ta'minlash (samoinspeksiya va audit) samaradorligini oshirish kabi masalalar bo'yicha bilim, ko'nikma va malakalar egallashdan iborat.

Fanni o'rganish jarayonida talaba dunyoqarashining o'sishga, dialektik qonuniyatlarning mujassamlanishiga, barkamol shaxs bo'lib shakillanishiga ham e'tibor berildi. Dori vositalari sifatiga va o'qitish jarayoniga qo'yilgan talablarning mukammallashuvini xisobga olgan holda mazkur dasturning nazariy qismi 15–20%, laboratoriya mashg'ulotlari qismi esa 30–35% o'zgartirilishi mumkin.

Fan bo'yicha talabalarning bilimi, ko'nikma va malakalariga quyidagi talablar qo'yiladi.

Talaba:

- fanning asosiy tushunchalari, uning maqsad va vazifalari, rivojlanish bosqichlari;
- dori vositalari sifatini ta'minlash sohasidagi ilmiy tekshirishlarning asosiy yo'nalishlari;
- farmatsevtika sohasidagi eng so'nggi yutuqlar;
- dori vositalari sifatini ta'minlash tizimida jahon andozalarini va tajribalari;
- dori vositalarini ishlab chiqarish va sifatini nazorat qilish jarayonlari;
- qadoqlov vositalari va xom ashyolarning sifatini baholash;
- yordamchi, oraliq mahsulotlarni va texnologik jarayonlarni nazorat qilishdagi analitik usullar;
- tayyor mahsulotning sifatini me'yoriy hujjatlar va yo'riqnomalar asosida baholash haqida *tasavvuriga ega bo'lishi*;
- dori vositalarining sifatini xalqaro standartlar asosida baholash;
- farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida sifatini nazorat qilish tizimi;
- dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida ularning sifati, faolligi va bezararligini nazorat etish (samoinspeksiya va audit), samaradorligini oshirish qonuniyatlarini;
- xom ashyolari sifatini baholashda qo'llaniladigan tahlil usullari;
- dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonidagi oraliq mahsulotlar va texnologik jarayonlarni nazorat qilish usullarini bajara *bilish va ulardan foydalana olish*;
- sanoat korxonalarida xom ashyo, yordamchi va tayyor mahsulotlarning sifatini baholashda qo'llaniladigan analitik usullar;
- dori vositalari standartlari va ularni ishlab chiqish;
- dori vositalarini barqarorligini ta'minlashini *amaliy ko'nikmalariga ega bo'lishi lozim*.

III. Asosiy nazariy qism (ma'ruza mashg'ulotlari)

1 –mavzu. Fanga kirish. Dori vositalarining sifatini ta'minlash konsepsiyasi, uning asosiy yo'nalishlari va bosqichlari

Dori vositalarini sifatini ta'minlash fani muxim ahamiyatga ega bo'lib, bunga sabab dori vositalarining sifatiga qo'yilayotgan talabning ortib borishidir. YA'ni sifat olingan oxirgi mahsulotda emas balki uning xom ashyodan boshlab to bemorga etib borungigacha bo'lgan barcha bosqichlarni o'z ichiga oladi. Fanni

o'rganish davomida – GMP, GLP, GCP, ISO,ICH standartlari va PIC/C ko'rsatmalariga e'tibor qaratiladi.

Dori vositalari sifatini ta'minlash tizimi bu eng avvalo dori vositalarining xavfsizligi, faolligini kafolatlab berish va ularning xayotiy siklida sifatini ta'minlashga imkon yaratishdir. Dori vositalari sifatini ta'minlash o'z ichiga quyidagilarni oladi: xom ashyo va oraliq mahsulot sifati, texnologik jarayon, asbob-uskunalar, tahlil usullari, mutaxassislar kvalifikatsiyasi, me'yoriy hujjatlar va xokazo (GMP, GLP,GCP,GDP, GPP, GRP, GXP).

Dori vositalarini sifatini ta'minlashda xalqaro darajaga chiqish uchun GMP talablariga javob berish, halqaro standartlardan foydalanish va ularda keltirilgan ko'rsatkichlarga ta'rif berish va izoxlay bilish (dori vositalar sifati, faolligi, xavfsizligi, sifatini ta'minlash, sifatni ta'minlash tizimi, dori vositalar sifat mezonlari, standart operatsion jarayon, sifat spetsifikatsiyasi, nazorat strategiyasi, farmatsevtik sifat tizimi) lozim bo'ladi.

2–mavzu. Sifat va uning qismlari . Sifatni rivojlanish bosqichlari

Dori vositalari sifatini ta'minlash fanini o'rganishdan asosiy maqsad bugungi kunda O'zbekiston Respublikasi farmatsevtika sohasi uchun xalqaro standartlarni joriy etish maqsadida davlat ta'lim standartlarida bakalavrga qo'yilgan talablarga muvofiq mehnat bozori talablariga javob beruvchi, shu sohada bilim, ko'nikma va malakalarga ega bo'lgan raqobatbardosh mutaxassislar tayyorlashdan iborat.

3 – mavzu. Dori vositalari sifatini ta'minlashdagi xalqaro standartlar

Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (VOZ-JSST), Insonlar uchun qo'llaniladigan dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazishga qo'yilgan texnik talablarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiyalash) bo'yicha Halqaro konferensiya (ICH), yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti (GMP), farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar Xalqaro federatsiyasining assotsiatsiyasi (IFPMA) paydo bo'lishi, vazifalari va talablari, shuningdek, rivojlangan davlatlarning sifat standartlari (AQSH, Buyuk Britaniya, Germaniya, Yaponiya, Rossiya) ham muxokama qilinadi.

4 – mavzu. Mahalliy va chet eldan kirib kelayotgan dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish tartibi

O'zbekiston Respublikasida dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazish tartibi , MH larning metrologik nazorati, tekshirilayotgan ko'rsatkichlarni aniqlash,ularni baholash,tahlil qilish, tahlil usullarini va asboblarini tanlash, ularning davlatlararo standartlar, davlat standartlari talablariga javob berishini aniqlash, Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish va ularni sotish uchun litsenziyani olish CTD formati

5 – mavzu. Farmatsevtika korxonalarining nazorat tahlil laboratoriyalarida sifatni boshqarish tizimi

Farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarida sifatni boshqarish. Sifatni nazorat qilish bo'limi faoliyatining tamoillari. Nazorat tahlil laboratoriyalarida

(dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari) dori vositalari sifatini nazorat qilish.

Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida sifatni boshqarish. Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida analitik tahlil. Sifatni nazorat qilish bo'limi faoliyatining tamoillari. SNQB ning asosiy vazifalari. Nazorat tahlil laboratoriyalarida (dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari) dori vositalari sifatini nazorat qilish. Dori vositalari sifatining dastlabki nazorati. Dori vositalari sifatining keyingi tanlab nazorati. Dori vositalari sifatining arbitraj nazorati. Kirish nazoratini o'tkazish tartibi. Bosqichma-bosqich (operatsion) korxonada ichidagi nazoratini o'tkazish tartibi.

6 – mavzu. Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan tahlil usullarining tavsifi

Usulning aniqligi yoki to'g'riligi (accuracy) va o'zaro mos kelishi (precision). Usulning o'zgarmasligi (turg'unligi) yoki ishonchligi (robustness or ruggedness). Usulning chiziqchiligi va diapazoni (linearity u range), o'ziga xosligi yoki tanlanganligi (specificity, selectivity). Usulning sezgirligi (sensitivity) va analitik sohasi.

7 – mavzu. Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan tahlil usullariga qo'yilgan talablar

Analitik usullarning ishlash qobiliyatini tekshirish. Analitik usullar attestatsiyasi (validatsiyasi). Analitik usullarga qo'yilgan talablar. Analitik asboblarning attestatsiyasi. Asboblarning attestatsiyasini o'tkazish bosqichlari. Asboblarning kategoriyalari.

8 – mavzu. Farmatsevtik ishlab chiqarish. Substansiyalar sifatini baholash

Substansiyalarning fizik ko'rsatkichlari. Substansiyalarning sifatiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlar. Substansiyalarning havfsizligiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlar. Sanoatda ishlab chiqariladigan substansiyalar sifatiga qo'yilgan farmakopeyaviy talablar. Substansiyalar tahlilining o'ziga xos tomonlari. Analitik xizmatning korxonada mahsulot ishlab chiqarish jarayonida bosqichlar bo'yicha amalga oshirilishi. O'zbekiston respublikasida ishlab chiqilib amaliyotga tatbiq etilgan original dori moddalar sifatini nazorat qilish.

9 – mavzu. Dori vositalarining hayotiy davrida sifatni ta'minlash

Dori vositalarining hayotiy davri. Dori preparatini ishlab chiqarish. Sifat tushunchasi. Dori preparatini ishlab chiqarish darajasi. Original va jenerik preparatlarni ro'yxatdan o'tkazish talablari. Dori vositalarining asosiy xususiyatlari. "Yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti" mazmun va mohiyati. "Yaxshi laboratoriya amaliyoti" mazmun va mohiyati. "Yaxshi klinika amaliyoti" mazmun va mohiyati. "Yaxshi distribyuterlik amaliyoti" mazmun va mohiyati. "Yaxshi saqlash amaliyoti" mazmun va mohiyati.

10 – mavzu. Tabiiy xom ashyodan tayyorlangan dori vositalari sifatini ta'minlash

Dastlabki xom ashyo spetsifikatsiyasi. Fitopreparatlar tahlili. Dorivor o'simlik xomashyosidan olingan dori preparatlarining sifat ko'rsatkichlarini aniqlashda farmakopeyaviy usullarning qo'llanilishi. Efir moylari, anratsen unumlari, flavonoidlar va alkaloidlar guruhiga kirgan dori vositalari sifatini nazorat qilishda qo'llaniladigan fizik, kimyoviy usullar. Murakkab tarkibli fitopreparatlar sifatini ta'minlash usullari.

11 – mavzu. Me'yoriy hujjatlarni metrologik ekspertizasini tashkil qilish va o'tkazish tartibi

Metrologik ekspertizadan o'tishi kerak bo'lgan hujjatlar. Metrologik ekspertizaning asosiy vazifalari. Qo'chovlar aniqligiga qo'yilgan talablar. Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan tahlil usullarining aniqligi, to'g'riligi, laboratoriyalararo qataruvchanligi, chiziqliligi, korrelyatsion koeffitsientini aniqlash.

12 – mavzu. Steril dori vositalarining sifatini nazorat qilish

Steril mahsulotlarni ishlab chiqarish zonaları. Parenteral dori vositalari turlari. In'eksion dori shakllari spetsifikatsiyasi. Suvga qo'yilgan talablar.

13 – mavzu. Jihozlar tozaligi va uni aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar

Jihozlar tozaligi va kontaminatsiya turlari. Jihozlarni tozalash usullari. Jihozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar. Jihozlar yuzasidagi kontaminantlar uchun maqbullik mezonini aniqlash.

14 – mavzu. Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang'ich materiallar va qadoqlov vositalari

Dori turlarining takomillashgan shakllari tahlilining o'ziga xos tomonlari. Analitik xizmatning korxonada mahsulot ishlab chiqarish jarayonida bosqichlar bo'yicha amalga oshirilishi. Dori vositalarini ishlab chiqarishda qo'llaniladigan qadoqlov vositalari sifatiga qo'yilgan talablar. Dori vositalarining saqlanishi, tashilishi, tarqatilishi va sotilishidagi sifatini ta'minlash. Boshlang'ich materiallar. Qadoqlov materiallari. Namuna olish va tahlil qilish tartibi. Kirish nazoratini o'tkazish tartibi.

15 – mavzu. Spetsifikatsiyalar

Spetsifikatsiyalar. Spetsifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar). Dori vositalarini ishlab chiqarishda qo'llaniladigan me'yoriy hujjatlar. Materiallar uchun spetsifikatsiyalar. Oraliq va tayyor mahsulotlar uchun spetsifikatsiyalar. Spetsifikatsiyalardan og'ishlarni tahlil qilish. Nazorat qilish natijalari va spetsifikatsiyalardan og'ishlar tahlili. Laboratoriyadagi qo'shimcha tahlillar. Chetlanishlarni baholashdagi rahbarning mas'uliyati

16 – mavzu. Sinov laboratoriyalarida sifatni ta'minlash

Sinov markazining tashkiliy tuzilishi. Sifatni ta'minlash dasturi. Sinaluvchi va standart ob'ektlar. Standart operatsion jarayonlar (SOP). Hujjatlar va materiallarni saqlash. Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida dori vositalarini ishlab chiqarish bilan bog'liq bo'lgan barcha standart faoliyatlar va/yoki jarayonlar. Dori vositasini ishlab chiqarish va sifatini nazorat qilish bilan bog'liq bo'lgan jarayonlarda qo'llaniladigan uskunalarni ishlatish va kalibrlash.

17–mavzu. Standart operatsion jarayonlar (SOJ) ning dori vositalarini sifatini ta'minlashdagi ahamiyati

Standart operatsion jarayonlar haqida umumiy tushunchalar. Standart operatsion jarayonlar xarakteristikasi. Standart operatsion jarayonlar klassifikatsiyasi. Standart operatsion jarayonlar ishlab chikishga umumiy talablar. Hujjatlar tayyorlanishining asosiy talablari. Yo'riqnomalar, algoritmlar.

18–mavzu. Standart operatsion tizimlarning sifat kursatkichlarini aniklashda qo'llanilishi

GMP talablariga binoan dori vositalarini (DV) ishlab chiqarish qoidalari. Ishlab chiqarishga talablar. Tayyor DV sanoatda ishlab chiqarish. Farmatsevtik ishlab chiqarishda hujjatlarni tayyorlash yaxshi amaliyoti (GDP).

19–mavzu. Dori vositalari sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan reaktivlar, indikatorlar, jixozlar, asbob-uskunalar sifatini ta'minlash

Dori vositalari sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan reaktivlar, indikatorlar, jixozlar, asbob-uskunalar sifatini ta'minlash

20 –mavzu. Farmatsevtik ishlab chiqish. Substansiyalar sifatini baholash

Substansiyalarning fizik ko'rsatkichlari. Substansiyalarning sifatiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlar. Substansiyalarning havfsizligiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlar. Sanoatda ishlab chiqariladigan substansiyalar sifatiga qo'yilgan farmakopeyaviy talablar. Substansiyalar tahlilining o'ziga xos tomonlari. Analitik xizmatning korxonada mahsulot ishlab chiqarish jarayonida bosqichlar bo'yicha amalga oshirilishi. O'zbekiston respublikasida ishlab chiqilib amaliyotga tatbiq etilgan original dori moddalar sifatini nazorat qilish.

21 –mavzu. Tabiiy xom ashyodan tayyorlangan dori vositalari sifatini ta'minlash

Dastlabki xom ashyo spetsifikatsiyasi. Fitopreparatlar tahlili. Dorivor o'simlik xomashyosidan olingan dori preparatlarining sifat ko'rsatkichlarini aniqlashda farmakopeyaviy usullarning qo'llanilishi. Efir moylari, anratsen unumlari, flavonoidlar va alkaloidlar guruhiga kirgan dori vositalari sifatini nazorat qilishda qo'llaniladigan fizik, kimyoviy usullar. Murakkab tarkibli fitopreparatlar sifatini ta'minlash usullari.

22 –mavzu. Steril dori vositalarining sifatini ta'minlash

Steril mahsulotlarni ishlab chiqarish zonalarini. Parenteral dori vositalari turlari. In'ekson dori shakllari spetsifikatsiyasi. Suvga qo'yilgan talablar.

23- mavzu. Ko'z tomchilarini sifatini ta'minlash.

Ko'z tomchilariga qo'yilgan talablar, sifat ko'rsatkichlarni belgilash va ularni normalari.

24 –mavzu. Jihozlar tozaligi va uni aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar

Jihozlar tozaligi va kontaminatsiya turlari. Jihozlarni tozalash usullari. Jihozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar. Jihozlar yuzasidagi kontaminantlar uchun maqbullik mezonini aniqlash.

25–mavzu. Yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplari

Sinov markazining tashkiliy tuzilishi va xodimlari. Sinov markazi ma'muriyatining majburiyatlari.

26–mavzu. Me'yoriy hujjatlarni metrologik ekspertizasini tashkil qilish va o'tqazish tartibi

Metrologik ekspertizadan o'tishi kerak bo'lgan hujjatlar. Metrologik ekspertizaning asosiy vazifalari. O'lchovlar aniqligiga qo'yilgan talablar.

27–mavzu. Qattiq dori turlarini sifatini ta'minlash

Tabletkalarga qo'yilgan talablar, sifat ko'rsatkichlarni belgilash va ularni normalari

28–mavzu. YUmshoq dori turlarini sifatini ta'minlash

Surtmalarga qo'yilgan talablar, sifat ko'rsatkichlarni belgilash va ularni normalari

29–mavzu. Tashqi maqsadlar uchun ishlatiladigan dori turlarini sifatini ta'minlash

Tashqi maqsadlar uchun ishlatiladigan dori turlarini qo'yilgan talablar, sifat ko'rsatkichlarni belgilash va ularni normalari

IV. Amaliy mashg'ulotlar bo'yicha ko'rsatma va tavsiyalar

Fan bo'yicha amaliy mashg'ulotlar namunaviy o'quv rejada ko'zda tutilmagan

Laboratoriya mashg'ulotlari bo'yicha ko'rsatma va tavsiyalar

Laboratoriya mashg'ulotlar uchun quyidagi mavzular tavsiya etiladi:

1. Dori vositalarini sifatini ta'minlash faniga kirish, maqsad va vazifalari. GMP, ICH qoidalarini qiyosiy o'rganish
2. Dori vositalari sifatini ta'minlashda foydalaniladigan sifat ko'rsatkichlarini aniqlash
3. Dori vositalari sifatini xalqaro standartlarga qiyoslab baholash

4. Fenotiazin hosilalari guruhiga kiruvchi dori moddalarning chinligini aniqlashda farmakopeyaviy nazorat usullari. (USP, EuroPh, BPh).
5. Dori vositalari sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan reaktivlar, indikatorlar, jixozlar, asbob-uskunalar sifatini ta'minlash
6. Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan fizikaviy tahlil usullariga qo'yiladigan talablar
7. Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan kimyoviy tahlil usullariga qo'yiladigan talablar
8. Dori vositalarini sifatini baholashda qo'llanadigan farmakopeyaviy usullar. Chinlikni aniqlashdagi xromagen reaksiyalar. (rangli reaksiyalar)
9. Dori vositalarini sifatini baholashda qo'llanadigan farmakopeyaviy usullar. Chinlikni aniqlashdagi xromagen reaksiyalar. (cho'ktiruvchi reaksiyalar)
10. Farmatsevtik tahlilda buffer tizimlar
11. Faol farmatsevtik substansiyalar sifatini ta'minlash. Sulgin substansiyasi tahlili
12. Faol farmatsevtik substansiyalar sifatini ta'minlash. Yurak glikozidlari guruhiga kirgan substansiya tahlili
13. Vitaminlar guruhiga kirgan substansiyalar va dori vositalari tahlili
14. Alkaloidlar guruhiga kirgan substansiyalar va dori vositalari tahlili
15. Dori vositalarining hayotiy siklida sifatini ta'minlash
16. Dori vositalarini olishda foydalaniladigan xom ashyo sifatini baholash
17. Tabiiy xom ashyodan tayyorlangan dori vositalari sifatini ta'minlash. Dori vositalari sifatini ta'minlash bosqichlari arslonquyruq nastoykasi tahlili misolida
18. Steril dori turlarini ishlab chiqarishda sifatini ta'minlash. Tozalangan suv tahlili
19. Steril dori turlarini ishlab chiqarishda sifatini ta'minlash. Ko'z tomchilar dori preparatlarining sifatini ta'minlash
20. Steril dori turlarini ishlab chiqarishda sifatini ta'minlash. In'yeksion eritmalar sifatini ta'minlash
21. Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang'ich materiallari va qadoqlov vositalari
22. Dori vositalarini sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan tahlil usullari
23. Qattiq dori turlarini ishlab chiqarish jarayonida sifatni ta'minlash
24. Dori vositalari tahlilida kislorod oqimida kuydirish usullarining qo'llanilishi
25. Murakkab tarkibli dori vositalar tahlili. Ringerlok in'eksion eritmasi
26. Murakkab tarkibli dori vositalar tahlili. Tabletkalar dori shakli
27. Uchuvchan dori vositalarini tahlilida GX qo'llanilishi: dori vositalari tarkibidagi qoldiq organik erituvchilarni aniqlash. Kamforaning spirtli eritmasi
28. Dori vositalarini tahlilida kompleks usullarni qo'llanilishi (xromatosepektroskopiya va xromatofotoelektrokolorimetriya)

Laboratoriya mashg'ulotlarida talabalar turli guruh dori vositalarining sifatini ta'minlash maqsadida, sifat ko'rsatkichlarini aniqlash, sifat standartlari asosida mahsulot sifatini baholash, sifat standartlarini qiyoslash, qo'llanilgan usullar va natijalarni interpretatsiyalash, sifat sertifikatini tuzish, standart operatsion jarayonlar tuzish kabi masalalar bilan shug'ullanadilar.

Amaliy ko'nikmalar ro'yxati:

1. Sanoat korxonalarida xom ashyo, yordamchi va tayyor mahsulotlarning sifatini baholashda qo'llaniladigan analitik usullar;
2. Dori vositalari standartlari va ularni ishlab chiqish;
3. Dori vositalarini barqarorligini ta'minlashini;

V. Mustaqil ta'lim va mustaqil ishlari

Mustaqil ta'lim uchun tavsiya etiladigan mavzular:

1. O'zbekiston Respublikasi SSV qoshidagi Dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish bosh Boshqarmasining faoliyati;
2. O'zbekiston Respublikasida Dori vositalarining sifatini ta'minlash tizimi;
3. Halqaro Sog'liqni saqlash tashkilotining dori vositalarining sifatiga qo'ygan talablari;
4. Halqaro sifatni ta'minlash tizimi, vazifalari va uning ahamiyati;
5. Dori vositalari sifatini ta'minlash, sifat menejmenti, sifat nazoratini boshqarish;
6. Dori vositalarini ishlab chiqarishning GMP talablari ;
7. Dori vositalarini ishlab chiqarish va sifatni nazorat qilish jarayonlari;
8. Dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonidagi xom ashyolar, oraliq mahsulotlar va texnologik jarayonlarni nazorat qilish usullari;
9. Farmatsevtik tahlil usullari uchun standart operatsion jarayonlar (SOJ) tuzish
10. Biofarmatsiya va farmakokinetikada farmatsevtik tahlil (xromatografiya, SF usullari misolida)
11. Nazorat tahlil laboratoriyalari (markazlarining) akkreditatsiyasi.
12. Dori vositalarini sifatini ta'minlashning amaliy tamoyillari (suyuq dori turlari misolida)
13. Tabletkalar, draje va kapsulalarni sifatini ta'minlash tamoyillari.
14. Dori vositalarining turg'unligini oshirishning fizikaviy yo'llari.
15. Dori vositalarining hayotiy davrida sifatni ta'minlash

Talabanning mustaqil ishi o'rganilayotgan mavzu yuzasidan kengaytirilgan ma'lumotlarni yig'ish, buning uchun axborot texnologiyalarining imkoniyatlaridan keng foydalanish, olingan ma'lumotlarni mustaqil ravishda ishlab chiqish va aniq dori vositasining sifatini nazorat qilishda qo'llay olishdan iborat bo'lib, uning turlari va shakllari turli ko'rinishda bo'lishi mumkin. Mustaqil ishga mo'ljallangan mavzular va topshiriqlar talabanning mustaqil ishini tashkil etish bo'yicha kafedrada ishlab chiqilgan va muntazam yangilanib boradigan uslubiy qo'llanmalarda keng yoritilgan.

Mustaqil ta'lim natijalari reyting tizimi asosida baholanadi. Uyga vazifalarni bajarish, qo'shimcha darslik va adabiyotlardan yangi bilimlarni mustaqil o'rganish, kerakli ma'lumotlarni izlash va ularni topish yo'llarini aniqlash, internet tarmoqlaridan foydalanib ma'lumotlar to'plash va ilmiy izlanishlar olib borish.

ilmiy to'g'arak doirasida yoki mustaqil ravishda ilmiy manbalardan foydalanib ilmiy maqola va ma'ruzalar tayyorlash kabilar talabalarning darsda olgan bilimlarini chuqurlashtiradi, ularning mustaqil fikrlash va ijodiy qobiliyatini rivojlantiradi.

Shuningdek talabaning mustaqil ishi bo'lib:

Talaba mustaqil ishini tayyorlashda muayyan fanning xususiyatlarini hisobga olgan holda quyidagi shakllardan foydalanish tavsiya etiladi:

- Darslik va o'quv qo'llanmalar bo'yicha ma'ruzalar qismini o'zlashtirish;
- Maxsus adabiyotlar bo'yicha fanlar bo'limlari yoki mavzulari ustida ishlash;
- Yangi texnikalarni, tekshiruv asboblari, jarayonlar va texnologiyalarni o'rganish;
- Talabaning o'quv-ilmiy-tadqiqot ishlarini bajarish bilan bog'liq bo'lgan fanlar bo'limlari va mavzularni chuqur o'rganish;
- Faol va muammoli o'qitish uslubidan foydalaniladigan o'quv mashg'ulotlari;
- masofaviy (distansion) ta'lim.
- Berilgan mavzu bo'yicha axborot (referat) tayyorlash;
- Fanning bo'limlari yoki mavzulari ustida maxsus yoki ilmiy adabiyotlar (monografiyalar, maqolalar) bo'yicha ishlash va ma'ruzalar qilish;
- Vaziyatli muammollarga yo'naltirilgan vaziyatli masalalar yechish;
- Keys (real vaziyatli masalalar asosida case-study) yechish.
- Grafik organayzerlarni ishlab chiqish va to'ldirish;
- Krossvordlar tuzish va yechish;
- Prezentsiya va videoroliklar tayyorlash hamda mustaqil ish jarayonida keng qo'llash;

VI. Asosiy va qo'shimcha o'quv adabiyotlar hamda axborot manbaalari

Asosiy adabiyotlar

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev, A.N.Yunusxo'jaev. Dori vositalari sifatini ta'minlash. O'quv qo'llanma. –T.: “Fan va Texnologiya” – 2016, 240 b.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxo'jaev taxtiri ostida), I, II kitob, O'quv qo'llanma. –T.: 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Организация системы качества биотехнологических и фармацевтических производства Быстрицкий Л.Д., Бикбаев А.А., Пикула Н.П., Дьяконова Е.В., Соляник Р.Г. Учебное пособие. — Томск: Изд-во ТПУ, 2011. — 258 с.
4. Quality assurance of pharmaceuticals ; a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed– 2nd ed 2007, 418 p.
5. Tarmoq standarti St 42-01: 2002 “Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari” Toshkent, 2002-60b.

Qo'shimcha adabiyotlar

1. Mirziyoev SH.M. Erkin va farovon demokratik O'zbekiston davlatini birgalikda barpo etamiz. Toshkent, "O'zbekiston" NMIU, 2017. – 29 b.
2. Mirziyoev SH.M. Qonun ustuvorligi va inson manfaatlarini ta'minlash yurt taraqqiyoti va xalq farovonligining garovi. "O'zbekiston" NMIU, 2017. – 47 b.
3. Mirziyoev SH.M. Buyuk kelajagimizni mard va olijanob xalqimiz bilan birga quramiz. "O'zbekiston" NMIU, 2017. – 485 b.
4. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 7 fevraldagi "O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha harakatlar strategiyasi to'g'risida" gi PF-4947-sonli Farmoni. O'zbekiston Respublikasi qonun hujjatlari to'plami, 2017 y., 6-son, 70-modda
5. Davlat Farmakopeyasi XII nashr, T. 1 M. 1987y. -336 b.
6. Davlat Farmakopeyasi XII nashr, T. 2 M. 1990y. -398 b.
6. А.П.Арзамачев и др. Анализ лекарственных смесей, Учебное пособие. — М.: Изд-во "Компания Спутник+", 2000. — 170 с.
7. Juran's quality handbook / Joseph M. Juran, co-editor-in-chief, A. Blanton Godfrey, co-editor-in-chief. — 5th ed, 1998, - 1700 p.
8. Welty G. Quality assurance: Problem solving and training strategies for success in the pharmaceutical and life science industries Woodhead Publishing Limited, 2013. — 360 p.
9. Обеспечение качества фармацевтических препаратов Библиотечный каталог публикаций ВОЗ Женева 1997, 274 с
10. Pyzdek T. The Six Sigma Handbook. Revised and Expanded. A Complete Guide for Greenbelts, Blackbelts, and Managers at All Levels McGraw-Hill, 2003. - 830 p.
11. Essentials of Pharmaceutics. Edited by Linda A. Felton 2013, - 785 p.
12. Организация производства и контроля качества лекарственных средств, Пятигорская Н.В., Береговых В.В., Мешковский А.П., Пятигорский А.М., Быков А.В. Учебник. М.: Издательство РАМН, 2013. — 648 с.
13. Quality assurance and quality control process guide for project managers. MDOT Trunkline Projects January 2005, 20 p
14. Pharmaceutical manufacturing handbook. Regulations and quality. Shayne Cox Gad, A JOHN WILEY & SONS, INC., PUBLICATION, Canada, 2008. - 857 p.
15. A.N. Yunusxo'jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari. Darslik –T.: «EXTREMUM PRESS» – 2010, 640 b.

Internet saytlar:

1. www.wikipedia.com
2. www.pharmapractice.ru
3. www.remedium.ru
4. www.pharmi.uz
5. www.pharmvestnik.ru
6. www.minzdrav.uz
7. www.standart.uz
8. www.lex.uz
9. www.uzpharm-control.uz
10. www.GMPnews.ru

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI
Farmatsevtik ishlab chiqarishni tashkil qilish va sifat menejmenti kafedrası



“TASDIQLAYMAN”

Toshkent farmatsevtika instituti
O'quv ishlar bo'yicha prorektor
Z.A. Yuldashev
2021 yil “ 51 ” 00

DORI VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASH
FANINING ISHCHI O'QUV DASTURI

Ta'lim sohasi: 510000 – Sog'liqni saqlash

Ta'limyo'nalishi: 5510500 - Farmatsiya (Farmatsevtik tahlil)

Umumiy o'quv soati: - 359

Shu jumladan:

Ma'ruza: - 66(9 semestr – 34 soat, 10 semestr-32 soat)

Laboratoriya mashg'ulotlar: - 149(9 semestr -85 soat, 10 semestr- 64 soat)

Mustaqil ish: - 144(9 semestr -74 soat, 10 semestr- 70 soat)

Toshkent - 2021

Fanning ishchi - o'quv dasturi O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi 2019 yil "12" sentabrdagi 231-sonli buyrug'i bilan (buyruqning 1 - ilovasi) tasdiqlangan "Dori vositalari sifatini ta'minlash" fani dasturi asosida tayyorlangan.

Ishchi-o'quv dastur Toshkent farmatsevtika instituti MUK 2021 yil 22 »
2 -sonli bayoni bilan tasdiqlangan.

Tuzuvchilar:

- D.T. Gaibnazarova – TFI, Dori vositalarini standartlashtirish va sifat menejmenti kafedrasida dotsenti
- E.E.Raximova – TFI, Dori vositalarini standartlashtirish va sifat menejmenti kafedrasida assistenti

Taqrizchilar:

- N.T.Farmonova – Toshkent farmatsevtika instituti farmakognosiya kafedrasida mudiri, farmatsevtika fanlari nomzodi, dotsent
- M.M. Hamdamov - Dori vositalarini standartlashtirish ilmiy markazi direktori, PhD

ToshFarmi, sanoat farmatsiyasi
fakulteti dekani:
26.06.2021 yil №11



Z.O. Mamatqulov

Farmatsevtik ishlab chiqarishni tashkil
qilish va sifat menejmenti kafedrasida mudiri:
23.06.2021 yil №20



N.A. Yunusxodjayeva

KIRISH

1.O'quv fani o'qitilishi bo'yicha uslubiy ko'rsatmalar

Dori vositalari sifatini ta'minlash fanini o'rganishdan asosiy maqsad bugungi kunda O'zbekiston Respublikasi farmatsevtika soxasi uchun xalqaro standartlarni joriy etish maqsadida davlat ta'lim standartlarida bakalavrga qo'yilgan talablarga muvofiq mehnat bozori talablariga javob beruvchi, shu soxada bilim, ko'nikma va malakalarga ega bo'lgan raqobatbardosh mutaxassislar tayyorlashdan iborat.

Farmatsevtika soxasidagi eng so'nggi yutuqlardan foydalanib, dori vositalari sifatini ta'minlash tizimida jahon andozalari va tajribalarini inobatga olgan xolda bakalavrlarni: -dori vositalarining GMP, GLP, GCP talablari asosida ishlab chiqilganligini ta'minlash; ishlab chiqarish va sifatni nazorat qilish jarayonlarini to'g'ri rasmiylashtirish; qadoqlov vositalari va xom ashyolari sifatini ta'minlash; oraliq maxsulotlarni va texnologik jarayonlarni nazorat qilish; yordamchi va texnologik jarayonlar, analitik usullar, texnologik va laboratoriya jixozlarini validatsiyalash va xakozo; tayyor maxsulotning sifatini me'yoriy xujjatlar va yo'riqnomalar asosida baholash; dori vositalarini texnologik reglamentini ishlab chiqish; dori vositalarini ishlab chiqarishda sifati, faolligi va bezararligini ta'minlash (samoinspeksiya va audit) samaradorligini oshirish kabi masalalar bo'yicha bilim, ko'nikma va malakalar egallashdan iborat.

Fan bo'yicha talabalarining bilim, ko'nikma va malakalariga quyidagi talablar qo'yiladi. **Talaba:**

- Fanning asosiy tushunchalari, uning maqsad va vazifalari, rivojlanish bosqichlari;
- Dori vositalari sifatini ta'minlash sohasidagi ilmiy tekshirishlarning asosiy yo'nalishlari;
- Farmatsevtika soxasidagi eng so'nggi yutuqlar;
- Dori vositalari sifatini ta'minlash tizimida jahon andozalarini va tajribalari;
- Dori vositalarini ishlab chiqarish va sifatni nazorat qilish jarayonlari;
- Qadoqlov vositalari va xom ashyolarning sifatini baholash;
- Yordamchi, oraliq maxsulotlarni va texnologik jarayonlarni nazorat qilishdagi analitik usullar;
- Tayyor maxsulotning sifatini me'yoriy hujjatlar va yo'riqnomalar asosida baholash haqida *tasavvuriga ega bo'lishi*;
- Dori vositalarining sifatini xalqaro standartlar asosida baholash;
- Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida sifatni nazorat qilish tizimi;
- Dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida ularning sifati, faolligi va bezararligini nazorat etish (samoinspeksiya va audit), samaradoligini oshirish qonuniyatlarini;

- Xom ashyolari sifatini baholashda qoʻllaniladigan tahlil usullari;
 - Dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonidagi oraliq maxsulotlar va texnologik jarayonlarni nazorat qilish usullarini bajara ***bilish va ulardan foydalana olish***;
 - Sanoat korxonalarida xom ashyo, yordamchi va tayyor maxsulotlarning sifatini baholashda qoʻllaniladigan analitik usullar;
 - Dori vositalari standartlari va ularni ishlab chiqish;
 - Dori vositalarini barqarorligini taʼminlashini koʻnikmalariga ega boʻlishi lozim.
- Dori vositalari sifatini taʼminlash fanining boshqa fanlar bilan integratsiyasi:***
- Dori vositalari sifatini taʼminlash** fanini mukammal oʻzlashtirish uchun talabalar quyidagi fanlardan yetarli bilim, koʻnikma va malakaga ega boʻlishlari kerak:
- analitik kimyo;
 - farmatsevtik kimyo;
 - toksikologik kimyo;
 - farmakognoziya;
 - farmatsevtik texnologiya;
 - dori vositalarini ishlab chiqarish validatsiyasi;
 - dori vositalarini standartlashtirish va sertifikatlashtirish;
 - dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari;
 - farmatsevtika ishini tashkil qilish.

2.Maʼruza mashgʻulotlari

1-Jadval

№	Maʼruza mavzulari	Dars soatla hajm
9-semestr		
1	Fanga kirish. Dori vositalari sifatini taʼminlash konsepsiyasi, uning asosiy yoʻnalishlari va bosqichlari.	2
2	Sifat va uning qismlari. Sifatni rivojlanish bosqichlari	2
3	Dori vositalari sifatini taʼminlashdagi xalqaro standartlar.	2
4	Maxalliy va chet eldan kirib kelayotgan dori vositalarini roʻyxatda oʻtkazish tartibi	2
5	Farmatsevtika korxonalarining nazorat tahlil laboratoriyalarida sifatni boshqarish tizimi.	2
6	Dori vositalarining sifatini taʼminlashda qoʻllaniladigan tahlil usullarining tavsifi	2
7	Dori vositalarining sifatini taʼminlashda qoʻllaniladigan tahlil usullariga qoʻyilgan talablar. Farmatsevtik ishlab chiqish	2

	Substansiyalar sifatini baholash	
8	Farmatsevtik ishlab chiqish. Substansiyalar sifatini baholash	2
9	Dori vositalarining hayotiy davrida sifatni ta'minlash.	2
10	Tabiiy xom ashyodan tayyorlangan dori vositalari sifatini ta'minlash	2
11	Me'yoriy hujjatlarni metrologik ekspertizasini tashkil qilish va o'tkazish tartibi. Steril dori vositalarini sifatini nazorat qilish	2
12	Steril dori vositalarini sifatini nazorat qilish	
13	Jixozlar tozaligi va uni aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang'ich materiallar va qadoqlov vositalari	2
14	Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang'ich materiallar va qadoqlov vositalari	2
15	Spetsifikatsiyalar	
16	Sinov laboratoriyalarida sifatni ta'minlash	2
17	Standart operatsion jarayonlar (SOJ) ning dori vositalarini sifatini ta'minlashdagi ahamiyati	2
	jami	34
	10- semestr	
18	Standart operatsion tizimlarning sifat kursatkichlarini aniqlashda qo'llanilishi	2
19	Dori vositalari sifatini ta'minlashda qomlaniladigan reaktivlar, indikatorlar, jixozlar, asbob-uskunalar sifatini ta'minlash	2
20-21	Farmatsevtik ishlab chiqish. Substansiyalar sifatini baholash	4
22-23	Tabiiy xom ashyodan tayyorlangan dori vositalari sifatini ta'minlash	4
24	Steril dori vositalarini sifatini ta'minlash	2
25	Ko'z tomchilarini sifatini ta'minlash	2
26	Jixozlar tozaligi va uni aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar	2
27-28	Yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplari	4
29	Me'yoriy hujjatlarni metrologik ekspertizasini tashkil qilish va o'tkazish tartibi	2
30-31	Qattiq dori turlarini sifatini ta'minlash	2
32	Yumshoq dori turlarini sifatini ta'minlash	2
33	Tashqi maqsadlar uchun ishlatiladigan dori turlarini sifatini ta'minlash	2
	jami	32
	JAMI	66

Ma'ruza mashg'ulotlari multimedia bilan jihozlangan auditoriyada akadem. guruhlar oqimi uchun o'tiladi.

3.Laboratoriya mashg'ulotlari

Darsni olib boorish rejasi (xronoharita):

1. O'qituvchining mavzu bo'yicha kirish so'zi - 5 daqiqa;(10)
2. Talabalarning bilimini og'zaki usulda mavzuga tegishli savollar bilan tekshirish -30 daqiqa;(45)
3. Mavzuni tushuntirish: o'qituvchi talabalarning bergan javoblariga qarab, yo'l qo'yilgan xatoliklarni tuzatib, javoblarni umumlashtiradi - 10 daqiqa;(15)
4. Kundalik daftarni tekshirish: (farmakopeya maqolasida keltirilgan ko'rsatkichlarni, kimyoviy reaksiyalarni, hisob-kitob to'g'ri yozilganligiga ahamiyat beriladi) – 15 daqiqa;(25)
5. Laboratoriya ishini bajarish: (mavzuga tayyor, kundaligi to'g'ri yozilgan talabaga laboratoriya mashg'ulotini bajarish uchun ruxsat beriladi. O'qituvchi tomonidan texnologik jarayon nazorat qilib boriladi) -60 daqiqa(9-semestr), 40 daqiqa(10-semestr);
6. Bajarilgan ishni qabul qilish- 25 daqiqa.

Jami: 200 daqiqa(9-semestr)

160 daqiqa (10-semestr).

2-jadval

№	Laboratoriya mashg'ulotlarining mavzulari	Dars soatlar hajmi
9 semestr		
1	Dori vositalarini sifatini ta'minlash faniga kirish, maqsad va vazifalar GMP, ICH qoidalarini qiyosiy o'rganish	5
2	Dori vositalari sifatini ta'minlashda foydalaniladigan sif ko'rsatkichlarini aniqlash	5
3	Dori vositalari sifatini xalqaro standartlarga qiyoslab baholash	5
4	Fenotiazin hosilalari guruhiga kiruvchi dori moddalarning chinligini aniqlashda farmakopeyaviy nazorat usullari..(USP, EuroPh, BPh)	5
5	Dori vositalari sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan reaktivlar indikatorlar, jixozlar, asbob-uskunalar sifatini ta'minlash	5
6	Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan fizikaviy tahlil usullariga qo'yiladigan talablar	5
7	Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan kimyoviy tahlil usullariga qo'yiladigan talablar	5

8	Dori vositalarini sifatini baholashda qo'llanadigan farmakopeyaviy usullar. Chinlikni aniqlashdagi xromagen reaksiyalar. (rang reaksiyalar)	5
9	Dori vositalarini sifatini baholashda qullanadigan farmakopeyaviy usullar. Chinlikni aniqlashdagi xromagen reaksiyalar. (cho'ktiruvchi reaksiyalar)	5
10	Farmatsevtik tahlilda buffer tizimlar	5
11	Faol farmatsevtik substansiyalar sifatini ta'minlash. Sulg'i substansiyasi tahlili	5
12	Faol farmatsevtik substansiyalar sifatini ta'minlash. Yurak glikozidlar guruhiga kirgan substansiya tahlili	5
13-14	Vitaminlar guruhiga kirgan substansiyalar va dori vositalari tahlili	10
15-16	Alkaloidlar guruhiga kirgan substansiyalar va dori vositalari tahlili. Semestr nazorat ishi	10
17	Standart operatsion jarayonlar (SOJ) ning dori vositalarini sifatini ta'minlashdagi ahamiyati	5
	Jami	85
	10-semestr	
18	Dori vositalarining hayotiy siklida sifatini ta'minlash	4
19	Dori vositalarini olishda foydalaniladigan xom ashyo sifatini baholash	4
20	Tabiiy xom ashyodan tayyorlangan dori vositalari sifatini ta'minlash. Dori vositalari sifatini ta'minlash bosqichlari	4
21	Steril dori turlarini ishlab chiqarishda sifatini ta'minlash. Tozalangan suv tahlili	4
22	Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini ta'minlash. Ko'z tomchilar dori preparatlarining sifatini ta'minlash	4
23	Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini ta'minlash. In'yeksion eritmalar sifatini ta'minlash	4
24	Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang'ich materiallari va qadoqlov vositalari	4
25	Dori vositalarini sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan tahlil usullari	4
26-27	Qattiq dori turlarini ishlab chiqarish jarayonida sifatni ta'minlash	8
28	Dori vositalari tahlilida kislorod oqimida kuydirish usullarini qo'llanilishi	4
29	Murakkab tarkibli dori vositalar tahlili. Ringerlok in'yeksion eritmasi	4

30	Murakkab tarkibli dori vositalar tahlili. Tabletkada dori shakli	4
31	Yumshoq dori turlarini sifatini ta'minlash	4
32	Uchuvchan dori vositalarini tahlilida GX qo'llanilishi: dori vositalar tarkibidagi qoldiq organik erituvchilarni aniqlash. Kamforaning spirt eritmasi	4
33	Dori vositalarini tahlilida kompleks usullarni qo'llanilishi (xromatospektroskopiya va xromatofotoelektrokolorimetriya).	4
	Jami:	64
	JAMI	149

Laboratoriya mashg'ulotlari faol va interfaol usullar, ko'rgazmali tarqatma materiallar, laboratoriya jihozlari, qurilmalari va axborot multimedia qurilmalari bilan jihozlangan auditoriyada xar bir akadem guruhga alohida o'tiladi.

4. Talabalar tomonidan fan bo'yicha olinadigan amaliy ko'nikmalar

4-Jadval

№	Mavzu	Amaliy ko'nikmalar
9 semestr		
1	Dori vositalarini sifatini ta'minlash faniga kirish, maqsad va vazifalari. GMP, IC qoidalarini qiyosiy o'rganish	Dori vositalarini sifatini ta'minlash faniga kirish, maqsad va vazifalari. GMP, IC qoidalarini qiyosiy o'rganadi
2	Dori vositalari sifatini ta'minlashda foydalaniladigan sifat ko'rsatkichlarini aniqlash	Dori vositalari sifatini ta'minlashda foydalaniladigan sifat ko'rsatkichlarini aniqlashni biladi
3	Dori vositalari sifatini xalqaro standartlarga qiyoslab baholash	Dori vositalari sifatini xalqaro standartlarga qiyoslab baholashni biladi
4	Fenotiazin hosilalari guruhiga kiruvchi dori moddalarning chinligini aniqlash uchun farmakopeyaviy nazorat usullarini (USP, EuroPh, BPh).	Fenotiazin hosilalari guruhiga kiruvchi dori moddalarning chinligini aniqlash uchun farmakopeyaviy nazorat usullarini (USP, EuroPh, BPh) biladi
5	Dori vositalari sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan reaktivlar, indikatorlar, jixozlar, asbob-uskunalar sifatini ta'minlash	Dori vositalari sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan reaktivlar, indikatorlar, jixozlar, asbob-uskunalar sifatini ta'minlashni biladi

6	Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan fizikaviy tahlil usullariga qo'yiladigan talablar	Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan fizikaviy tahlil usullariga qo'yiladigan talablarni biladi
7	Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan kimyoviy tahlil usullariga qo'yiladigan talablar	Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan kimyoviy tahlil usullariga qo'yiladigan talablarni biladi
8	Dori vositalarini sifatini baholashda qo'llanadigan farmakopeyaviy usullar. Chinlikni aniqlashdagi xromagen reaksiyalar. (rangli reaksiyalar)	Dori vositalarini sifatini baholashda qo'llanadigan farmakopeyaviy usullar. Chinlikni aniqlashdagi xromagen reaksiyalar (rangli reaksiyalar)dan foydalanishni biladi
9	Dori vositalarini sifatini baholashda qo'llanadigan farmakopeyaviy usullar. Chinlikni aniqlashdagi xromagen reaksiyalar. (cho'ktiruvchi reaksiyalar)	Dori vositalarini sifatini baholashda qo'llanadigan farmakopeyaviy usullar. Chinlikni aniqlashdagi xromagen reaksiyalar (cho'ktiruvchi reaksiyalar)dan foydalanishni biladi
10	Farmatsevtik tahlilda buffer tizimlar	Farmatsevtik tahlilda buffer tizimlar dan foydalanishni biladi
11	Faol farmatsevtik substansiyalar sifatini ta'minlash. Sulgin substansiyasi tahlili	Faol farmatsevtik substansiyalar sifatini ta'minlashni biladi. Sulgin substansiyasi tahlilini bajara oladi
12	Faol farmatsevtik substansiyalar sifatini ta'minlash. Yuragan glikozidlari guruhiga kirgan substansiyasi tahlili	Faol farmatsevtik substansiyalar sifatini ta'minlash ta'minlashni biladi. Yuragan glikozidlari guruhiga kirgan substansiyasi tahlilini bajara oladi
13-14	Vitaminlar guruhiga kirgan substansiyalar va dori vositalari tahlili	Vitaminlar guruhiga kirgan substansiyalar va dori vositalari tahlilini bajara oladi
15-16	Alkaloidlar guruhiga kirgan substansiyalar va dori vositalari tahlili	Alkaloidlar guruhiga kirgan substansiyalar va dori vositalari tahlilini bajara oladi
17	Standart operatsion jarayonlar (SOJ) ning dori vositalarini sifatini ta'minlashdagi ahamiyati	Standart operatsion jarayonlar (SOJ) ning dori vositalarini sifatini ta'minlashdagi ahamiyati biladi
10-semestr		

18-19	Dori vositalarining hayoti siklida sifatini ta'minlash	Dori vositalarining hayotiy siklida sifatini ta'minlashni biladi
20	Dori vositalarini olishda foydalaniladigan xom ashyo sifatini baholash	Dori vositalarini olishda foydalaniladigan xom ashyo sifatini baholashni bajara oladi
21	Tabiiy xom ashyodan tayyorlangan dori vositalari sifatini ta'minlash. Dori vositalari sifatini ta'minlash bosqichlari arslonquyruq nastoykasi tahlili misolida	Tabiiy xom ashyodan tayyorlangan dori vositalari sifatini ta'minlashni biladi. Dori vositalari sifatini ta'minlash bosqichlari arslonquyruq nastoykasi tahlilini bajara oladi
22	Steril dori turlarini ishlab chiqarishda sifatini ta'minlash. Tozalangan suv tahlili	Steril dori turlarini ishlab chiqarishda sifatini ta'minlashni biladi. Tozalangan suv tahlilini bajara oladi
23	Steril dori turlarini ishlab chiqarishda sifatini ta'minlash. Ko'z tomchilar dori preparatlarining sifatini ta'minlash	Steril dori turlarini ishlab chiqarishda sifatini ta'minlashni biladi. Ko'z tomchilar dori preparatlarining sifatini ta'minlashni bajara oladi
24	Steril dori turlarini ishlab chiqarishda sifatini ta'minlash. In'yeksion eritmalar sifatini ta'minlash	Steril dori turlarini ishlab chiqarishda sifatini ta'minlashni biladi. In'yeksion eritmalar sifatini ta'minlashni bajara oladi
25	Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang'ich materiallari va qadoqlar vositalari	Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang'ich materiallari va qadoqlar vositalarini tahlilini bajara oladi
26	Dori vositalarini sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan tahlil usullari	Dori vositalarini sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan tahlil usullarini qo'llay oladi
27	Qattiq dori turlarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini ta'minlash	Qattiq dori turlarini ishlab chiqarish jarayonida sifatini ta'minlashni biladi
28	Dori vositalari tahlilida kislorod oqimida kuydirish usullarini qo'llanilishi	Dori vositalari tahlilida kislorod oqimida kuydirish usullarining qo'llashni biladi
29	Murakkab tarkibli dori vositalari tahlili. Ringerlok in'yeksion eritmasi	Murakkab tarkibli dori vositalari tahlilini bajara oladi. Ringerlok in'yeksion eritmasini tahlilini bajara oladi

30-31	Murakkab tarkibli dori vositalar tahlili. Tabletkada dori shakli	Murakkab tarkibli dori vositalar tahlilini bajaroladi. Tabletkada dori shakli tahlilini bajaroladi
32	Uchuvchan dori vositalarini tahlilida GX qo'llanilishi: dori vositalari tarkibidagi qoldirgan organik erituvchilarni aniqlash. Kamforaning spirtli eritmasi	Uchuvchan dori vositalarini tahlilida GX qo'llanilishi: dori vositalari tarkibidagi qoldirgan organik erituvchilarni aniqlashni biladi. Kamforaning spirtli eritmasini tahlilini bajaroladi
33	Dori vositalarini tahlilida kompleks usullarni qo'llanish (xromatospektroskopiya va xromatofotoelektrokolorimetriya)	Dori vositalarini tahlilida kompleks usullarni qo'llashni biladi (xromatospektroskopiya va xromatofotoelektrokolorimetriya)

5. Mustaqil ta'lim

3-jadval

№	Mustaqil ta'lim mavzulari	Dars soatlar hajmi
9 semestr		
1	O'zbekiston Respublikasi SSV qoshidagi Dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish bosh Boshqarmasining faoliyati;	6
2	O'zbekiston Respublikasida Dori vositalarining sifatini ta'minlash tizimi;	8
3	Xalqaro Sog'liqni saqlash tashkilotining dori vositalarining sifatiga qo'ygan talablari;	8
4	Xalqaro sifatni ta'minlash tizimi, vazifalari va uning ahamiyati;	8
5	Dori vositalari sifatini ta'minlash, sifat menejmenti, sifat nazoratini boshqarish;	10
6	Dori vositalarini ishlab chiqarishning GMP talablari ;	8
7	Dori vositalarini ishlab chiqarish va sifatni nazorat qilish jarayonlari;	9
8	Dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonidagi xom ashyolar, oraldir maxsulotlar va texnologik jarayonlarni nazorat qilish usullari;	9
9	Dori vositalarini spetsifikatsiyasini tuzish qoidalari	8
Jami:		74
10-semestr		
10	Dori vositalarini standartlashning halqaro tizimi.	8

11	Standart namunalar (SN) haqida tushincha va ularning turlari (davlat standart namunalar, ishchi standart namunalar, guvox-moddalar standart namunalari)	8
12	Sertifikatlash haqidagi tushincha va atamalar	8
13	Qalbakilashtirilgan dori vositalarini aniqlash usullari.	8
14	Farmatsevtik tahlil usullari uchun standart operatsion jarayonlar (SOJ) tuzis	8
15	Biofarmatsiya va farmakokinetikada farmatsevtik tahlil (xromatografiya, S usullari misolida)	8
16	Nazorat tahlil laboratoriyalari (markazlarining) akkreditatsiyasi. Semes nazorat ishi	7
17	Dori vositalarini standartlashning amaliy tamoyillari (suyuq dori turla misolida)	8
18	Tabletka, draje va kapsulalarni standartlash tamoyillari	7
	Jam	70
	JAM	144

Mustaqil o'zlashtiriladigan mavzular bo'yicha talabalar tomonidan internet ma'lumotlarni to'plash, bibliografik annotatsiya va taqdimotlarni tayyorlash, test savollarini va vaziyatli masalalarni tuzish tavsiya etiladi.

6 Fan bo'yicha kurs ishi

Fan bo'yicha kurs ishi rejalashtirilmagan.

7 Ishlab chiqarish amaliyoti

Ishlab chiqarish amaliyoti rejalashtirilmagan.

8 Fan bo'yicha talabalar bilimni baholash va nazorat qilish mezonlari

Baholash usullari	Ekspress testlar, yozma ishlar, og'zaki surov
Baxolash mezonlar	86-100 ball "A'lo" -fanga oid nazariy va uslubiy tushunchalarni to'la o'zlashtira olish; -berilgan savollarga batafsil javob berish va mazmunini to'la yoritish; Qo'yilgan masala yuzasidan mustaqil mushohada yuritish -tizimli yondashish, uzviylikka amal qilish; -mavzuni uslubiy jihatdan ketma-ketlikda so'zlash; -nazariy jihatdan xulosalash; - Amaliy ishini mustaqil bajaradi, natijalarni rasmiylashtirib tahlil qila olish.
	71-85 ball "Yaxshi" -o'rganilayotgan jarayonlar haqida mustaqil mushohada yuritish; -olgan bilimlarini amalda qo'llay olish; -mohiyatini tushuntirish; -bilish, aytib berish, tasavvurga ega bo'lish.

	55-70 ball “Qoniqarli” -mohiyatini tushuntirish. -bilish, aytib berish, tasavvurga ega bo'lish.		
	0-54 ball “Qoniqarsiz” Aniq tasavvurga ega bo'lmaslik. O'tilgan fanning nazariy va amaliy tushunchalarini bilmaslik.		
	Reyting baholash turlari	Maks.ball	O'tkazish vaqti
	Joriy nazorat: Amaliy mashg'ulotlarda faollik savollarga to'g'ri javob berganligi Amaliy topshiriqlarni bajarilganligi uchun	45	Semester boshlanganda ikkinchi mashg'ulotda oxirgi mashg'ulotga qadar har bir mashg'ulotda 10 ballik tizimda joriy baholanadi, so'ngra ushbu ballar yig'indisidan o'rta ball chiqarilib, 0,4 koeffitsientga ko'paytiriladi
	Mustaqil ta'lim	5	
	5. Oraliq nazorat: Amaliy mashg'ulotida og'zaki so'rov ko'rinishida qabul qilinadi. Ma'ruzachi o'qituvchi va Amaliy mashg'ulot o'qituvchisi tomonidan birgalikda o'tkaziladi. Oraliq nazorat savollari topshiriqlari 2 hafta avval e'lonlanib doskasiga joylashtiriladi. 6. Oraliq nazorat 20 ballni tashkil etganidan: 7. (86-100 %) 17,2-20,0 A'lo "5" 8. (71-85%) 14,2-17,2 Yaxshi "4" 9. (55-70%) 11-14,2 Qoniqarli "3" 10. (0-54 %) 11 balddan kam Qoniqarsiz "2"	20	10 haftada
	Yakuniy nazorat	30	15-16 hafta
	Jami	100 ball	

8. Asosiy va qo'shimcha o'quv adabiyotlar hamda axborot manbalari

Asosiy adabiyotlar:

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev, A.N.Yunusxo'jaev. Dori vositalari sifatini ta'minlash. O'quv qo'llanma. –T.: “Fan va Texnologiya” – 2016, 240 b.
2. O'zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. YUnusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, O'quv qo'llanma. –T.: 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Организация системы качества биотехнологических и фармацевтических производств Быстрицкий Л.Д., Бикбаев А.А., Пикула Н.П., Дьяконова Е.В., Соляник Р.Г. Учебное пособие. — Томск: Изд-во ТПУ, 2011. — 258 с.

4. Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed– 2nd ed 2007, 418 p.
5. Tarmoq standarti St 42-01: 2002 “Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari” Toshkent, 2002-60b.

Qo‘shimcha adabiyotlar

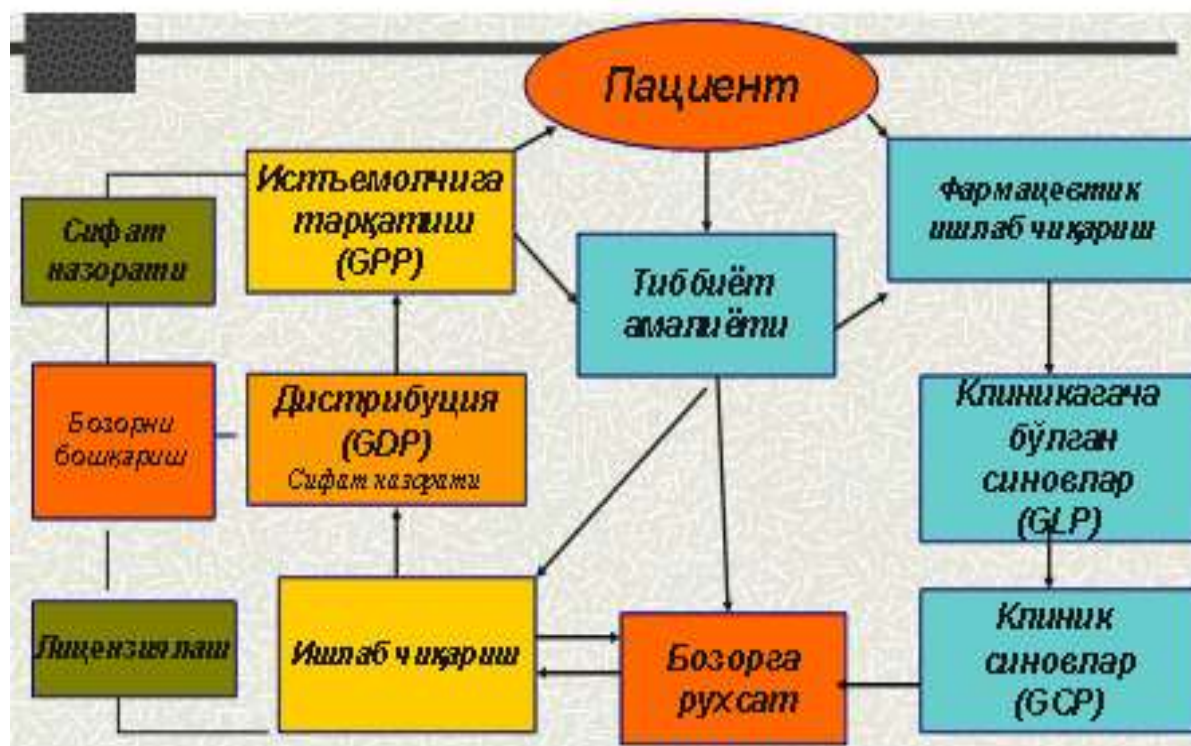
22. Mirziyoyev SH.M. Erkin va farovon demokratik O‘zbekiston davlatini birgalikda barpo etamiz. Toshkent, “O‘zbekiston” NMIU, 2017. – 29 b.
23. Mirziyoyev SH.M. Qonun ustuvorligi va inson manfaatlarini ta’minlash yurt taraqqiyoti va xalq farovonligining garovi. “O‘zbekiston” NMIU, 2017. – 47 b.
24. Mirziyoyev SH.M. Buyuk kelajagimizni mard va olijanob xalqimiz bilan birga quramiz. “O‘zbekiston” NMIU, 2017. – 485 b.
25. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 7 fevraldagi “O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha harakatlar strategiyasi to‘g‘risida” gi PF-4947-sonli Farmoni. O‘zbekiston Respublikasi qonun hujjatlari to‘plami, 2017 y., 6-son, 70-modda
26. Davlat Farmakopeyasi XII nashr, T. 1 M. 1987y. -336 b.
27. Davlat Farmakopeyasi XII nashr, T. 2 M. 1990y. -398 b.
11. А.П.Арзамачев и др. Анализ лекарственных смесей, Учебное пособие. — М.: Изд-во "Компания Спутник+", 2000. — 170 с.
28. Juran’s quality handbook / Joseph M. Juran, co-editor-in-chief, A. Blanton Godfrey, co-editor-in-chief. — 5th ed. 1998, - 1700 p.
29. Welty G. Quality assurance: Problem solving and training strategies for success in the pharmaceutical and life science industries Woodhead Publishing Limited, 2013. — 360 p.
30. Обеспечение качества фармацевтических препаратов Библиотечный каталог публикаций ВОЗ Женева 1997, 274 с
31. Pyzdek T. The Six Sigma Handbook. Revised and Expanded. A Complete Guide for Greenbelts, Blackbelts, and Managers at All Levels McGraw-Hill, 2003. - 830 p.
32. Essentials of Pharmaceutics. Edited by Linda A. Felton 2013, - 785 p.
33. Оргонизация производства и контроля качества лекарственных средств, Пятигорская Н.В., Береговых В.В., Мешковский А.П., Пятигорский А.М., Быкова А.В. Учебник. М.: Издательство РАМН, 2013. — 648 с.
34. Quality assurance and quality control process guide for project managers, MDOT Trunkline Projects January 2005, 20 p
35. Pharmaceutical manufacturing handbook. Regulations and quality. Shayne Cox Gad, A JOHN WILEY & SONS, INC., PUBLICATION, Canada, 2008. - 857 p.
36. A.N. Yunusxo‘jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari. Darslik –T.: «EXTREMUM PRESS» – 2010, 640 b.

Internet saytlar:

1. www.wikipedia.com
2. www.pharmappractice.ru

3. www.remedium.ru
4. www.pharmi.uz
5. www.pharmvestnik.ru
6. www.minzdrav.uz
7. www.standart.uz
8. www.lex.uz
9. www.uzpharm-control.uz
10. www.GMPnews.ru

Tarqatma materiallar



сифат менежменти тизимини доимий яхшилаш



Dori vositalari sifatini ta'minlash fanidan test

1. O'zbekiston Respublikasining "Dori vositalari va farmatsevtika faoliyati to'g'risida"gi qonun qachon qabul qilingan?

- a) 1997 yda
- b) 1999 yilda
- c) 2009 yilda
- d) 2010 yilda

2. Sifatni ta'minlash konsepsiyasi bu:

- a) GMP talabi asosida va GXPni hisobga olgan farmotsevtik mahsulotni sotuvga chiqarish tizimi
- b) Sifatli mahsulot ishlab chiqarish
- c) Havfsiz mahsulot ishlab chiqarish
- d) Samaradorligi yuqori bo'lgan mahsulot ishlab chiqarish

3. Farmatsevtika sohasida sifat tizimining rivojlanishi bosqichlarini ko'rsating?

- a) sifat nazorati, sifatni ta'minlash va sifat menidjmenti (boshqarish).
- b) sifat nazorati va sifatni ta'minlash
- c) sifatni ta'minlash va sifat menedjmenti (boshqarish).
- d) sifat nazorati va sifat menedjmenti (boshqarish).

4. Farmatsevtik korxonalarda yuritiladigan boshqaruv hujjatlari bu-

- a) korxonasiyosati va har bir masalada sifatni ta'minlovchi hujjatlar;
- b) maxsus va ishchi yo'riqnomalar ishlab chiqarish jarayonini tasvirlovchi yoki nazorat unumla oltirilgan hujjatlar;
- c) turli hisobotlar va bayonnomalarni (protokollar)
- d) rejalar

5. Farmatsevtik korxonalarda yuritiladigan jarayon hujjatlari bu-

- a) turli hisobotlar va bayonnomalarni (protokollar);
- b) maxsus va ishchi yo'riqnomalar ishlab chiqarish jarayonini tasvirlovchi yoki nazorat unumla oltirilgan hujjatlar;
- c) korxonasiyosati va har bir masalada sifatni ta'minlovchi hujjatlar;
- d) rejalar

6. Sifatni nazorat qilish bo'limida qanday laboratoriyalar faoliyat yuritadi?

- a) analitik va mikrobiologik laboratoriyalar;
- b) faqatgina analitik laboratoriyalar;
- c) faqatgina mikrobiologik laboratoriyalar;
- d) sifatni ta'minlash laboratoriyasi

7. Sifatni ta'minlash bo'limida qanday guruxlar faoliyat yurgazadi?

- a) xujjatlar bilan ishlavchi guruh;
- b) validatsiyalovchi guruh;
- c) ichki nazorat va audit guruhi;
- d) xujjatlar nazoratchisi;

8. Dori vosiatalarining sifatiga xom ashyo va materiallar ta'sir etadimi?

- a) xa;
- b) yo'q;
- c) ta'sir etishi mumkin;
- d) ba'zan.

9. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) nechanchi yilda tashkil etilgan?

- a)1948 y;
- b)1950;
- c)2000;
- d)1949.

10.Insonlar uchun qo‘llaniladigan dori vositalarini ro‘yxatdan o‘tkazishga qo‘yilgan texnikalarni uyg‘unlashtirish (garmonizatsiyalash) bo‘yicha Halqaro konferensiya – ICH nechanchi yilda tashkil etilgan?

- a)1990 y;
- b)1950;
- d)2000;
- c)1949.

11. Insonlar uchun qo‘llaniladigan dori vositalarini ro‘yxatdan o‘tkazishga qo‘yilgan texnikalarni uyg‘unlashtirish (garmonizatsiyalash) bo‘yicha Halqaro konferensiyasi qaysi davlat tomonidan tashkil etilgan?

- a) AQSH, Evropa hamjamiyati (EH) va Yaponiya davlatlari;
- b)AQSH;
- c)Evropa hamjamiyati (EH) va Yaponiya davlatlari;
- d)AQSH va Yaponiya davlatlari.

12.ICH boshqaruv organiga EH tomonidan necha vakil kiritilgan?

- a)2 ta;
- b)3 ta;
- c)4 ta;
- d)5 ta.

13.ICH boshqaruv organiga EH tomonidan kiritilgan vakillarni ko‘rsating?

- a)dori-darmonlarni baholash bo‘yicha Evropa agentligi (EMA) va farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasining Evropa federatsiyasi (EFPIA);
- b) dori vositalari va oziq-ovqat mahsulotlari bo‘yicha Adminstratsiyasi;
- c) dori vositalari va tibbiy texnika, mehnat va ijtimoiy masalalar bo‘yicha agentligi;
- d) dori-darmonlarni baholash bo‘yicha Evropa agentligi

14.ICH boshqaruv organiga AQSHdan kiritilgan vakillarni ko‘rsating?

- a)dori vositalari va oziq-ovqat mahsulotlari bo‘yicha Adminstratsiyasi va AQSH farmatsevtik ishlab chiqaruvchilari assotsiatsiyasi (PhRMA);
- b)dori-darmonlarni baholash bo‘yicha Evropa agentligi (EMA) va farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasining Evropa federatsiyasi (EFPIA);
- c)dori vositalari va oziq-ovqat mahsulotlari bo‘yicha Adminstratsiyasi;
- d)dori vositalari va tibbiy texnika, mehnat va ijtimoiy masalalar bo‘yicha agentligi;

15.ICH boshqaruv organiga Yaponiyadan kiritilgan vakillarni ko‘rsating?

- a)SSV (MHW)dori vositalari va tibbiy texnika, mehnat va ijtimoiy masalalar bo‘yicha Agentligi va sog‘liq soxasi bo‘yicha Milliy ilmiy instituti va farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiya (PMA).
- c)dori-darmonlarni baholash bo‘yicha Evropa agentligi (EMA) va farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasining Evropa federatsiyasi (EFPIA);
- d)dori vositalari va oziq-ovqat mahsulotlari bo‘yicha Adminstratsiyasi;

16.ICH ning kuzatuvchilariga kiradi:

- a)JSST, erkin savdo qilish Evropa Assatsiatsiyasi va Kanada SSV.

- b)erkin savdo qilish Evropa Assotsiatsiyasi va Kanada SSV.
- c)Kanada SSV.
- d)JSST va Kanada SSV

17.ICH raxbariyati nechta yo‘nalishda faoliyat yuritmoqda?

- a)4
- b)5 ta
- c)6 ta
- d)7 ta

18.ICH raxbariyati faoliyatining yo‘nalishlarini ko‘rsating?

- a)xavfsizlik,samaradarlik, sifat va xalqaro hujjatlar;
- b)xavfsizlik va xalararo hujjatlar;
- c)samaradorlik, sifat va xalqaro hujjatlar;
- d) sifat va xalqaro hujjatlar.

19.ICH ning asosiy maqsadi:

- a)inson, biologik va matirial resurslardan tijamkorlik bilan foydalanish, innovatsion preparatlar tbiq etish jarayonidagi qiyinchiliklarni bartaraf etish, sifat, samaradorlik va havfsizlikni ta‘minlashga oya qilgan holda yangi dori vositalardan ko‘proq foydalanishni amalga oshirish;
- b) innovatsion preparatlarni tatbiq etish jarayonidagi qiyinchiliklarni bartaraf etish, sifa amaradorlik va havfsizlikni ta‘minlashga rioya qilgan holda yangi dori vositalardan ko‘prc ydalanishni amalga oshirish;
- c) inson, biologik va material resurslardan tejamkorlik bilan foydalanish, samaradorlik va vvfisizlikni ta‘minlashga rioya qilgan holda yangi dori vositalardan ko‘proq foydalanishni amalq shirish;
- d) inson, biologik va material resurslardan tejamkorlik bilan foydalanish, innovatsion preparatlar tbiq etish jarayonidagi qiyinchiliklarni bartaraf etish.

20.ICH ning vazifalari:

- a) dori vositalarini amaliyotga tizlik bilan kirib kelishini va bemorlarga tez etib borishini ta‘minlas aqsadida tartibga soluvchi organlar va ishlab chiqaruvchilar o‘rtasida konstruktiv dialog olib boris aqsadida forumlar tashkil etish, dori vositalarining monitoringini olib borish va uyg‘unlashga (armonizatsiya) texnik talablarni yangilash, dori vositalarini ro‘yxatdan o‘tkazish texnik talablardagi arqni olib tashlash, uyg‘unlashtirilgan (garmonizatsiyalash) yo‘riqnomalarni tushuntirish va tarqatis a talablarni umumlashtirish;
- b) dori vositalarining monitoringini olib borish va uyg‘unlashgan (garmonizatsiya) texnik talablar ngilash, dori vositalarini ro‘yxatdan o‘tkazish texnik talablardagi farqni olib tashlas yg‘unlashtirilgan (garmonizatsiyalash) yo‘riqnomalarni tushuntirish va tarqatish va talablar numlashtirish;
- c) tartibga soluvchi organlar va ishlab chiqaruvchilar o‘rtasida konstruktiv dialog olib boris aqsadida forumlar tashkil etish, dori vositalarini ro‘yxatdan o‘tkazish texnik talablardagi farqni ol shlash, uyg‘unlashtirilgan (garmonizatsiyalash) yo‘riqnomalarni tushuntirish va tarqatish va lablarni umumlashtirish;
- d)dori vositalarini ro‘yxatdan o‘tkazish texnik talablardagi farqni olib tashlash, uyg‘unlashtirilga (armonizatsiyalash) yo‘riqnomalarni tushuntirish va tarqatish va talablarni umumlashtirish;

21.Standartlash bo‘yicha Halqaro tashkiloti qachon tashkil etilgan?

- a) 1946 y;
- b) 1990;
- c) 2000;
- d) 1949.

22.Standartlash bo‘yicha Halqaro tashkiloti ISO kim tomonidan tashkil etilgan?

- a) birlashgan millatlar tashkiloti;
- b) butun dunyoda farmatsevtik ishlab chiqaruvchilari;
- c) JSST
- d) erkin savdo qilish Evropa Assotsiatsiyasi

23. ISO ning asosiy vazifasi:

- a) xalqaro savdo-sotiq va ilmiy-texnikaviy tariqqiyot rivojlanishiga ko'maklashadigan halqaro standartlarni (tavsiyanomalar) ishlab chiqish;
- b) milliy savdo-sotiq va ilmiy-texnikaviy tariqqiyot rivojlanishiga ko'maklashadigan milliy standartlarni (tavsiyanomalar) ishlab chiqish;
- c) milliy savdo-sotiqning rivojlanishiga ko'maklashadigan milliy standartlarni (tavsiyanomalar) ishlab chiqish;
- d) ilmiy-texnikaviy tariqqiyot rivojlanishiga ko'maklashadigan halqaro standartlarni (tavsiyanomalar) ishlab chiqish.

24. ISO tarkibida kiritilgan komissiya va qo'mitalar :

- a) xalqaro elektrotexnika komissiyasi (MEK) tibbiyot elektrotexnika vositalarining havfsizligini ta'minlab beradigan standartlarni ishlab chiquvchi qo'mita, me'yorlashtirish bo'yicha Evropa qo'mitasi (EKN), elektrotexnikaviy me'yorlashtirish bo'yicha Evropa qo'mitasi (EKEN), sifatni nazorat qilish bo'yicha Evropa tashkiloti (EOKK) va boshqalar kiradi.
- b) me'yorlashtirish bo'yicha Evropa qo'mitasi (EKN), elektrotexnikaviy me'yorlashtirish bo'yicha Evropa qo'mitasi (EKEN), sifatni nazorat qilish bo'yicha Evropa tashkiloti (EOKK) va boshqalar kiradi;
- c) elektrotexnikaviy me'yorlashtirish bo'yicha Evropa qo'mitasi (EKEN), sifatni nazorat qilish bo'yicha Evropa tashkiloti (EOKK) va boshqalar kiradi;
- d) xalqaro elektrotexnika komissiyasi (MEK) tibbiyot elektrotexnika vositalarining havfsizligini ta'minlab beradigan standartlarni ishlab chiquvchi qo'mita va sifatni nazorat qilish bo'yicha Evropa tashkiloti (EOKK) va boshqalar kiradi.

25. ISO 15378:2006 hujjati o'z ichiga olgan:

- a) sifat menejmenti ISO 9001:2000 va tibbiyot mahsulotlarini ishlab chiqish, ishlab chiqarish va birlamchi o'ram materiallarni etkazib berish bo'yicha GMP tamoillarini;
- b) tibbiyot mahsulotlarini ishlab chiqish, ishlab chiqarish va birlamchi o'ram materiallarni etkazib berish bo'yicha GMP tamoillarini o'z ichiga olgan;
- c) sifat menejmenti ISO 9001:2000 ni;
- d) sifat menejmenti ISO 9000 ni;

26. Farmatsevtik inspeksiya (GMP bo'yicha inspektorlar) bo'yicha hamkorlik konvensiyasi-PI uchun imzolangan?

- a) 1970 yilda
- b) 1948 y
- c) 1990 y
- d) 1999 y.

27. Farmatsevtik inspeksiya (GMP bo'yicha inspektorlar) bo'yicha hamkorlik konvensiyasi-PI uchun qaysi tashkilotlar tomonidan imzolangan?

- a) Evropa davlatlari va Avstraliyaning Sog'liqni saqlash milliy organlari;
- b) AQSH, Evropa davlatlari va Avstraliyaning Sog'liqni saqlash milliy organlari;
- c) AQSH, Yaponiya, Evropa davlatlari va Avstraliyaning Sog'liqni saqlash milliy organlari;
- d) Avstraliyaning Sog'liqni saqlash milliy organlari.

28. Farmatsevtik inspeksiya (GMP bo'yicha inspektorlar) bo'yicha hamkorlik konvensiyasi-PI ning asosiy maqsadi -

a) GMP bo'yicha inspeksiyalarni o'zaro tan olish, GMP talablarini uyg'unlashtirish, farmatsevtik inspeksiyalar tizimining bir xilligini ta'minlash, GMP inspektorlarini tayyorlash, ma'lumotlar bilan almashish va o'zaro ishonch;

b) farmatsevtik inspeksiyalar tizimining bir xilligini ta'minlash, GMP inspektorlarini tayyorlash, ma'lumotlar bilan almashish va o'zaro ishonch;

c) GMP inspektorlarini tayyorlash, ma'lumotlar bilan almashish va o'zaro ishonch;

d) GMP bo'yicha inspeksiyalarni o'zaro tan olish, GMP inspektorlarini tayyorlash, ma'lumotlar bilan almashish va o'zaro ishonch;

29. Farmatsevtik inspeksiyalar bo'yicha hamkorlik sxemasi –PIC/S qaysi yilda tashkil etildi?

a) 1995;

b) 1948 y;

c) 1990 y;

d) 1970 y.

30. Yaxshi ishlab chiqarish amaliyotining (GMP) ilk qoidalari qachon qabul qilingan?

a) 1968;

b) 1948 y;

c) 1990 y;

d) 1970 y.

31. GMP ning qoidalariga ko'ra:

a) dori vositasining sifati tayyor mahsulot tahlili orqaligina ta'minlanmaydi, u dori vositasini ishlab chiqarish jarayonida ta'minlanishi va bu jarayon nazorat qilinishi lozim, GMP farmakopeyaviy nazoratni oshiradi;

b) dori vositasining sifati tayyor mahsulot tahlili orqaligina ta'minlanadi;

c) dori vositasining sifati faqatgina ishlab chiqarish jarayonida ta'minlanadi;

d) dori vositasining sifati faqatgina xom ashyo sifatiga bog'liq.

32. GMP bu:

a) faqatgina eng yaxshi mahsulotlarni ishlatish, o'z vazifalarini to'liq va sidqildan ado etadigan qo'riqori malakali xodimlar, sifatni ta'minlash, bajarilishi lozim bo'lgan jarayonlarni rasmiylashtirish va asosida bajarish va nihoyat bajarilgan ishlarni rasmiylashtirish, xujjatga mos ravishda sifatli mahsulotni ishlab chiqarish kafolatini beruvchi texnologiyalardan foydalanish, havf-xatarni oldini olish va tozalik va gigienaga amal qilishdir;

b) faqatgina eng yaxshi mahsulotlarni ishlatish, xujjatga mos ravishda sifatli mahsulotni ishlab chiqarish kafolatini beruvchi texnologiyalardan foydalanish, havf-xatarni oldini olish va tozalik va gigienaga amal qilishdir;

c) faqatgina eng yaxshi mahsulotlarni ishlatish, havf-xatarni oldini olish va tozalik va gigienaga amal qilishdir;

d) faqatgina eng yaxshi mahsulotlarni ishlatish, o'z vazifalarini to'liq va sidqildan ado etadigan qo'riqori malakali xodimlar, sifatni ta'minlash, bajarilishi lozim bo'lgan jarayonlarni rasmiylashtirish.

33. GMP elementlari:

a) yaxshi laboratoriya amaliyoti, yaxshi klinika amaliyoti, yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (aspredelenie), yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti, yaxshi farmatsevtik amaliyoti (aptika), yaxshi tartibga solish amaliyoti, yaxshi ta'lim olish amaliyoti va GxP-Good Practice (kodekslar standarti);

b) yaxshi laboratoriya amaliyoti, yaxshi klinika amaliyoti, yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (aspredelenie),

c) yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti, yaxshi farmatsevtika amaliyoti (apteka), yaxshi tartibga solish amaliyoti, yaxshi ta'lim olish amaliyoti va GxP-Good X Practice (kodekslar standarti);

d) yaxshi laboratoriya amaliyoti, yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti.

34. Good Laboratory Practice bu –

- a) yaxshi laboratoriya amaliyoti,
- b) yaxshi klinika amaliyoti,
- c) yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (raspredelenie),
- d) yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti

35. Good Pharmaceutical Practice – bu

- a) yaxshi farmatsevtika amaliyoti (apteka),
- b) yaxshi klinika amaliyoti,
- c) yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (raspredelenie),
- d) yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti.

36. Good Distribution Practice – bu:

- a) yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (raspredelenie),
- b) yaxshi klinika amaliyoti,
- c) yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (raspredelenie),
- d) yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti.

37. Good Trade and Distribution Practice – bu:

- a) yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti,
- b) yaxshi klinika amaliyoti,
- c) yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (raspredelenie),
- d) yaxshi laboratoriya amaliyoti.

38. Good Regulation Practice – bu:

- a) yaxshi tartibga solish amaliyoti,
- b) yaxshi klinika amaliyoti,
- c) yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (raspredelenie),
- d) yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti.

39. Good education Practice – bu:

- a) yaxshi ta'lim olish amaliyoti
- b) yaxshi klinika amaliyoti,
- c) yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (raspredelenie),
- d) yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti

40. GxP-Good X Practice bu:

- a) qodiqslar standarti;
- b) yaxshi laboratoriya amaliyoti;
- c) yaxshi klinika amaliyoti;
- d) yaxshi ulgurji savdo amaliyoti

41. Farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish elementlari:

- a) xuquqiy asosi, qayd etish siyosati, ro'yxatdan o'tkazish talabnomasining turlari va xajmi ro'yxatdan o'tkazish uchun tayyorlanadigan hujjatlarni rasmiylashtirishi bo'yicha uslubdorsatmalar, ro'yxatdan o'tkazish jarayoni, ro'yxatdan o'tkazgandan keyingi o'zgartirishlar va ro'yxatdan o'tkazuvchi tashkilot;
- b) xuquqiy asosi, qayd etish siyosati, ro'yxatdan o'tkazish talabnomasining turlari va xajmi;
- c) xuquqiy asosi, qayd etish siyosati, ro'yxatdan o'tkazish talabnomasining turlari va xajmi ro'yxatdan o'tkazish uchun tayyorlanadigan hujjatlarni rasmiylashtirishi bo'yicha uslubdorsatmalar;
- d) ro'yxatdan o'tkazish jarayoni, ro'yxatdan o'tkazgandan keyingi o'zgartirishlar va ro'yxatdan

o'tkazuvchi tashkilot;

42.“Umumiy texnik hujjat”(CTD) modullari to'liq ko'rsatilgan javobni ko'rsating

- a) regional administrativ ma'lumot; sifat, klinikagacha va klinika bo'yicha rezyume va umumlashtiruvchi ma'lumot;“sifat” bo'limi; klinikagacha bo'lgan sinovlar to'g'risida xisobot; klinik sinovlar to'g'risida xisobot;
- b) regional administrativ ma'lumot; sifat, klinikagacha va klinika bo'yicha rezyume va umumlashtiruvchi ma'lumot
- c) “sifat” bo'limi; klinikagacha bo'lgan sinovlar to'g'risida xisobot; klinik sinovlar to'g'risida xisobot;
- d) sifat, klinikagacha va klinika bo'yicha rezyume va umumlashtiruvchi ma'lumot;“sifat” bo'limi; klinikagacha bo'lgan sinovlar to'g'risida xisobot

43.Djeneriklar uchun qayd etish jarayonida qaysi hujjatlar talab etilmaydi?

- a) “havfsizlik” va “foollik” bo'yicha hujjatlar;
- b) regional administrativ ma'lumot; sifat, klinikagacha va klinika bo'yicha rezyume;
- c) umumlashtiruvchi ma'lumot;“sifat” bo'limi; klinikagacha bo'lgan sinovlar to'g'risida xisobot; klinik sinovlar to'g'risida xisobot;
- d) moddaning fizik –kimyoviy xususiyatlari to'g'risidagi ma'lumotlar.

44.AQSH da dori vositalarini qayd etish bosqichlari to'g'ri ko'rsatilgan javobni tanlang:

- a) yangi dori vositasining klinik sinovlarini o'tkazish uchun talabnoma (IND); yangi dori vosita uchun arznoma (NDA); yangi dori vositasi (jenerik) uchun qisqartirilgan arznoma (ANDA); dori vositasining master-fayli uchun talablar (DMF);
- b) yangi dori vositasining klinik sinovlarini o'tkazish uchun talabnoma (IND); yangi dori vosita uchun arznoma (NDA);
- c) yangi dori vositasi (jenerik) uchun qisqartirilgan arznoma (ANDA); dori vositasining master-fayli uchun talablar (DMF);
- d) yangi dori vositasining klinik sinovlarini o'tkazish uchun talabnoma (IND); dori vositasining master-fayli uchun talablar (DMF);

45. AQSH da dori vositalarini qayd etish, ishlab chiqarish korxonalar inspeksiyasi, maxalliy va xalqaro transport qilinayotgan barcha mahsulotlar sifatini nazorat qilish bo'yicha qaysi organ shug'ullanadi?

- a) FDA – food and drug Administration
- b) JSST
- c) BMT
- d) YUNESKO.

46.Evropa Hamdo'stlik davlatlarida farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish qaysi organ tomonidan amalga oshiriladi?

- a) davlat organlari hamda farmatsevtik inspeksiyalar (faoliyat PIC/S tomonidan uyvoriqlashtiriladi);
- b) FDA – food and drug Administration
- c) JSST
- d) BMT

47.Evropa Davlatlarida dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish va sotish uchun litsenziya olish bo'yicha qanday jarayonlar qabul qilingan?

- a) markazlashgan va markazlashmagan, milliy va o'zaro tan olish jarayoni;
- b) markazlashgan, milliy jarayon;
- c) markazlashmagan, milliy jarayon;
- d) milliy va o'zaro tan olish jarayoni;

48.Evropa Davlatlarida dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish va sotish uchun litsenziya olishni arkaizlashgan jarayoni qanday dori vositalari uchun mo'ljallangan?

- a) biotexnologik va innovatsiyon yo'l bilan olingan, hamda orfan (kam uchraydigan kasalliklari vositalari uchun;
- b) barcha dori vositalari uchun;
- c) jenerik dori vositalari uchun;
- d) brend dori vositalari uchun.

49.Evropa Davlatlarida dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish va sotish uchun litsenziya olishni arkaizlamagan jarayoni qanday amalga oshiriladi?

- a) farmkompaniya dori vositasini ro'yxatdan o'tkazish maqsadida bir vaqtning o'zida talabnomani bir necha davlatlarga taqdim etishi mumkin va dori vositasi bir davlatda ro'yxatdan o'tgandan so'ng keyinchalik EH ning boshqa davlatida ham tan olinishi mumkin (o'zaro tan olish);
- b) farmkompaniya dori vositasini ro'yxatdan o'tkazish maqsadida talabnomani faqat bitta davlatga taqdim etishi mumkin;
- c) farmkompaniya dori vositasini ro'yxatdan o'tkazish maqsadida bir vaqtning o'zida talabnomani bir necha davlatlarga taqdim etishi mumkin va dori vositasini faqatgina bir davlat tan olishi mumkin;
- d) dori vositasi ro'yxatdan o'tgandan so'ng keyinchalik EH ning boshqa davlatlarida ham tan olinmaydi;

50.Rossiya Federatsiyasida dori vositalarining sifatini nazorat etish va ro'yxatdan o'tkazishni qaysi tashkilot nazorat etadi?

- a) RF SSV qoshidagi Davlat nazorati Dipartamenti amalga oshiradi.
- b) ekspertiza milliy markazi,
- c) farmakologik qo'mita,
- d) farmakopeya qo'mitasi.

51.RF da muomalada bo'lgan ilgari ro'yxatdan o'tgan dori vositalari, o'simlik xom ashyosidan yoki sintetik yo'l bilan olingan dori vositalarini olish uchun mo'ljallangan moddalar kabi mahsulotlar SSV tomonidan qancha muddat ichida qayd etiladi?

- a) 3 oyda;
- b) 4 oy;
- c) 5 oy;
- d) 6 oy

52.O'zbekiston Respublikasida dori soxasidagi standartlash ishlarini tashkil etish va muvofiqlashtirish, tibbiyot mahsulotlari, tibbiyot buyumlari, dori vositalari hamda Respublikada ishlatilgan va import qilingan dori vositalarining nazorat qaysi tashkilot tomonidan amalga oshiriladi?

- a) O'zRSSV qoshidagi dori vositalari va tibbiyot texnikasi sifatini nazorat qilishi Bosh boshqarmasi;
- b) farmakopeya qo'mitasi va dori vositalarini standartlash Instituti (ISLS);
- c) narkotik moddalarni nazorat qilish qo'mitasi, yangi tibbiyot texnikasi qo'mitasi);
- d) farmakologiya qo'mitasi.

53.Dori vositalari va tibbiyot texnikasi sifatini nazorat qilishi Bosh boshqarmasi qachon tashkil etilgan?

- a) 1995 y
- b) 1991 y
- c) 1993 y
- d) 1994 y.

54.Dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish bosh boshqarmasi qoshida nechta qoʻmita faoliyat yuritadi?

- a) 4 ta
- b) 3 ta
- c) 5 ta
- d) 6 ta.

55.Dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish bosh boshqarmasi qoshida qanday qoʻmitalar faoliyat yuritadi?

- a) farmakopeya qoʻmitasi, farmakologiya qoʻmitasi, narkotik moddalarni nazorat qilish qoʻmitasi, yangi tibbiyot texnikasi qoʻmitasi;
- b) farmakopeya qoʻmitasi, farmakologiya qoʻmitasi;
- c) narkotik moddalarni nazorat qilish qoʻmitasi, yangi tibbiyot texnikasi qoʻmitasi;
- d) farmakopeya qoʻmitasi, yangi tibbiyot texnikasi qoʻmitasi;

56.Dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish Bosh boshqarmasi qoshida qanday boʻlimlar faoliyat yuritadi?

- a) farm nazorat, mitrologiya, sertifikatlash va roʻyxatga olish boʻlimlari;
- b) farmatsevtik tahlil, farm nazorat, sertifikatlash va roʻyxatga olish boʻlimlari;
- c) toksikologik, farmatsevtik tahlil, farm nazorat, sertifikatlash va roʻyxatga olish boʻlimlari;
- d) toksikologik, farmatsevtik tahlil, farm nazorat, sertifikatlash boʻlimlari.

57.Dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish Bosh boshqarmasi qoshida nechta boʻlim faoliyat yuritadi?

- a) 3 ta
- b) 6 ta
- c) 5 ta
- d) 4 ta.

58.Rivojlangan mamlakatlarda qaysi farmatsevtik mahsulot roʻyxatdan oʻtkazilmaydi?

- a) substansiyalar
- b) tayyor dori vositasi
- c) farmatsevtik (yoki dorivor) mahsulot
- d) dori vositasi.

59.Novegiyada qaysi farmatsevtik mahsulot roʻyxatdan oʻtkaziladi?

- a) faqat original dori vositasi
- b) tayyor dori vositasi
- c) farmatsevtik (yoki dorivor) mahsulot
- d) substansiyalar.

60.The european Agency for the evaluation of Medical Products – EMEA - tibbiyot mahsulotlarini nazorat etish boʻyicha Evropa agentligi qachon tashkil etilgan?

- a) 1995 y
- b) 1991 y
- c) 1993 y
- d) 1994 y.

61.Tibbiyot mahsulotlari sifatini nazorat etish boʻyicha Evropa agentligining asosiy vazifalari:

- a) ilmiy salohiyatdan foydalanish; soha mutahassislari va isteʼmolchiga dori vositalari haqida kerakli maʼlumotlarni taqdim etish; yagona Evropa bozoriga kirib kelayotgan yangi dori vositasi haqida isteʼmolchiga etib borishi jarayonini ishlab chiqish; Farmakonadzor tashkiloti tomonidan dori vositalari xavfsizligini nazorat etish;
- b) soha mutahassislari va isteʼmolchiga dori vositalari haqida kerakli maʼlumotlarni taqdim etish;

agona Evropa bozoriga kirib kelayotgan yangi dori vositasini iste'molchiga etib borishi jarayoni hlab chiqish;

- c) ilmiy salohiyatdan foydalanib soha mutahassislari va iste'molchiga dori vositalari haqida kerak a'lumotlarni taqdim etish;
- d) Farmakonadzor tashkiloti tomonidan dori vositalari havfsizligini nazorat etish.

62.RF da farmatsevtik mahsulot sifatining nazoratini qasi tashkilot amalga oshiradi?

- a) akkreditatsiyadan o'tgan laboratoriyalar;
- b) akkreditatsiyadan o'tmagan laboratoriyalar;
- c) mas'uliyati cheklangan laboratoriyalar;
- d) barcha laboratoriyalar.

63.O'zbekiston Respublikasining «Standartlash to'g'risida» gi qonuni qachon qabul qilingan?

- a) 29 avgust 1996 y
- b)29 avgust 1991 y
- c)29 avgust 1993 y
- d)29 avgust1994 y.

64.O'zbekiston Respublikasining «Giyoxvandlik vositalari va psixotrop moddalari to'g'risida» gi qonuni qachon qabul qilingan?

- a)19 avgust 1999 y
- b)19 avgust 1991 y
- c) 19 avgust 1993 y
- d)19 avgust1994 y.

65.O'zbekiston Respublikasining «Metrologiya to'g'risidagi» qonuni qachon qabul qilingan?

- a) 29 avgust 1996 y
- b) 29 avgust 1991 y
- c) 29 avgust 1993 y
- d)29 avgust1994 y.

66.Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat markazi nechta laboratoriya faoliyati oshirildi?

- a) 4 ta
- b) 6 ta
- c) 5 ta
- d)3 ta.

67.Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat markazi qoshida faoliyat yurituvchi laboratoriyalar nomlari keltirilgan to'g'ri javobni toping ?

- a) dori vositalari sifatini nazorat qilish va standartlash, vaksina, zardob preparatlari va mikrobiologik tahlil, farmako-toksikologik, tibbiy texnika va buyumlar sifat nazorati laboratoriyalari
- b) dori vositalari, vaksina, zardob preparatlari sifatini nazorat qilish va standartlash laboratoriyasi;
- c) mikrobiologik va farmako-toksikologik laboratoriyasi;
- d) dori vositalari sifatini nazorat qilish va standartlash va tibbiy texnika va buyumlar sifat nazora laboratoriyalari;

68.Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat markazi qoshida faoliyat yurituvchi laboratoriyalar nomlari keltirilgan to'g'ri javobni toping ?

68. O'zR Prezidentining qaysi qarorida Maxalliy farmatsevtika ishlab chiqarish mahsulotlarini eksport qilish potensialini kuchaytirish uchun qanday qo'llanmalar nomlari keltirilgan to'g'ri javobni toping ?

- a) sertifikatlashtirish sektori va ilmiy-uslubiy va axborot bo'limi;
- b) sertifikatlashtirish sektori;
- c) ilmiy-uslubiy va axborot bo'limi;
- d) Farmakologiya, sertifikatlashtirish sektori va ilmiy-uslubiy va axborot bo'limi

69. Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat markazi qoshida nechta filial faoliyat yurituvchi bo'lgan filiallar soni qancha?

- a) 4 ta
- b) 6 ta
- c) 5 ta
- d) 3 ta.

70. Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat markazi qoshida faoliyat yurituvchi filiallar nomlari keltirilgan to'g'ri javobni toping ?

- a) Andijon, Xorazm, Samarkand va Qarshi;
- b) Andijon, Xorazm, Samarkand, Qarshi va Surxondaryo;
- c) Andijon, Xorazm, Samarkand, Qarshi va Qashqadaryo;
- d) Andijon, Xorazm va Samarkand .

71. Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat markazi filiallar qatorida qaysi filial faoliyat yurituvchi bo'lmagan?

- a) Surxondaryo;
- b) Andijon;
- c) Xorazm;
- d) Samarkand.

72. O'zbekiston Respublikasida GMP qoidalarini tatbiq etish bo'yicha ishlar qachondan boshlangan?

- a) 1996 y
- b) 1991 y
- c) 1993 y
- d) 1994 y.

73. O'zR Prezidentining qaysi qarorida Maxalliy farmatsevtika ishlab chiqarish mahsulotlarini eksport qilish potensialini kuchaytirish ko'zda tutilgan?

- a) O'zR Prezidentining 2012 y 26 martdagi PQ -1731 qarori;
- b) O'zR Prezidentining 2013 yil 26 martdagi PQ -1731 qarori;
- c) O'zR Prezidentining 2014 yil 26 martdagi PQ -1731 qarori;
- d) O'zR Prezidentining 2015 yil 26 martdagi PQ -1731 qarori

74. O'zR VM ning qaysi bayonnomasida mamlakat iqtisodiyotining farmatsevtik sektoridagi asosiy vazifalar va yo'nalishlar belgilab berildi?

- a) 2012 y 10 apreldagi 23-sonli bayonnomasida;
- b) 2013 yil 10 apreldagi 23-sonli bayonnomasida;
- c) 2014 yil 10 apreldagi 23-sonli bayonnomasida;
- d) 2015 yil 10 apreldagi 23-sonli bayonnomasida

75. Maxalliy farmatsevtika ishlab chiqarish mahsulotlarini eksport qilish potensialini kuchaytirish uchun qanday qo'llanmalar nomlari keltirilgan to'g'ri javobni toping ?

hlari qaysi tashkilotlar zimmasiga yuklatildi?

- a) O‘zR SSV, “Uzfarmasanaat”DAK va “Uzstandart”Agentligiga;
- b) O‘zR SSV;
- c) “Uzfarmasanaoat”DAK va “Uzstandart”Agentligiga;
- d) O‘zR SSV va “Uzstandart”Agentligiga.

76.Maxalliy farmatsevtika ishlab chiqarish mahsulotlarini eksport qilish potensialini kuchaytirish uchun qaysi qoidalarda tutilgan asosiy vazifalar?

- a) JSST GMP qoydalari asosida maxalliy farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarining bosqichma-bosqich o‘tishi, milliy standartlarni halqaro standartlar bilan uyg‘unlashtirish va sohani yuqori malakali kadrlar bilan ta‘minlash rejasini ishlab chiqish;
- b) JSST GMP qoidalari asosida maxalliy farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarining bosqichma-bosqich o‘tishi;
- c) milliy standartlarni halqaro standartlar bilan uyg‘unlashtirish va sohani yuqori malakali kadrlar bilan ta‘minlash rejasini ishlab chiqish;
- d) sohani yuqori malakali kadrlar bilan ta‘minlash rejasini ishlab chiqish.

77.Maxalliy farmatsevtika ishlab chiqarish mahsulotlarini eksport qilish potensialini kuchaytirish uchun qaysi yilga belgilangan noto‘g‘ri javobni ko‘rsating?

- a) maxalliy farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarining JSST GMP qoydalari asosida ishlab chiqarish sifati bilan o‘tishi, halqaro standartlarni milliy standartlarga o‘girish va sohani chet elning yuqori malakali kadrlari bilan ta‘minlash;
- b) JSST GMP qoidalari asosida maxalliy farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarining bosqichma-bosqich o‘tishi;
- c) milliy standartlarni halqaro standartlar bilan uyg‘unlashtirish;
- d) sohani yuqori malakali kadrlar bilan ta‘minlash rejasini ishlab chiqish.

78.O‘zR SSV dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish bosh Boshqarmasi qoshichilik bo‘limi 14 yilda qanday bo‘lim tashkil etildi?

- a) farmatsevtika sohasiga halqaro standartlarni joriy etishni muvofiqlashtirish bo‘limi
- b) farmatsevtika sohasiga halqaro standartlarni joriy etish bo‘limi ;
- c) farmatsevtika sohasiga halqaro standartlarni muvofiqlashtirish bo‘limi;
- d) Ishlab chiqarish sohasiga halqaro standartlarni joriy etishni muvofiqlashtirish bo‘limi ;

79.O‘zR SSV dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish bosh Boshqarmasi qoshichilik bo‘limi farmatsevtika sohasiga halqaro standartlarni joriy etishni muvofiqlashtirish bo‘limi qachon tashkil etildi?

- a) 2014 y
- b) 2013 y
- c) 2012 y
- d) 2011 y

80.Farmatsevtika sohasiga halqaro standartlarni joriy etish maqsadida nechta standart ishlab chiqarilgan?

- a) 5 ta
- b) 6 ta
- c) 7 ta
- d) 8 ta.

81.Farmatsevtika sohasiga halqaro standartlarni joriy etish maqsadida ishlab chiqarilgan va muvofiqlashtirilgan standartlar nomlari keltirilgan to‘g‘ri javobni ko‘rsating?

- a) “yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti” GMP Oz DSt 2766:2013 (Evropa GMP si), “Yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti” GLP Oz DSt 2762:2013 (RF GLP), “Yaxshi klinik amaliyoti” GCP Oz DSt 2765:2013 (ICH GCP); “Yaxshi distribyuterlik amaliyoti” GDP Oz DSt 2764:2013 (Evropa GDP si)

a) “YAxshi saqlash amaliyoti” GSP Oz DSt 2763:2013 (JSST tavsiyalari);

b) “yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti” GMP Oz DSt 2766:2013 (Evropa GMP si) va “yaxshi boratoriya amaliyoti” GLP Oz DSt 2762:2013 (RF GLP);

c) “yaxshi klinika amaliyoti” GCP Oz DSt 2765:2013 (ICH GCP) va “YAxshi distribyuterlik naliyoti” GDP Oz DSt 2764:2013 (Evropa GDP si);

d) “yaxshi distribyuterlik amaliyoti” GDP Oz DSt 2764:2013 (Evropa GDP si) va “YAxshi saqlash naliyoti” GSP Oz DSt 2763:2013 (JSST tavsiyalari);

82.Farmatsevtika sohasiga halqaro standartlarni joriy etish maqsadida ishlab chiqilgan va tasdiqlangan standartlar nomlari keltirilgan noto‘g‘ri javobni ko‘rsating?

a) “YAxshi ishlab chiqarish amaliyoti” GMP Oz DSt 2766:2010 (Evropa GMP si), “YAxshi boratoriya amaliyoti” GLP Oz DSt 2762:2010 (RF GLP), “YAxshi klinika amaliyoti” GCP Oz DSt 2765:2010 (ICH GCP); “YAxshi distribyuterlik amaliyoti” GDP Oz DSt 2764:2010 (Evropa GDP si) va “YAxshi saqlash amaliyoti” GSP Oz DSt 2763:2010 (JSST tavsiyalari);

b) “YAxshi ishlab chiqarish amaliyoti” GMP Oz DSt 2766:2013 (Evropa GMP si) va “YAxshi boratoriya amaliyoti” GLP Oz DSt 2762:2013 (RF GLP);

c) “YAxshi klinika amaliyoti” GCP Oz DSt 2765:2013 (ICH GCP) va “YAxshi distribyuterlik naliyoti” GDP Oz DSt 2764:2013 (Evropa GDP si);

d) “YAxshi saqlash amaliyoti” GSP Oz DSt 2763:2013 (JSST tavsiyalari);

83.Farmatsevtika sohasiga halqaro standartlarni joriy etish maqsadida “YAxshi ishlab chiqarish amaliyoti” GMP Oz DSt 2766:2013 (Evropa GMP si) standarti nechanchi yilda ishlab chiqilgan va tasdiqlangan?

a) 2013 y

b) 2012 y

c) 2011 y

d) 2010 y

84.Farmatsevtika sohasiga halqaro standartlarni joriy etish maqsadida “YAxshi laboratoriy amaliyoti” GLP Oz DSt 2762:2013 (RF GLP) standarti nechanchi yilda ishlab chiqilgan va tasdiqlangan?

a) 2013 y

b) 2012 y

c) 2011 y

d) 2010 y

85.Farmatsevtika sohasiga halqaro standartlarni joriy etish maqsadida “YAxshi klinika amaliyoti” GCP Oz DSt 2765:2013 (ICH GCP) standarti nechanchi yilda ishlab chiqilgan va tasdiqlangan?

a) 2013 y

b) 2012 y

c) 2011 y

d) 2010 y

86.Farmatsevtika sohasiga halqaro standartlarni joriy etish maqsadida “YAxshi distribyuterlik amaliyoti” GDP Oz DSt 2764:2013 (Evropa GDP si) standarti nechanchi yilda ishlab chiqilgan va tasdiqlangan?

a) 2013 y

b) 2012 y

c) 2011 y

d) 2010 y

87.Farmatsevtika sohasiga halqaro standartlarni joriy etish maqsadida “YAxshi saqlash amaliyot SP Oz DSt 2763:2013 (JSST tavsiyalari) standarti nechanchi yilda ishlab chiqilgan va tasdiqlangan?

- a) 2013 y
- b) 2012 y
- c) 2011 y
- d) 2010 y.

88.Dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro‘yxatdan o‘tkazish hamda ro‘yxatdan o‘tkazilganli guvohnomasini berish tartibi to‘g‘risida Nizom O‘zR Vazirlar Mahkamasining qaysi qarori bilan tasdiqlangan?

- a) 2014 y 22 dekabrda 352-son qarori;
- b) 2013 yil 22 dekabrda 352-son qarori;
- c) 2012 yil 22 dekabrda 352-son qarori;
- d) 2011 yil 22 dekabrda 352-son qarori.

89.O‘zR Vazirlar Mahkamasining 2014 yil 22 dekabrda 352-son qarori bilan qanday Nizom qaytasdiqlangan?

a) dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro‘yxatdan o‘tkazish hamda ro‘yxatdan o‘tkazilganli guvohnomasini berish tartibi to‘g‘risida;

b) dori vositalarini ro‘yxatdan o‘tkazish to‘g‘risida;

c) tibbiy buyumlarni ro‘yxatdan o‘tkazish to‘g‘risida;

d) dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro‘yxatdan o‘tkazilganlik guvohnomasini berish tartibi to‘g‘risida;

90.Dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro‘yxatdan o‘tkazish hamda ro‘yxatdan o‘tkazilganli guvohnomasini berish tartibi to‘g‘risida Nizom necha bo‘limlardan iborat?

- a) 7 ta ;
- b) 8 ta;
- c) 9 ta;
- d) 10 ta.

91.Dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro‘yxatdan o‘tkazish hamda ro‘yxatdan o‘tkazilganli guvohnomasini berish tartibi to‘g‘risida Nizomning bo‘limlar soni noto‘g‘ri ko‘rsatilgan javobni tanlang?

- a) 8 ta ;
- b) 7 ta;
- c) 9 ta;
- d) 10 ta.

92.O‘zbekiston Respublikasining “Fuqorolar sog‘lig‘ini saqlash to‘g‘risida”gi qonuni qachon qabul qilingan?

- a) 1996 y-da
- b) 1999 yilda
- c) 2009 yilda
- d) 2010 yilda

93.O‘zbekiston Respublikasining “Standartlash to‘g‘risida”gi qonuni qachon qabul qilingan?

- a) 1997 y-da
- b) 1999 yilda
- c) 2009 yilda
- d) 2010 yilda

94.Dori vositasining sifati qaysi xolatda ta’minlanadi?

- a) GMP talabi asosida va GXPni hisobga olgan xolda farmatsevtik mahsulotni sotuvga chiqarish zimi joriy etilganda
- b) Sifatli xom ashyodan foydalanganda
- c) Havfsiz asbob-uskunalaridan foydalanganda
- d) Samaradorligi yuqori bo'lgan mahsulot ishlab chiqarish

95.Farmatsevtika sohasida sifat tizimining rivojlanishi bosqichlari noto'g'ri ko'rsatilgan javobni ko'rsating?

- a) sifat menijementi (boshqarish), sifatni ta'minlash va sifat nazorati;
- b) sifat nazorati, sifatni ta'minlash va sifat menejmenti;
- c) sifatni ta'minlash va sifat menedjementi;
- d) sifat nazorati va sifat menedjementi (boshqarish).

96.Sifat tizimining necha elementi mavjud?

- a) 16
- b) 18 ta
- c) 20 ta
- d) 28 ta

97.Dori vositalarini ishlab chiqaruvchi korxonalarda yuritiladigan me'yoriy hujjatlarning nechta turi bilasiz?

- a) 3 ta
- b) 10 ta
- c) 20 ta
- d) 28 ta

98.Dori vositalarini ishlab chiqaruvchi korxonalarda yuritiladigan boshqaruv hujjatlari bu-

- a) sifatni taaminlovchi hujjatlar;
- b) yo'riqnomalar;
- c) turli hisobotlar va bayonnomalarni (protokollar)
- d) rejalar

99.Dori vositalarini ishlab chiqaruvchi korxonalarda olib boriladigan jarayonlar qaysi hujjatlarda rasmiylashtiriladi?

- a) turli hisobotlar va bayonnomalarni (protokollar);
- b) maxsus yo'riqnomalar;
- c) korxonasiyosati va har bir masalada sifatni ta'minlovchi hujjatlar;
- d) rejalar

100.Dori vositalarining sifatini nazorat qilish qaysi laboratoriyalar tomonidan amalga oshiriladi?

- a) Analitik va mikrobiologik laboratoriyalar;
- b) Faqatgina analitik laboratoriyalar;
- c) Faqatgina mikrobiologik laboratoriyalar;
- d) metrologiya laboratoriyasi.

101.Tadqiqot, sinalluvchi va standart ob'ektlar haqidagi ma'lumotga kirmaydigan hujjatni ko'rsating:

- a) tadqiqot marketingi;
- b) tadqiqotning to'liq nomi;
- c) tadqiqotning ma'nosi va maqsadi;
- d) ishlatiladigan standart (nazorat) ob'ekti.

102.Korxonaga kirib kelayotgan xom ashyo va materiallar dori vositalarining sifatiga ta'sir etadimi?
umkinmi?

- a) Ha;
- b) Yo'q;
- c) Ta'sir etishi mumkin;
- d) Ba'zan.

103.Qachon Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) tashkil etilgan?

- a) 1948 y;
- b) 1950;
- c) 2000;
- d) 1949.

104.Qachon Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) tashkil etilgan?

- a) 1948 y;
- b) 1950;
- c) 2000;
- d) 1949.

105.ICH tashkil etilishida qaysi davlatlar ishtirok etmagan?

- a) Afrika, Osiyo davlatlari va Rossiya;
- b) AQSH;
- c) Evropa hamjamiyati (EH) va Yaponiya davlatlari;
- d) AQSH va Yaponiya davlatlari.

106.Evropa hamjamiyatining necha vakili ICH tarkibiga kiritilgan?

- a) 2 ta;
- b) 3 ta;
- c) 4 ta;
- d) 5 ta.

107.ICH boshqaruv organiga EH tomonidan kiritilmagan vakillarni ko'rsating?

- a) Dori vositalari va tibbiy texnika, mehnat va ijtimoiy masalalar bo'yicha Agentligi ;
- b) Dori-darmonlarni baholash bo'yicha Evropa agentligi (EMEA)
- d) farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasining Evropa federatsiyasi (EFPIA);
- c) dori vositalari va oziq-ovqat mahsulotlari bo'yicha Adminstratsiyasi

108.ICH boshqaruv organiga AQSH ning qaysi tashkiloti kiritilmagan?

- a) Amerika kimyo jamiyatining axborot xizmati;
- b) Dori vositalari va oziq-ovqat mahsulotlari bo'yicha Adminstratsiyasi;
- c) AQSH farmatsevtika ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasi;
- d) AQSH dori vositalarini ishlab chiqaruvchilari assotsiatsiyasi;

109.ICH boshqaruv organiga Yaponiyadan kiritilmagan tashkilotni ko'rsating?

- a) Yaponiyaning Nagaya milliy universiteti;
- b) SSV (MHW) dori vositalari va tibbiy texnika, mehnat va ijtimoiy masalalar bo'yicha Agentligi;
- c) sog'liq soxasi bo'yicha Milliy ilmiy instituti;
- d) farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasi (JPMA).

110.ICH boshqaruv organiga Yaponiyadan kiritilmagan tashkilotni ko'rsating?

- a) Yaponiyaning Nagaya milliy universiteti;
- b) SSV (MHW) dori vositalari va tibbiy texnika, mehnat va ijtimoiy masalalar bo'yicha Agentligi;

- c) sog'liq soxasi bo'yicha Milliy ilmiy instituti;
- d) farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasi (JPMA).

111. ICH ning kuzatuvchilari tarkibiga kirmagan tashkilotni ko'rsating?

- a) Fransiyaning Nant univirsiteti;
- b) JSST;
- c) erkin savdo qilish Evropa Assotsiatsiyasi;
- d) Kanada SSV.

112. Standart operatsion protseduralar quyidagi faoliyatlarning qaysi ko'rinishi uchun o'qitilgan bo'lmaydi:

- a) sinaluvchi va standart obyektlarning narxini xisoblash uchun;
- b) sinaluvchi va standart ob'ektlar (kelib tushishi, identifikatsiyasi, yorliqlash, qayta ishlab chiqarish va saqlash);
- c) asbob-uskunalar (-ishlatilishi, xizmat ko'rsatilishi, parvarishlash, kalibrovka qilish; validatsiyalash tartibi va xizmat ko'rsatish, havfsizligi, uzgartirishlar nazorati, zaxira nusxalarni tashkil etish);
- d) moddalar, reagentlar va eritmalar (tayyorlanishi va yorliqlanishi).

113. ICH necha yo'nalishda faoliyat yuritmoqda?

- a) 4 ta
- b) 5 ta
- c) 6 ta
- d) 7 ta

114. ICH necha yo'nalishda faoliyat yuritmoqda?

- a) 4 ta
- b) 5 ta
- c) 6 ta
- d) 7 ta

115. ICH raxbariyati faoliyatining yo'nalishlari noto'g'ri ko'rsatilgan javobni belgilang?

- a) Barqararlik;
- b) Havfsizlik ;
- c) Samaradorlik;
- d) Sifat va xalqaro hujjatlar.

116. ICH ning asosiy maqsadi noto'g'ri ko'rsatilgan javobni belgilang:

- a) sifat va havfsizlikni ta'minlashga rioya qilish;
- b) inson, biologik va material resurslardan tejamkorlik bilan foydalanish;
- c) innovatsion preparatlarni tatbiq etish jarayonidagi qiyinchiliklarni bartaraf etish;
- b) yangi dori vositalardan ko'proq foydalanishni amalga oshirish;

117. ICH ning vazifalari noto'g'ri ko'rsatilgan javobni tanlang:

- a) mavjud yuriqnomalardan foydalanish;
- b) dori vositalarini amaliyotga tezlik bilan kirib kelishini va bemorlarga tez etib borishini ta'minlash maqsadida tartibga soluvchi organlar va ishlab chiqaruvchilar o'rtasida konstruktiv dialog olib borish maqsadida forumlar tashkil etish;
- c) dori vositalarining monitoringini olib borish va uyg'unlashgan texnik talablarni yangilash;
- d) dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish texnik talablardagi farqni olib tashlash, uyg'unlashtirilgan yuriqnomalarni tushuntirish va tarqatish va talablarni umumlashtirish.

118. ISO qachon tashkil etilgan?

- a) 1946 y;

- b) 1990;
- c) 2000;
- d) 1949.

119.ISO qaysi tashkilot tomonidan tashkil etilgan?

- a) Birlashgan millatlar tashkiloti;
- b) Butun dunyoda farmatsevtik ishlab chiqaruvchilari;
- c) JSST
- d) Erkin savdo qilish Evropa Assotsiatsiyasi

120.Standartlash bo'yicha Halqaro tashkilotining vazifalari ko'rsatilmagan javobni tanlang:

- a) faqat maishiy halqaro standartlarini (tavsiyanomalar) ishlab chiqish;
- b) Halqaro savdo-sotiq rivojlanishiga ko'maklashadigan halqaro standartlarni (tavsiyanomalar) ishlab chiqish;
- c) Halqaro ilmiy-texnikaviy tariqqiyot rivojlanishiga ko'maklashadigan halqaro standartlar (tavsiyanomalar) ishlab chiqish;
- d) Halqaro savdo-sotiq rivojlanishiga ko'maklashadigan halqaro yo'riqnomalar ishlab chiqish.

121.ISO tarkibiga kiritilmagan qo'mitalar keltirilgan javobni belgilang:

- a) Meeyorlashtirish bo'yicha Osiyo qo'mitasi, elektrotexnikaviy me'yorlashtirish bo'yicha Amerika qo'mitasi ;
- b) Halqaro elektrotexnika komissiyasi (MEK) tibbiyot elektrotexnika vositalarining havfsizligini ta'minlab beradigan standartlarni ishlab chiquvchi qo'mita;
- c) me'yorlashtirish bo'yicha Evropa qo'mitasi (EKN);
- d) elektrotexnikaviy me'yorlashtirish bo'yicha Evropa qo'mitasi (EKEN), sifatni nazorat qilish bo'yicha Evropa tashkiloti (EOKK) va boshqalar kiradi.

122.ISO 9000 – ning asosiy standart va turli xil rahbar yo'riqnomalari noto'g'ri yozilgan javobni tanlang:

- a) ISO 9001: 2015 Sifat menejmenti tizimi – Asosiy qoidalar va lug'at;
- b) ISO 9000:2005 Sifat menejmenti tizimi – Asosiy qoidalar va lug'at;
- c) ISO 9001:2008 Sifat menejmenti tizimi – talablar (sertifikatlashtirish uchun qo'llaniladigan halqaro standart);
- d) ISO 9004:2000 Sifat menejmenti tizimi - faoliyatni yaxshilash bo'yicha takliflar (doimiy o'zaro yutuqlarga erishish uchun tashkilot rahbariyati sifat menejmenti tizimidan qanday foydalanish haqqida tavsiyalar ifodalangan).

123.GMP/PIC nechanchi yilda imzolangan?

- a) 1970 yilda
- b) 1948 y
- c) 1990 y
- d) 1999 y.

124.Farmatsevtik inspeksiya (GMP bo'yicha inspektorlar) bo'yicha hamkorlik konvensiyasi qaysi tashkilot imzolamagan?

- a) Rossiyaning Sog'liqni saqlash organi;
- b) Evropa davlatlarining Sog'liqni saqlash milliy organlari;
- c) Avstraliyaning Sog'liqni saqlash milliy organlari;
- d) Yaponiya Sog'liqni saqlash milliy organlari.

125.GMP bo'yicha inspektorlarning maqsadi noto'g'ri belgilangan javobni tanlang:

- a) inspeksiyalarni o'zaro tan olmaslik;
- b) GMP bo'yicha inspeksiyalarni o'zaro tan olish;

- c) GMP talablarini uyg'unlashtirish, farmatsevtik inspksiyalar tizimining bir xilligini ta'minlash;
- d) GMP inspektorlarini tayyorlash, ma'lumotlar bilan almashish va o'zaro ishonch

126.PIC/S nechanchi yilda tashkil etildi?

- a)1995 y; ;
- b)1948 y;
- c)1990 y;
- d)1970 y.

127.Qachon yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti paydo bo'lgan?

- a) 1968 ;
- b)1948 y;
- c)1990 y;
- d)1970 y.

128.Yaxshi ishlab chiqarish amaliyotining qoidalari noto'g'ri keltirilgan javobni belgilang:

- a)dori vositasining sifati tayyor mahsulot tahlili orqaligina ta'minlanadi;
- b)dori vositasining sifati tayyor mahsulot tahlili orqaligina ta'minlanmaydi;
- c)sifat dori vositasini ishlab chiqarish jarayonida ta'minlanadi;
- d)dori vositasini ishlab chiqarish jarayoni nazorat qilinishi lozim;

129.GMP ning vazifasiga kirmaydi:

- a)oziq-ovqotlarni ishlab chiqarish;
- b)faqtgina eng yaxshi mahsulotlar va texnologiyalardan foydalanish;
- c)o'z vazifalarini to'liq va sidqildan ado etadigan yuqori malakali xodimlar;
- d)sifatni ta'minlash, bajarilishi lozim bo'lgan jarayonlarni rasmiylashtirish, havf-xatarni oldini olish va tozalik va gigienaga amal qilishdir.

130.GMP ning elementlariga kirmaydi:

- a) yaxshi oziq-ovqotni ishlab chiqarish amaliyoti ;
- b) yaxshi laboratoriya amaliyoti, yaxshi klinika amaliyoti, yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (raspredelenie),
- c) yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti, yaxshi farmatsevtika amaliyoti(apteka),
- d) yaxshi tartibga solish amaliyoti, yaxshi ta'lim olish amaliyoti va GxP-Good X Practice (farmatsevtika kodekslar standarti);

131.GMP ning elementlariga kirmaydi:

- a)yaxshi oziq-ovqotni ishlab chiqarish amaliyoti ;
- b)yaxshi laboratoriya amaliyoti, yaxshi klinika amaliyoti, yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (raspredelenie),
- c)yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti, yaxshi farmatsevtika amaliyoti(apteka),
- d)yaxshi tartibga solish amaliyoti, yaxshi ta'lim olish amaliyoti va GxP-Good X Practice (farmatsevtika kodekslar standarti);

132.Dorixonalar ishini sifatli yuritish – bu:

- a)yaxshi farmatsevtika amaliyoti (apteka);
- b)yaxshi klinika amaliyoti;
- c)yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (raspredelenie);
- d)yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti.

133.Ulgurji savdoning yutug'i –bu:

- a) yaxshi ulgurji savdo amaliyoti ;
- b) yaxshi klinika amaliyoti;
- c) yaxshi sotish amaliyoti,

d) yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti.

134. Good Trade and Distribution Practice tarjimasini to'g'ri ko'rsatilgan javobni tanlang:

- a) yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti,
- b) yaxshi klinika amaliyoti,
- c) yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (raspredelenie),
- d) yaxshi laboratoriya amaliyoti.

135. Good Regulation Practice tarjimasini keltirilgan to'g'ri javobni ko'rsating:

- a) yaxshi tartibga solish amaliyoti,
- b) yaxshi klinika amaliyoti,
- c) yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (raspredelenie),
- d) yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti.

136. Good education Practice tarjimasini keltirilgan to'g'ri javobni ko'rsating:

- a) yaxshi ta'lim olish amaliyoti
- b) yaxshi klinika amaliyoti,
- c) yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (raspredelenie),
- d) yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti.

137. GxP-Good X Practice qanday ma'noni anglatadi?

- a) kodexlar standarti;
- b) yaxshi laboratoriya amaliyoti;
- c) yaxshi klinika amaliyoti;
- d) yaxshi ulgurji savdo amaliyoti.

138. Farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish elementlari:

- a) faqatgina to'g'ri rasmiylashtirilgan yuriqnomalar;
- b) xuquqiy asosi, qayd etish siyosati, ro'yxatdan o'tkazish talabnomasining turlari va xajmi;
- c) ro'yxatdan o'tkazish uchun tayyorlanadigan hujjatlarni rasmiylashtirishi bo'yicha uslubiy o'rsatmalar;
- d) ro'yxatdan o'tkazish jarayoni, ro'yxatdan o'tkazgandan keyingi o'zgartirishlar va ro'yxatda o'tkazuvchi tashkilot.

139. Farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish elementlari:

- a) faqatgina to'g'ri rasmiylashtirilgan yuriqnomalar;
- b) xuquqiy asosi, qayd etish siyosati, ro'yxatdan o'tkazish talabnomasining turlari va xajmi;
- c) ro'yxatdan o'tkazish uchun tayyorlanadigan hujjatlarni rasmiylashtirishi bo'yicha uslubiy o'rsatmalar;
- d) ro'yxatdan o'tkazish jarayoni, ro'yxatdan o'tkazgandan keyingi o'zgartirishlar va ro'yxatda o'tkazuvchi tashkilot.

140. Dori vositalarini qayd etish jarayonining elementlariga kirmaydi:

- a) o'quv-uslubiy yuriqnomalar;
- b) qonuniy asoslari; qayd etish siyosati; ro'yxatdan o'tkazish uchun talabnoma turlari va ko'rinishi;
- c) qayd etish uchun to'plangan hujjatlarni tayyorlash; qayd etish jarayoni;
- d) ro'yxatdan o'tgandan keyingi o'zgartirishlar; qayd etuvchi organ.

141. Farmatsevtik mahsulotlarni qayd etish talabnomalarining turlariga kirmaydi:

- a) standart operatsion jarayonlar uchun tuzilgan talabnomalar;
- b) to'liq talabnoma (innovatsion yoki original preparat uchun);
- c) qisqartirilgan talabnoma (djeneriklar uchun);
- d) qayd etilgan preparat talabnomasiga o'zgartirishlar yoki qo'shimchalar.

142.“Umumiy texnik hujjat” necha qismdan iborat?

- a)5 ta ;
- b)4 ta;
- c)3 ta;
- d)6 ta.

143.“Umumiy texnik hujjat”(CTD) modullari qatoriga kirmaydi:

- a) klinikagacha va klinika bo‘yicha rezyume va umumlashtiruvchi ma’lumot;
- b) regional administrativ ma’lumot; sifat, klinikagacha va klinika bo‘yicha rezyume va umumlashtiruvchi ma’lumot;
- d) “sifat” bo‘limi; klinikagacha bo‘lgan va klinik sinovlar to‘g‘risida xisobot; sifat;

144.Djeneriklarni qayd etish jarayonida qaysi hujjatlar talab etiladi?

- a) regional administrativ ma’lumot; sifat, klinikagacha va klinika bo‘yicha rezyume va umumlashtiruvchi ma’lumot;“sifat” bo‘limi; klinikagacha bo‘lgan va klinik sinovlar to‘g‘risida xisobot; moddaning fizik –kimyoviy xususiyatlari to‘g‘risidagi ma’lumotlar.
- b) “havfsizlik” va “faollik” bo‘yicha hujjatlar;
- c)narxi;
- d) marketing ma’lumotlari.

145.AQSH da dori vositalarini qayd etish uchun zarur bo‘lmagan hujjatlarni tanlang:

- a)narxi to‘g‘risidagi ma’lumotnoma;
- b)klinik sinovlarini o‘tkazish uchun talabnoma (IND);
- c)yangi dori vositasi uchun arznoma (NDA); yangi dori vositasi (jenerik) uchun qisqartirilgan arznoma (ANDA);
- d) dori vositasining master-fayli uchun talablar (DMF);

146.Amerikada maxalliy va import qilinayotgan barcha mahsulotlarning sifat nazoratini qaysi tashkilot amalga oshiradi?

- a)FDA – food and drug Administration
- b)JSST
- c) BMT
- d)YUNESKO.

147.Evropa davlatlarida dori vositalarni ro‘yxatdan o‘tkazish vazifasi qaysi tashkilotlarga yuklatilgan?

- a)davlat organlari hamda farmatsevtik inspeksiyalar;
- b)farmatsevtik assotsiatsiyalar;
- c)ilmiy-tekshirish institutlari;
- d)faqat sog‘liqni saqlash tashkilotlari.

148.Evropa Davlatlarida dori vositalarini ro‘yxatdan o‘tkazish va sotish uchun litsenziya olish jarayoni bo‘yicha qanday jarayon qabul qilinmagan?

- a)halqaro jarayon;
- b) markazlashgan, milliy jarayon;
- c) markazlashmagan, milliy jarayon;
- d) milliy va o‘zaro tan olish jarayoni;

149.Evropa Davlatlarida dori vositalarini ro‘yxatdan o‘tkazish va sotish uchun litsenziya olish jarayoni bo‘yicha qanday jarayon qabul qilinmagan?

- a) halqaro jarayon;

- b) markazlashgan, milliy jarayon;
- c) markazlashmagan, milliy jarayon;
- d) milliy va o'zaro tan olish jarayoni;

150. Qanday dori vositalari uchun EH Davlatlarida markazlashgan jarayoni olib boriladi?

- a) biotixnologik va innovatsion yo'l bilan olingan, hamda orfan (kam uchraydigan kasalliklar) dori vositalari uchun;
- b) barcha dori vositalari uchun;
- c) jenerik dori vositalari uchun;
- d) brend dori vositalari uchun.

151. Farmatsevtik maxsulotlarni qayd etish va sotish uchun litsenziya olishning markazlashmagan rayoni to'g'ri ko'rsatilgan javobni tanlang.

- a) farmkompaniya dori vositasini ro'yxatdan o'tkazish maqsadida bir vaqtning o'zida talabnomani bir necha davlatlarga taqdim etiladi va dori vositasi bir davlatda ro'yxatdan o'tgandan so'ng keyinchalik EH ning boshqa davlatlarida ham tan olinishi mumkin (o'zaro tan olish);
- b) farmkompaniya dori vositasini ro'yxatdan o'tkazish maqsadida talabnomani faqat bitta davlatga taqdim etiladi;
- c) farmkompaniya dori vositasini ro'yxatdan o'tkazish maqsadida bir vaqtning o'zida talabnomani bir necha davlatlarga taqdim etiladi va dori vositasini faqatgina bir davlat tan olishi mumkin;
- d) dori vositasi ro'yxatdan o'tgandan so'ng keyinchalik EH ning boshqa davlatlarida ham tan olinmaydi;

152. RF da dori vositalarining sifatini nazorat etish va ro'yxatdan o'tkazish vazifasi qaysi tashkilotga yuklatilgan?

- a) SSV qoshidagi Davlat nazorati Dipartamenti ;
- b) ekspertiza milliy markazi;
- c) farmakologik qo'mita;
- d) farmakopeya qo'mitasi.

153. RF da farmatsevtik maxsulotlarni qayd etish muddatini ko'rsating?

- a) 3 oyda;
- b) 4 oy;
- c) 5 oy;
- d) 6 oy.

154. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish jarayoni necha bosqichda olib boriladi (RF da)?

- a) 1
- b) 5
- c) 4
- d) 6

155. RF da qayd etish jarayoning bosqichlariga kirmaydi:

- a) dori vositasining narxini xisoblash;
- b) qayd etish dosesini tayyorlash (KFM yoki MX asosida); SSV ga qayd etish dosesini taqdim etish; dosening klinik-farmakologik ma'lumotlarni ekspertiza qilish;
- c) me'yoriy hujjat (MH) loyixasi va dori vositasining sifatiga qo'yilgan talablarni ekspertiza qilish;
- d) qayd etish shaxodatnomasini berish (5 yilga).

156. O'zbekiston Respublikasida dori soxasidagi standartlash ishlarini tashkil etish va jori qilish, tibbiyot mahsulotlari, tibbiyot buyumlari, dori vositalari hamda Respublikada ishlatilgan va import qilingan dori vositalarining nazorat qaysi tashkilot tomonidan amalga oshiriladi?

- a) O'zR SSV qoshidagi dori vositalari va tibbiyot texnikasi sifatini nazorat qilishi Bosh boshqarmasi;

- b)“O‘zfarm sanoat” Davlat –aksionerlik konserni;
- c)O‘zR FA qoshidagi ilmiy-tekshirish institutlari;
- d)“Dori-Darmon ” kompaniyasi.

157.Nechanchi yilda Dori vositalari va tibbiyot texnikasi sifatini nazorat qilish Bosh boshqarma (DVTTSNQ) tashkil etilgan?

- a)1995
- b)1991 y
- c)1993 y
- d)1994 y.

158.RF da farmatsevtik maxsulotlarni qayd etish muddatini ko‘rsating?

- a) 3 oyda;
- b) 4 oy;
- c) 5 oy;
- d)6 oy.

159.Evropa davlatlarida dori vositalarni ro‘yxatdan o‘tkazish vazifasi qaysi tashkilotlar qaratilgan?

- a)davlat organlari hamda farmatsevtik inspeksiya;
- b)farmatsevtik assotsiatsiyalar;
- c)ilmiy-tekshirish institutlari;
- d)faqat sog‘liqni saqlash tashkilotlari.

160.O‘zR DVTTSNQ Bosh boshqarmasida nechta bo‘lim faoliyat yuritadi?

- a)4ta
- b)6 ta
- c)5 ta
- d)4 ta.

161.Qaysi farmatsevtik mahsulot uchun Evropa Davlat organlari tomonidan qayd etish talab mavjud?

- a)Substansiyalar
- b)tayyor dori vositasi
- c)farmatsevtik (yoki dorivor) mahsulot
- d)Dori vositasi.

162.Norvegiyada qayday dori vositasi qayd etiladi?

- a)faqat original dori vositasi
- b)jenerik dori vositasi
- c)dorivor mahsulot
- d)substansiyalar.

163.Laboratoriyalarda foydalanilayotgan asbob-uskunalar, tahlil usullari qanday talablarga javob beradi?

shirishi kerak?

- a) barchasi validatsiyalangan, asbob-uskunalar, barcha qo'llanilayotgan kimyoviy o'lchov idishlari davlat standartining reestriga kiritilgan va sertifikatlashtirilgan bo'lishi lozim;
- b) xorijdan keltirilgan bo'lishi lozim;
- c) maxalliy bo'lishi lozim;
- d) validatsiyalangan bo'lishi shart emas.

164. Tibbiyot mahsulotlari sifatini nazorat etish bo'yicha Evropa agentligining vazifasiga kirmaydi:

- a) klinikagacha bo'lgan sinovlarni olib borish;
- b) soha mutahassislari va iste'molchiga dori vositalari haqida kerakli ma'lumotlarni taqdim etish uchun Evropa bozoriga kirib kelayotgan yangi dori vositasini iste'molchiga etib borishi jarayonini nazorat qilish;
- c) ilmiy salohiyotdan foydalanib soha mutahassislari va iste'molchiga dori vositalari haqida kerakli ma'lumotlarni taqdim etish;
- d) Farmakonadzor tashkiloti tomonidan dori vositalari havfsizligini nazorat etish.

165. RF da dori vositalarining sifati qanday laboratoriya tomonidan baxolanadi?

- a) akkreditatsiyadan o'tgan laboratoriyalar;
- b) akkreditatsiyadan o'tmagan har qanday laboratoriyalar;
- c) mas'uliyati cheklangan laboratoriyalar;
- d) barcha laboratoriyalar.

166. O'zbekiston Respublikasining «Standartlash to'g'risida» gi qonuni qachon qabul qilingan?

- a) 29 avgust 1996
- b) 29 avgust 1991 y
- c) 29 avgust 1993 y
- d) 29 avgust 1994 y

167. O'zbekiston Respublikasida dori vositalari sifatining Davlat nazoratining necha turi mavjud?

- a) 3 ta ;
- b) 4 ta;
- c) 6 ta;
- d) 5 ta .

168. O'zbekiston Respublikasining «Metrologiya to'g'risidagi» qonuni qachon qabul qilingan?

- a) 29 avgust 1996
- b) 29 avgust 1991 y
- c) 29 avgust 1993 y
- d) 29 avgust 1994 y.

169. Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat markazida qanday laboratoriya mavjud?

- a) ekspress –tahlillar laboratoriyasi;
- b) dori vositalari sifatini nazorat qilish va standartlash laboratoriyasi;
- c) vaktsina, zardob preparatlari va mikrobiologik tahlil; farmako-toksikologik laboratoriyalar;
- d) tibbiy texnika va buyumlar sifat nazorati laboratoriyalari;

170. Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat markazida qaysi bo'lim mavjud emas?

- a) giyoxvand moddalarni ekspress-tahlil bo'limi;
- b) sertifikatlashtirish sektori;
- c) ilmiy-uslubiy va axborot bo'limi;

d)axborot bo‘limi;

171.Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat markazinin nechta filiali mavjud?

- a)4 ta
- b)6 ta
- c)5 ta
- d)3 ta.

172.Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat markazining filiallari joylashmagani uchun qaysi viloyatni ko‘rsating?

- a)Tirmiz;
- b)Andijon;
- c)Qarshi ;
- d)Urganch va Samarkand .

173.Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat markazi filiallar qatorida qaysi filiali mavjud emas. Noto‘g‘ri javobni belgilang?

- a)Buxoro filiyali;
- b)Andijon filiali;
- c)Xorazm filiali;
- d)Samarkand filiali.

174.O‘zbekiston Respublikasida Keyingi tanlab o‘tkaziladigan nazoratdan qanday dori vositalari o‘tkaziladi?

- a) serialab ishlab chiqarilayotgan;
- b) birinchi marta tibbiyotda ishlatishga ruxsat etilgan va sanoatda birinchi marta seriyalab ishlab chiqarilayotgan;
- c)birinchi marta yangi texnologiya bo‘yicha olingan yangi dozada, dori shaklda va tarkibi o‘zgarib seriyalab ishlab chiqarilayotgan;
- d)sifati yomonlashgani sababli Bosh Boshqarma tomonidan shu nazoratdan o‘tkazish talab etilgan dori vositalari.

175.O‘zbekiston Respublikasining «Standartlash to‘g‘risida» gi qonuni qachon qabul qilingan?

- a)29 avgust 1996
- b)29 avgust 1991 y
- c)29 avgust 1993 y
- d) 29 avgust1994 y

176.Norvegiyada qayday dori vositasi qayd etiladi?

- a)faqat ariginal dori vositasi
- b)jenerik dori vositasi
- c)dorivor mahsulot
- d)substansiyalar.

177.O‘zbekiston Respublikasining «Metrologiya to‘g‘risidagi» qonuni qachon qabul qilingan?

- a)29 avgust 1996
- b)29 avgust 1991 y

- c)29 avgust 1993 y
- d)29 avgust1994 y.

178.Standart uslubi validatsiyasi tadbiri nima?

- a)Standart namunalar va standard makriallar kvalifikatsiyasi
- b)Labaratoriya xodimlari kvalifikatsiyasi
- c)Ulchov idishlari validatsiyasi
- d)Majmuaviy analitik tizimning validatsiyasi

179.dori vositalari sinflanmaydigan javob:

- a)Turgunligi
- b)agregat xolati
- c)usullarni kullash
- d)Tarqalgan tizimini tuzilishi

180.noto'g'ri javobni kursating. Tayyor mahsulot Series - bu:

- a)bir kunda tayorlangan dori vositalar
- b)Bir xil seriyadagi boshlangich materiallardan va xom ashyodan tayyorlangan dori
- c)Dorivor xom ashyo qoldigi
- d)qayta ishlangan dori xom ashyosi

181.noto'g'ri javobni kursating. Tayyor mahsulot - bu:

- a)dori vositasidan tayorlanadigan dori shakli
- b)kursatmasi yuk dori shakli
- c)kadoksiz dori shakli
- d)O'simliklardan olingan dori shakli

182.dori vositalari sifatini normallashtirish majburiy milliy standartlar to'plami:

- a) Standard
- b) dori vositalarini nazorat qilish Buyrug'i
- c)farmatsevt kundaligi
- d) DF

183.Ishlab chiqarish va dori sifati nazorati davlat tomonidan tartibga solishtirish asosiy yo'nalishlar z ichiga olmaydigan javobni belgilang.

- a)yukori sifatli dori vositalarini tayorlash sharoiti
- b) yuqori sifatli dori-darmon ishlab chiqarish uchun shart-sharoitlar
- c)dori tarkibi
- d)sog'liqni saqlash va xavfsizligini, ishlab chiqarish, atrof-muhit muvofiqligini ta'minlash uchun

184. Tadqiqot, sinaluvchi va standart ob'ektlar haqidagi ma'lumotga kirmaydigan hujjat o'rsating:

- a)tadqiqod narxi;
- b)tadqiqotning to'liq nomi;
- c)tadqiqotning ma'nosi va maqsadi;
- d)ishlatiladigan standart (nazorat) ob'ekti

185.DV sifatini baxolash qaysi laboratoriyalarda amalga oshiriladi?

- a) Analitik va mikrobiologik laboratoriyalar;
- b) Faqatgina analitik laboratoriyalar;
- c) Faqatgina mikrobiologik laboratoriyalar;
- d) metrologiya laboratoriyasi.

186.Qaysi hujjatlari asosida farmatsevtik korxonalarda olib boriladigan jarayonlari rasmiylashtiriladi?

- a) turli hisobotlar va bayonnomalarni (protokollar);
- b) maxsus yo'riqnomalar;
- c) korxonasiyosati va har bir masalada sifatni ta'minlovchi hujjatlar;
- d) Rejalari

187.Farmatsevtik korxonalaridagi boshqaruv hujjatlari bu-

- a) sifatni ta'minlovchi hujjatlar;
- b) yo'riqnomalar;
- c) turli hisobotlar va bayonnomalarni (protokollar)
- d) Rejalari

188.DV ro'yxatdan o'tkazish va sotish uchun litsenziya olishning markazlashmagan jarayoni qanday amalga oshiriladi?

- a) farmkompaniya dori vositasini ro'yxatdan o'tkazish maqsadida bir vaqtning o'zida talabnomani bir necha davlatlarga taqdim etishi mumkin va dori vositasi bir davlatda ro'yxatdan o'tgandan so'ng keyinchalik EH ning boshqa davlatida ham tan olinishi mumkin (o'zaro tan olish);
- b) farmkompaniya dori vositasini ro'yxatdan o'tkazish maqsadida talabnomani faqat bitta davlatga taqdim etishi mumkin;
- c) farmkompaniya dori vositasini ro'yxatdan o'tkazish maqsadida bir vaqtning o'zida talabnomani bir necha davlatlarga taqdim etishi mumkin va dori vositasini faqatgina bir davlat tan olishi mumkin;
- d) dori vositasi ro'yxatdan o'tgandan so'ng keyinchalik EH ning boshqa davlatlarida ham tan olinmaydi;

189.Qanday dori vositalari uchun markazlashgan jarayoni mo'ljallangan?

- a) biotexnologik va innovatsion yo'l bilan olingan, hamda orfan (kam uchraydigan kasalliklarga) dori vositalari uchun;
- b) Barcha dori vositalari uchun;
- c) Jenerik dori vositalari uchun;
- d) Brend dori vositalari uchun.

190.O'zR da arbitraj nazoratdan qanday dori vositalari o'tkaziladi?

- a) dorilar sifatini to'g'risida shubha tug'ilib, uni etkazib beruvchi korxonasi bilan qabul qilib oluvchi muassasa o'rtasida kelishmovchiliklar bo'lganda;
- b) birinchi marta tibbiyotda ishlatishga ruxsat etilgan va sanoatda birinchi marta seriyalab ishlab chiqarilayotgan;
- c) birinchi marta yangi texnologiya bo'yicha olingan yangi dozada, dori shaklida va tarkibi o'zgarib seriyalab ishlab chiqarilayotgan;
- d) sifatini yomonlashgani sababli Bosh Boshqarma tomonidan shu nazoratdan o'tkazish talab etilgan dori vositalari.

191.Dori (dorilar) sohasidagi munosabatlarni davlat tomonidan tartibga solish:

- a) farmatsevtika faoliyati bilan shug'ullanuvchi fizik shaxslarni attestatsiyalash - -DV ni standartlash
- b) shifokorlarni attestatsiyalash
- c) Savdo hajmini tekshirish
- d) Dori (dorilar) sohasidagi munosabatlarni davlat tomonidan tartibga solish:

192.Sog'liqni saqlash sohasida vakolatli organning vakolatlari:

- a) tadbirlar tashkil etish va dori sohasida sog'liqni saqlash yagona davlat siyosatini amalga oshirish
- b) mutaxassislarni tayyorlash

- c) iste'molchilar bilan ishlaydi
- d) professional huquqlarini himoya qiladi

193.Maxsus farmatsevtik ekspertiza xulosalari quyidagi yig'ilishida ko'riladi:

- a) Farmakopeya komissiyasida
- b) iqtisodiyot komissiyasi
- c) farmakologik komissiyada
- d) Ilmiy kengashda

194.Maxsus farmatsevtik ekspertiza xulosalari quyidagi yig'ilishida ko'riladi:

- a) Farmakopeya komissiyasida
- b) iqtisodiyot komissiyasi
- c) farmakologik komissiyada
- d) Ilmiy kengashda

195.Birlamchi ekspertiza o'z ichiga quyidagilarni oladi:

- a) Ro'yxatga olish doseesining to'liqligi va to'g'riligi baholash
- b) kimyoviy test namunalari
- c) namunalarning mavjudligi
- d) taxlil usullari

196.DV ni tezlashtirilgan tartibda davlat ro'yxatidan o'tkazish uchun, qayta ro'yxatdan o'tkazish uchun aydagi muddatlarda o'tkaziladi:

- a) farmakopeyaviy tekshirish - ko'pi illik kalendar kun
- b) farmakopeyaviy tekshirish - oltmishdan ortiq kalendar kun
- c) farmakopeyaviy tekshirish – 5 dan ortiq kun
- d) farmakopeyaviy tekshirish - saksondan ortiq kun

197.Tekshiruv o'tkazish jarayonida ekspert tashkiloti arizachidan talab qilishi mumkin:

- a) taqdim etilgan xujjatlar uchun tushuntirish
- b) ishlab chiqaruvchining shaxsiy ma'lumotlari
- c) arizachining shaxsiy ma'lumotlar
- d) xodimlari haqida ma'lumot

198.O'zgartirish va qo'shimchalar kiritishdagi TT ekspertizasining 1-turi:

- a) Boshlang'ich va maxsus ekspirtiza
- b) ikkilamchi va maxsus ekspertiza
- c) uchlamchi va maxsus ekspertiza
- d) to'rtlamchi va maxsus ekspertiza

199.DV ning qayd etish dosesini o'rganish, uning fizik-kimyoviy va farmakologik xususiyatini o'rganish, klinikagacha va klinik sinovlarni o'tkazish bu:

- a) Ekspirtiza
- b) Retsenziya
- c) Reviziya
- d) Baholash

200.DV ni ro'yxatga olish, qayta ro'yxatga olish va o'zgartirishlar kiritish uchun ishlab chiqaruvchi tomonidan beriladigan bu :

- a) Ro'yxatga olish doseesi
- b) ma'muriy ma'lumotlar
- c) mormativ hujjat

BAHOLASH MEZONI

Fan bo'yicha talabalar bilimini baholash va nazorat qilish me'zonlari.

Ushbu baholash me'zonlari O'zbekiston Respublikasi Oliy va o'rta maxsus ta'lim vazirining 2018 yil 5 iyun PQ 3775 sonli "Oliy ta'lim muassasalarida ta'lim sifatini oshirish va ularning mamlakatda amalga oshirilayotgan keng qamrovli islohotlarda faol ishtirok etishni ta'minlash bo'yicha qo'shimcha chora tadbirlar to'g'risida" qarorida belgilangan vazifalar ijrosini ta'minlash uchun qayta ishlab chiqilgan.

Fan bo'yicha talabalarning bilim saviyasi va o'zlashtirish darajasining Davlat ta'lim standartlariga muvofiqligini ta'minlash uchun quyidagi nazorat turlari o'tkaziladi:

joriy nazorat (JN) – talabaning fan mavzulari bo'yicha bilim va amaliy ko'nikma darajasini aniqlash va baholash usuli. Joriy nazorat fanning xususiyatidan kelib chiqqan holda laboratoriya mashg'ulotlarida og'zaki so'rov, test o'tkazish, suhbat, nazorat ishi, kollektivum, uy vazifalarini tekshirish va shu kabi boshqa shakllarda o'tkazilishi mumkin;

oralik nazorat (ON) – semestr davomida o'quv dasturining tegishli (fanlarning bir necha mavzularini o'z ichiga olgan) bo'limi tugallangandan keyin talabaning nazariy bilim va amaliy ko'nikma darajasini aniqlash va baholash usuli. Oralik nazorat har bir semestrda ikki marta o'tkaziladi va shakli (yozma, og'zaki, test va hokazo) o'quv faniga ajratilgan umumiy soatlar hajmidan kelib chiqqan holda belgilanadi;

yakuniy nazorat (YN) – semestr yakunida muayyan fan bo'yicha nazariy bilim va amaliy ko'nikmalarni talabalar tomonidan o'zlashtirish darajasini baholash usuli. Yakuniy nazorat asosan tayanch tushuncha va iboralarga asoslangan "Yozma ish" shaklida o'tkaziladi.

Oliy ta'lim muassasasi rahbarining buyrug'i bilan ichki nazorat va monitoring bo'limi rahbarligida tuzilgan komissiya ishtirokida YN ni o'tkazish jarayoni muntazam ravishda o'rganib boriladi va uni o'tkazish tartiblari buzilgan hollarda, YN natijalari bekor qilinishi mumkin. Bunday hollarda YN qayta o'tkaziladi. Talabaning bilim saviyasi, ko'nikma va malakalarini nazorat qilishning reyting tizimi asosida talabaning fan bo'yicha o'zlashtirish darajasi ballar orqali ifodalanadi.

Fanlar bo'yicha talabalarning semestr davomidagi o'zlashtirish ko'rsatkichi 100 ballik tizimda baholanadi.

Ushbu 100 ball baholash turlari bo'yicha quyidagicha taqsimlanadi:

YA.N.-30 ball, qolgan 70 ball esa J.N.-50 ball va O.N.-20 ball qilib taqsimlanadi.

Ball	Baho	Talabalarning bilim darajasi
86-100	A'lo	Xulosa va qaror qabul qilish. Ijodiy fikrlay olish. Mustaqil mushohada yurita olish. Olgan bilimlarini amalda qo'llay olish. Mohiyatini tushuntirish. Bilish, aytib berish. Tasavvurga ega bo'lish
71-85	Yaxshi	Mustaqil mushohada qilish. Olgan bilimlarini amalda qo'llay olish. Mohiyatini tushuntirish. Bilish, aytib berish. Tasavvurga ega bo'lish.
55-70	Qoniqarli	Mohiyatini tushuntirish. Bilish, aytib berish Tasavvurga ega bo'lish.
0-54	Qoniqarsiz	Aniq tasavvurga ega bo'lmaslik. Bilmaslik.

Fan bo'yicha saralash bali 55 ballni tashkil etadi. Talabaning saralash balidan past bo'lgan o'zlashtirishi reyting daftarchasida qayd etilmaydi.

Talabalarining o'quv fani bo'yicha mustaqil ishi joriy, oraliq va yakuniy nazoratlar jarayonida tegishli topshiriqlarni bajarishi va unga ajratilgan ballardan kelib chiqqan holda baholanadi.

Talabaning fan bo'yicha reytingi quyidagicha aniqlanadi:

$$R = \frac{V \cdot O'}{100},$$

bu erda: V - semestrda fanga ajratilgan umumiy o'quv yuklamasi (soatlarda);

O' -fan bo'yicha o'zlashtirish darajasi (ballarda).

Fan bo'yicha joriy va oraliq nazoratlarga ajratilgan umumiy ballning 55 foizi saralash ball hisoblanib, ushbu foizdan kam ball to'plagan talaba yakuniy nazoratga kiritilmaydi.

Joriy JN va oraliq ON turlari bo'yicha 55 ball va undan yuqori ballni to'plagan talaba fanni o'zlashtirgan deb hisoblanadi va ushbu fan bo'yicha yakuniy nazoratga qo'yiladi.

Talabaning semestr davomida fan bo'yicha to'plagan umumiy bali har bir nazorat turidan belgilangan qoidalarga muvofiq to'plagan ballari yig'indisiga teng.

YaN turlari kalendar tematik rejaga muvofiq dekanat tomonidan tuzilgan reyting nazorat jadvallari asosida o'tkaziladi. YaN semestrning oxirgi 2 haftasi mobaynida o'tkaziladi.

JN va ON nazoratlarda saralash balidan kam ball to'plagan va uzrli sabablarga ko'ra nazoratlarda qatnasha olmagan talabaga qayta topshirish uchun, navbatdagi shu nazorat turigacha, so'nggi joriy va oraliq nazoratlar uchun esa yakuniy nazoratgacha bo'lgan muddat beriladi.

Talabaning semestrda JN va ON turlari bo'yicha to'plagan ballari ushbu nazorat turlari umumiy balining 55 foizidan kam bo'lsa yoki semestr yakuniy joriy, oraliq va yakuniy nazorat turlari bo'yicha to'plagan ballari yig'indisi 55 balldan kam bo'lsa, u akademik qarzdor deb hisoblanadi.

Talaba nazorat natijalaridan norozi bo'lsa, fan bo'yicha nazorat turi natijalari e'lon qilingan vaqtdan boshlab bir kun mobaynida fakultet dekaniga ariza bilan murojaat etishi mumkin. Bunday holda fakultet dekanining taqdimnomasiga ko'ra rektor buyrug'i bilan 3 (uch) a'zodan kam bo'lmagan tarkibda apellyasiya komissiyasi tashkil etiladi.

Apellyasiya komissiyasi talabalarining arizalarini ko'rib chiqib, shu kunning o'zida xulosasini bildiradi.

Baholashning o'rnatilgan talablar asosida belgilangan muddatlarda o'tkazilishi hamda rasmiylashtirilishi fakultet dekani, kafedra mudiri, o'quv-uslubiy boshqarma hamda ichki nazorat va monitoring bo'limi tomonidan nazorat qilinadi.

Talabaning mustaqil ishi (TMI)

Talabaning mustaqil ishi O`zR Oliy va o`rta maxsus ta'lim vazirligining 09.08.2018 yil 19-2018 sonli buyrug'i va institut rektori tomonidan 2018 yil 3 oktyabrda tasdiqlangan "Talaba mustaqil ishini tashkil etish, nazorat qilish va nazorat tartibi to'g'risida Nizom" asosida tashkil etiladi.

Mustaqil ish bo'yicha belgilangan maksimal reyting balining 55%dan kam ball to'plagan talaba fan bo'yicha yakuniy nazoratga qo'yilmaydi.

Talabaning mustaqil ishi kafedra arxivida ro'yxatga olinadi va 2 yil mobaynida saqlanadi.

Fanlardan talaba mustaqil ishining kafedra nizomi ishlab chiqiladi. Bunda talaba mustaqil ishining shakl va turlari, har bir ish turiga soatlarni taqsimlash va aniq nazorat mezonlari ishlab chiqiladi.

TMI ning o'zlashtirishi quyidagicha baholanadi. Maksimal ball 5.

Ballar	Baho
4,31-5,0	"5" a'lo
3,51-4,30	"4" yaxshi
3,00-3,45	"3"qoniqarli

3,00 dan kam	“2” qoniqarsiz
--------------	----------------

Talabalar ON dan to‘playdigan ballarning namunaviy mezonlari

Talabani ON 20 balli reyting tizimi bo‘yicha bir semestrda ikki marotaba o‘tkaziladi. ON kafedra majlisining qaroriga muvofiq bir semestrda 2 marotaba (o‘quv yilida 4 marta) yozma va test shaklida o‘tkaziladi.

O‘zlashtirish	ballda
A‘lo	17,2 – 20
Yaxshi	14,2 – 17
Qoniqarli	11 – 14,1
Qoniqarsiz	11 dan kam

ON ga laboratoriya mashg‘ulotlaridan qarzi bo‘lmagan talabalar qo‘yiladi.

Talabalar JN dan to‘playdigan ballarning namunaviy mezonlari

JB da fanning xar bir mavzusi bo‘yicha talabani bilimi va amaliy ko‘nikmalarini aniqlab borish ko‘zda tutiladi va u amaliy, seminar yoki laboratoriya mashg‘ulotlarida amalga oshiriladi. Baxolashda talabani bilim darajasi, amaliy mashg‘ulot materiallarini o‘zlashtirishi, nazariy material muhokamasida va ta‘limning interaktiv uslublarida qatnashishining faollik darajasi, shuningdek amaliy bilim va ko‘nikmalarini o‘zlashtirish darajasi (ya‘ni nazariy va amaliy yondoshuvlar) xisobga olinadi.

Har bir darsning maksimal 100 ballda qo‘yidagicha baholanadi.

O‘zlashtirish	ballda
A‘lo	86-100
Yaxshi	71-85
Qoniqarli	56-70
Qoniqarsiz	56 dan kam

Talabalar YN dan to‘playdigan ballarning namunaviy mezonlari

Yakuniy nazorat “Yozma ish” shaklida belgilangan bo‘lsa, u holda yakuniy nazorat 30 ballik “Yozma ish” variantlari asosida o‘tkaziladi.

YN ga mazkur kursni muvoffaqiyatli yakunlagan, hamda JN va ON dan 55% dan yuqori ball to‘plagan talabalar qo‘yiladi. Institut ilmiy kengashining qaroriga muvofiq YN “yozma” shaklida o‘tkaziladi va 30 ball asosida baholanadi.

17 dan kam	qoniqarsiz
17 dan	- 21 gacha qoniqarli
22 dan	- 25 gacha yaxshi
26 dan	- 30 gacha a‘lo

Talabalarning reyting ko‘rsatkichlari oliy ta‘lim muassasaning Ilmiy kengashida muntazam ravishda muhokama etib boriladi va ular bo‘yicha tegishli qarorlar qabul qilinadi.

VII. ADABIYOTLAR RO`YXATI
Foydalaniladigan adabiyotlar ro`yxati
Asosiy adabiyotlar

1. V.N.Abdullabekova, Q.A. Ubaydullaev va A.N.Yunusxo`jaev - Dori vositalari sifatini ta`minlash. 2017.
2. O`zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati, (prof. A.N. Yunusxodjaev taxriri ostida), I, II kitob, Toshkent, 2001. III kitob 2003.-187 b.
3. Tarmoq standarti Tst 42-01: 2002 “Dori vositalari sifati standartlari asosiy qoidalari” Toshkent, 2002-60b.
4. A.N. Yunusxo`jaev, Q.A. Ubaydullaev va b. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari Toshkent. 2010.-639 b.

Qo`shimcha adabiyotlar

1. Mirziyoev SH.M. Erkin va farovon demokratik O`zbekiston davlatini birgalikda barpo etamiz. Toshkent, “O`zbekiston” NMIU, 2017. – 29 b.
2. Mirziyoev SH.M. Qonun ustuvorligi va inson manfaatlarini ta`minlash yurt taraqqiyoti va xalq farovonligining garovi. “O`zbekiston” NMIU, 2017. – 47 b.
3. Mirziyoev SH.M. Buyuk kelajagimizni mard va olijanob xalqimiz bilan birga quramiz. “O`zbekiston” NMIU, 2017. – 485 b.
4. O`zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 7 fevraldagi “O`zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo`yicha harakatlar strategiyasi to`g`risida” gi PF-4947-sonli Farmoni. O`zbekiston Respublikasi qonun hujjatlari to`plami, 2017 y., 6-son, 70-modda
5. Давлат Фармакопеяси XII нашр, Т. 1 М. 1987г. -336 b.
6. Давлат Фармакопеяси XII нашр, Т. 2 М. 1990 г. -398 b.
7. А.Ҳ. Ибодов, А.Н. Yunusxo`jayev, Q.A. Ubaydullayev. . “Farmatsevtik kimyo”. I-qism Toshkent, 2011 y. -582 b.
8. А.Ҳ. Ибодов, А.Н. Yunusxo`jayev, Q.A. Ubaydullayev. . “Farmatsevtik kimyo”. II-qism Toshkent, 2011 y. -560 b.
9. Use of Essential Drugs. WHO Expert Committee on Essential Drugs. Ninth Report. WHO Technical Report Series № 895. Geneva, World Health Organization, 2000, r. 50-61
10. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. WHO Technical Report Series № 937. Geneva, World Health Organization
11. The use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee (including the 13th Model list of Essential Medicines). WHO Technical Report Series № 920, 2004, 133 p.
12. А.П.Арзамцев и др. Анализ лекарственных смесей, Москва 2000 г.
13. Juran`s quality handbook / Joseph M. Juran, co-editor-in-chief, A. Blanton Godfrey, co-editor-in-chief. — 5th ed. 1998, - 1700 p.
14. Быстрицкий Л.Д., Бикбаев А.А., Пикула Н.П., Дьяконова Е.В., Соляник Р.Г. Учебное пособие. — Томск: Изд-во ТПУ, 2011. — 258 с.
15. Welty G. Quality assurance: Problem solving and training strategies for success in the pharmaceutical and life science industries Woodhead Publishing Limited, 2013. — 360 p.
16. Обеспечение качества фармацевтических препаратов Библиотечный каталог публикаций ВОЗ Женева 1997, 274 с
17. Pyzdek T. The Six Sigma Handbook. Revised and Expanded. A Complete Guide for Greenbelts, Blackbelts, and Managers at All Levels McGraw-Hill, 2003. - 830 p.
18. Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed– 2nd ed 2007, 418 p.
19. Essentials of Pharmaceutics. Edited by Linda A. Felton 2013, - 785 p.
20. Пятигорская Н.В., Береговых В.В., Мешковский А.П., Пятигорский А.М., Быкова А.В. Учебник. М.: Издательство РАМН, 2013. — 648 с.
21. Quality assurance and quality control process guide for project managers, MDOT Trunkline Projects January 2005, 20 p

Internet saytlari

www.wikipedia.com

www.pharmapractice.ru

www.remedium.ru

www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/.

www.pharmvestnik.ru

www.minzdrav.uz

www.standart.uz

www.lex.uz

www.uzpharm-control.uz

www.gmpnews.ru