

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ХОЛТУРАЕВА ГУЛНОЗА МИРКАМИЛОВНА

ДИАРЕЯДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН МУРАККАБ ТАРКИБЛИ ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИ СТАНДАРТЛАШ

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the abstract of philosophy dissertation (PhD)

Холтураева Гулноза Миркамилловна Диареяда қўлланиладиган мураккаб таркибли дори воситаларини стандартлаш	3
Холтураева Гулноза Миркамилловна Стандартизация многокомпонентных лекарственных средств, применяемых при диарее.....	21
Kholturayeva Gulnoza Mirkamilovna Standardization of multicomponent medicines used for diarrhea	39
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	42

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ХОЛТУРАЕВА ГУЛНОЗА МИРКАМИЛОВНА

ДИАРЕЯДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН МУРАККАБ ТАРКИБЛИ ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИ СТАНДАРТЛАШ

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент - 2025

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with registration number B2022.1.PhD/Far93

The dissertation has been prepared at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

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

Scientific supervisor: **Ganiyeva Khilola Gayratovna**
Doctor of Pharmaceutical Science, Docent

Official opponents: **Yuldashev Zakirdjan Abidovich**
Doctor of Pharmaceutical Science, Professor
Nuridullayeva Kamola Negmatilloevna
Doctor of Pharmaceutical Science, Docent

Leading organization: **A.S. Sadykov Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan**

Defense will take place on «10» 12 2025 at 15⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Phone.: ((+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№ 80). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Tel.: ((+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on «05» 11 2025.
(Protocol at the register № 80 dated «05» 11 2025).



K.S. Rizaev

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

Yo.S. Karieva

Scientific secretary of the Scientific council on awarding academic degrees, D.Pharm.Sc., Professor

F.F. Urmanova

Chairman of the scientific seminar under Scientific council on conferment of scientific Degrees, D.Pharm.Sc., Professor

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) эксперт комиссиясининг 2024 йилдаги диарея касалликлари бўйича берган маълумотларига кўра дунё миқёсида ушбу касаллик 5 ёшгача бўлган болалар ўлимининг сабаблари бўйича учинчи ўринни эгаллайди. Ҳар йили 1,7 млрд болаларда диарея қайд этилади ва йилига 5 ёшгача ва 5 дан 9 ёшгача бўлган болалар орасида мос равишда 400 минг ҳамда 50 мингдан ортиқ ўлим ҳолатлари кузатилади. Шу муносабат билан диареяда инсон танасидаги сувсизланишни олдини олиш ва даволаш учун регидратацион тузли эритмаларни кенг қўламда қўллаш, ассортиментини кенгайтириш, уларни стандартлашда замонавий, сезгир, унифицирланган таҳлил услубларини ишлаб чиқиш борасидаги тадқиқотларни амалга ошириш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳон миқёсида диареяда қўлланиладиган мураккаб таркибли дори воситаларининг сифатини назорат қилиш, валидациялаш ва уларнинг назоратида қўлланиладиган мавжуд аналитик таҳлил услубларини қиёслаш, кўп компонентли тузли эритмаларнинг барқарорлиги ва сақлаш муддатларини белгилаш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада замонавий физик-кимёвий таҳлил усуллари ёрдамида перорал регидратацион эритмаларнинг сифатини комплекс баҳолаш тизимларини такомиллаштириш, ушбу препаратлар таркибидаги фаол моддаларни таҳлил қилишнинг муқобил услублари ва янги таҳлил услубларининг «яшил»лик даражасини аниқлаш ҳамда фармацевтик корхоналарда сифатни таъминлаш бўйича тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда.

Республикамызда бугунги кунда маҳаллий фармацевтика саноатини инновацион ривожлантириш, импорт ўрнини босувчи дори воситаларни ишлаб чиқиш ва уларни сифатини халқаро меъёрий ҳужжатларга мослигини аниқлашга алоҳида эътибор қаратилиб, муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясининг иккинчи иловаси 85-бандида «фармацевтика саноатини маҳсулотлари ҳажмини 3 баробар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80% етказиш»¹ бўйича муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада, сув-туз ҳамда кислота-ишқор мувозанатини таъминловчи тайёр эритмалар номенклатурасини кенгайтириш, усулнинг ишчи параметрларини сифатини текширишда Шухарт назорат карталари каби самарали усуллардан фойдаланиш, ушбу дори воситаларни халқаро ICH (The International Conference on Harmonisation) талабларига мувофиқ стандартлаш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги «2022-2026 йилларда Республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-55-сон, 2024 йил 23 январдаги «Фармацевтика соҳасини тартибга солиш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-20-сон фармонлари, 2022 йил 26 октябрдаги

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси» тўғрисидаги ПФ-60-сон Фармони

«Аҳолини сифатли дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлаш юзасидан кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-411-сон, 2024 йил 10 январдаги «Фармацевтика тармоғини янада ривожлантириш ва инвестиция лойиҳаларини амалга оширишни жадаллаштириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-14-сон қарорлари ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Республикада мураккаб таркибли тузли эритмаларни корхона шароитида сифатини таъминлаш, уларни стандартлаш ва сифатини назорат қилиш, янги аналитик таҳлил услубларини валидациялаш, маҳаллий фармацевтика бозори динамикасини ўрганиш ва клиник олди синовларини ўтказиш бўйича Қ.А.Убайдуллаев, А.Н.Юнусходжаев, Х.Г.Ганиева, М.У.Асилова, Э.И.Мусабаев, А.Н.Набиев, Э.Р.Касимов, А.Д.Тошпўлатова, Р.А.Хусаиновалар каби ўзбек олимларининг илмий тадқиқот ишлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунё микёсида перорал регидратацион тузларининг технологияси, замонавий таҳлил услубларини ишлаб чиқиш, такомиллаштириш ва валидациялаш, осмолярлигини ўрганиш, мураккаб таркибли эритмаларнинг яроқлилиқ муддатини ўрганиш бўйича хорижлик олимлардан K.N. Kumar, M. El-Mougi, A.S. Zaky, S. Hahn, C.L. Fischer, T. Kaleemullah, L.Y. Luo, N. Simonzadeh, R. Dittakavi, F.P. Pereira, P.M. Deshmukhe, M. Redkar, R. Primaharinastiti, A.M. Gracia-Alegria, A. Rahayu, P.H. Patel, B. Robberstad, O. Fontaine, J.L. Mathew, D.U. Kim, J.H. Lee, Ю.А. Кузьмина, И.А. Емельянова, А.В. Костарной, В.П. Георгиевский, Е.А. Белозерцева, Г.Б. Голубицкий, И.В. Сакаева, И.А. Емельянова, О.С. Крамарев, М.К. Бехтерева, Е.Г. Цимбалова, А.Е. Абатурова, Л.Н. Мазанькова, В.Ф. Учайкин кабиларни илмий тадқиқотлари алоҳида ўрин тутади.

Мазкур диссертация иши мураккаб таркибли ичиш учун мўлжалланган сув-туз ҳамда кислота-ишқор мувозанатини таъминловчи дори воситаларини ишлаб чиқаришда сифатини таъминлаш, уларни стандартлаш, таркибидаги компонентлар таҳлилинини унифицирланган услубларини ишлаб чиқиш ва мавжудлари билан қиёслаш ҳамда барқарорлиги ва осмолярлигига таъсир этувчи омилларни ўрганиш бўйича биринчи илмий тадқиқот ҳисобланади.

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

Тадқиқотнинг мақсади диареяда қўлланиладиган мураккаб таркибли перорал регидратацион дори воситаларини сифатини назорат қилишнинг мавжуд

услугларни такомиллаштириш ҳамда янги таҳлил услубларини ишлаб чиқиш, стандартлаш ва валидациялашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

дори воситаларининг сифатини баҳолаш ва стандартлаш соҳасидаги сўнгги беш йилдаги меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатлар ҳамда Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорини мураккаб таркибли тузли эритмалар бўйича замонавий ҳолатини таҳлил қилиш;

«Орокс» ва «Регидрейд Рух» дори воситаларини таркибидаги фаол моддаларни юқори самарали суяқлик хроматографияси (ЮССХ) усулида миқдорини аниқлашнинг мақбул шароитлари ва унифицирланган услубларини ишлаб чиқиш ҳамда услубнинг «яшил»лик даражасини (Analytical GREENness) баҳолаш;

алангали атом эмиссион (АЭС) ва атом абсорбцион спектрофотометрик (ААС) усуллари ёрдамида перорал регидратацион эритмалар таркибидаги натрий ва калий ионларини чинлиги ва миқдорини аниқлаш услубларини такомиллаштириш, статистик кўрсаткичлар асосида Шухарт (Shuchart) назорат карталари ёрдамида лабораториядаги сифат назорати жараёнларини шарҳлаш;

перорал регидратацион эритмалар сифатини таъминлаш борасида The International Conference on Harmonisation (ICH) Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology кўрсатмаси асосида аналитик услубларнинг валидациялаш;

мураккаб таркибли регидратацион эритмаларнинг осмолярлиги ҳамда барқарорлиги ва яроқлилик муддатини белгилаш;

тадқиқот натижаларни умумлаштириш ҳамда такомиллаштирилган янги таҳлил услуби бўйича фойдали моделга патент олиш учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигига ҳамда перорал регидратацион эритмаларни тиббиёт амалиётида қўллаш, ишлаб чиқишга рухсат олиш учун корхона фармакопея мақоласини ишлаб чиқиш ва ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» давлат муассасига тақдим этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида натрий хлор, калий хлор, глюкоза, сорбитол, рух сульфат, натрий цитрат субстанциялари, «Орокс» ва «Регидрейд Рух» ичиш учун регидратацион эритма дори воситалари олинган.

Тадқиқотнинг предмети перорал регидратацион эритмалар учун селектив усулларни танлаш, сифат назорати таҳлилида ягона ёндашувни шакллантириш ва муқобил услубларни ишлаб чиқиш, стандартлаш, яроқлилик муддатини белгилаш ва осмолярлигини аниқлаш ҳамда корхона шароитида сифатни таъминлаш тизими билан боғлиқ масалаларни ҳал қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларни олиб бориш жараёнида давлат фармакопеясига киритилган хроматографик (ЮССХ), абсорбцион спектрофотометрик (алангали ААС ва АЭС), поляриметрик, кимёвий (титриметрик) усуллари қўлланилган. Ишлаб чиқилган услубларни ишончилигини тасдиқлаш учун ICH Topic Q2 (R1) (Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology) тавсияларига мувофиқ аналитик таҳлил

жараёнлари валидация қилинган. Ишлаб чиқилган ЮССХ услубини қўллаш жараёнида атроф-муҳитга ва ходимлар саломатлигига бўлган хавфларни баҳолаш учун Analytical GREEness (AGREE) метрик дастуридан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор «Орокс» ва «Регидрейд Рух» дори воситалари таркибидаги глюкоза, сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни идентификация қилиш ва миқдорини аниқлашнинг умумий, унифицирланган УБ-детекторли ЮССХ услуби ишлаб чиқилган;

«Орокс» ва «Регидрейд Рух» дори воситаларининг сифатини назорат қилишнинг мавжуд таҳлил услублари ва ишлаб чиқилган ЮССХ услуби натижалари қиёсий таҳлил қилиниб, муқобил услуб сифатида фойдаланиш мумкинлиги исботланган;

«Орокс» ва «Регидрейд Рух» дори воситалари таркибидаги натрий ва калий ионларини алангали ААС, АЭС усуллари ёрдамида миқдорий таҳлил услублари такомиллаштирилган ҳамда услубларнинг Шухарт назорат карталари ёрдамида барқарорлиги исботланган;

«Орокс» ва «Регидрейд Рух» дори воситалари таркибидаги фаол моддаларни сифатини назорат қилишнинг аналитик таҳлил услубларини валидацион кўрсаткичлар хусусийлиги, чизиқлилиги, тўғрилиги, такрорланувчанлиги бўйича ишончилилик даражаси исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

«Орокс» ва «Регидрейд Рух» дори воситалари таркибидаги фаол моддаларни таҳлил қилишнинг умумий, унифицирланган услублари ишлаб чиқилган, валидациялаш ёрдамида услубнинг ишончилиги исботланган шунингдек, сифатини назорат қилишнинг ишлаб чиқилган ва тасдиқланган услублар билан дори воситаларининг сифатини дастлабки, оралик ва якуний назорат қилишда фойдаланиш имконияти белгиланган;

электролитлар сақлаган мураккаб таркибли регидратацион эритмаларнинг осмолярлиги криоскопик ва график усулларда, яроқлилиқ муддатлари табиий сақлаш ва «тезлаштирилган эскиртириш» усуллари ёрдамида аниқланиб белгиланган;

«Орокс» дори воситасини тиббиётда қўллаш ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш мақсадида меъёрий ҳужжатлари ишлаб чиқилган ва тасдиқланган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти кўп компонентли сув-туз ҳамда кислота-ишқор мувозанатини таъминловчи тайёр эритмалар ишлаб чиқарилишида сифатни таъминлаш методологиясини такомиллаштиришга комплекс ёндашиш ҳамда ички ва ташқи бозорда рақобатбардош ичиш учун мўлжалланган регидратацион эритмаларини стандартлаштиришнинг замонавий таҳлил услубларини ишлаб

чиқишни илмий асосланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти маҳаллий ишлаб чиқарувчи «OKS MASSAGET» МЧЖ корхонасида «Орокс» ичиш учун мўлжалланган эритмалари серияли ишлаб чиқарилиши ўзлаштирилганлиги ва меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқилганлиги ҳамда ЎзР ССВ «Фармацевтика маҳсулотлари ҳавфсизлиги маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланганлиги, тиббиёт амалиётида қўллашга жорий этилганлиги, «Регидрейд Рух» дори воситасини ишлаб чиқаришда таклиф этилган сифатни таъминлаш комплекс чора-тадбирлар натижалари «Samarkand-England Eco Medical» ҚК МЧЖ амалиётига жорий этилганлиги билан изоҳланади. Бу эса маҳаллий корхоналарда ишлаб чиқариладиган регидратацион таъсирга эга импорт ўрнини босувчи дори воситаларини ассортиментини кенгайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Диареяда қўлланилдиغان мураккаб таркибли дори воситаларини стандартлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Орокс» ичиш учун мўлжалланган 250/500 мл эритмаси учун корхона фармакопоя мақоласи (КФМ 42 У3-29399767-4169-2020) ЎзР ССВ «Фармацевтика маҳсулотлари ҳавфсизлиги маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланган ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (DV/M 03459/09/20-сонли гувоҳнома). Натижада «OKS MASSAGET» МЧЖ корхонаси томонидан диареяда организмда сув-туз ҳамда кислота-ишқор мувозанатини таъминловчи янги маҳаллий дори воситасини ишлаб чиқариш имконини берган;

«Кўп компонентли препарат - регидратация таъсирга эга бўлган эритманинг фаол фармацевтик дори моддалари миқдорини аниқлаш усули»га Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг фойдали моделига патент олинган (№FAP 2551, 02.08.2024 й.). Натижада, ушбу таъсирга эга дори воситалари таркибидаги асосий фаол субстанцияларнинг миқдорини умумий, бир босқичли услубда аниқлаш имконини берган;

ўтказилган клиник олди синовлар натижасида «Орокс» ичиш учун мўлжалланган 250/500 мл эритмасининг специфик фармакологик фаоллиги ва безарарлиги исботланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада ишончли регидратацион таъсирга эга ва безарар дори воситасини ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 9 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш чоп этилган, шулардан, ЎзР Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) даражасини олиш учун асосий натижаларни чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 2 та республика ва 5 та хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш,

бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланган, муаммонинг ўрганилганлик даражаси, ишнинг мақсад ва вазифалари, тадқиқот объектлари ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожлаништиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби **«Мураккаб таркибли орал регидратацион дори воситаларини замонавий ҳолати ва сифатини таъминлашга оид муаммоларни ўрганиш»** деб номланган бўлиб, дори воситаларининг сифатини таъминлаш соҳасидаги Ўзбекистон Республикасининг меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатлар базасини таҳлил қилиш, уларнинг сифатини таъминлаш учун илмий ва услубий ёндашувларни ишлаб чиқиш муҳимлигини акс эттирувчи маҳаллий ва хорижий адабиётлар таҳлили, шунингдек, осмолярликни мураккаб таркибли тузли эритмалар сифатига таъсирини ўрганишга бағишланган. Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозорини ўрганиш натижалари, шунингдек, сув-электролитлар, кислота-асос мувозанатларини тиклашга таъсир этувчи дори воситаларини ишлаб чиқиш самарадорлиги ва сифатини ошириш зарурлиги кўрсатилган.

Диссертациянинг **«Материаллар, объектлар ва таҳлил усуллари»** деб номланган иккинчи бобида стандарт намуналар, дори субстанциялари, тадқиқотларда ишлатиладиган кимёвий ва фармацевтика таҳлиллари учун асбоб-ускуналар рўйхати акс этирилган, шунингдек материаллар, усуллар ва тадқиқот объектлари келтирилган.

Учинчи боб **««Орокс» дори воситасини сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усуллариини ишлаб чиқиш»** деб номланиб, унда янги инструментал усуллардан фойдаланган ҳолда «Орокс» дори воситаси таркибидаги фаол моддаларни чинлиги ва миқдорини аниқлаш натижалари, шунингдек, ишлаб чиқилган услубларнинг «яшил»лик даражаси ва назорат карталари ёрдамида шарҳлаш ва аналитик таҳлил усуллариини валидациялаш натижалари келтирилган.

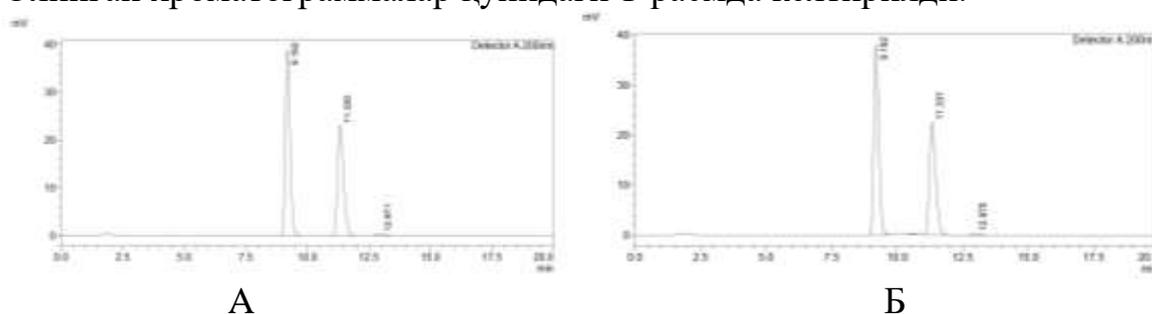
«Орокс» дори воситаси таркибидаги фаол моддаларни (сорбитол-0,1мг, натрий хлор-2,6мг, калий хлор-1,5мг, натрий цитрат дигидрат-2,9мг) чинлигини умумий функционал гуруҳларига хос кимёвий реакциялар ва миқдори замонавий таҳлил усуллари ёрдамида аниқланди.

Сорбитол ва хлоридлар миқдори титриметрик, хусусан, сорбитол йодометрик, хлоридлар аргентометрик усулларда аниқланди. Дори воситаси таркибидаги сорбитол ва хлоридларни миқдори титриметрик усулда аниқланганда миқдори ўртача, мос равишда 0,0999 мг/мл ва 2,5145 мг/мл ташкил

этди. Услугбинг ўртача нисбий ҳатолиги, мос равишда, 1,5% ва 1,35% ни ташкил этди. Олинган қийматлар рухсат этилган оралиқда жойлашган ($\leq 2\%$).

«Орокс» дори воситаси таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни миқдорини бир босқичда аниқлашнинг ЮССХ усули ишлаб чиқилди. Таҳлиллар «LC-20, Shimadzu, Япония» хроматограф ускунасида қуйидаги хроматографик шароитда олиб борилди: хроматографик колонка: ShimPack SCR-102(H), 8,0 ммх300 мм, 7 μ м. Қўзғалувчан фаза сифатида ортофосфат кислотасининг 0,1% ли эритмаси фойдаланилди. Оқим тезлиги 0,6мл/дақ ташкил қилди. Колонка ҳарорати 40⁰С этиб белгиланди. Юбориш ҳажми 10мкл. УФ детектор тўлқин узунлиги 200 нм этиб белгиланди. Ишчи стандарт намуналар (ИСН) ва текширилувчи эритмалар хроматографияланди. Ушланиш вақти сорбитол учун 12,96; натрий цитрат дигидрат учун 11,26; хлорид ионлари учун 9,16 дақиқани ташкил этди.

Олинган хроматограммалар қуйидаги 1-расмда келтирилди.



1-расм. Сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлорид ионидан иборат ишчи стандарт намунанинг (А) ва «Орокс» дори воситаси эритмасининг (Б) хроматограммалари

ЮССХ усули ёрдамида олиб борилган тадқиқот натижалари асосида услубнинг метрологик хусусиятлари ўрганилди.

Таҳлил натижалари 1-жадвалда келтирилди.

1-жадвал

«Орокс» дори воситаси таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни миқдорини баҳолаш усулининг метрологик тавсифи

Миқдори, мг/мл	Миқдор чегараси, мг/мл	$X_{\text{ўрт}}$	f	S^2	$\Delta\bar{x}$, %	$\epsilon_{\text{ўрт}}$, %
Сорбитол						
0,1	0,08-0,12	0,096	4	0,0013	0,0016%	1,4%
Натрий цитрат дигидрат						
2,9	2,6-3,2	2,92	4	0,0044	0,005%	0,1%
Хлоридлар						
2,29	2,25-2,75	2,50	4	0,018	0,022%	0,9%

Юқоридаги 1-жадвалда келтирилган натижалар, ЮССХ усули ёрдамида «Орокс» дори воситаси таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларнинг ўртача миқдори, мос равишда, 0,096мг/мл, 2,92мг/мл, 2,21мг/мл ташкил этди. Услугбинг ўртача нисбий ҳатолиги, мос равишда, 1,4%, 0,1%, 0,9% эканлиги аниқланди. Олинган натижалар рухсат этилган

ораликда жойлашган.

Таклиф этилган услублар «яшил»ликни баҳолаш дастури, яъни энг сўнгги Аналитик GREENness кўрсаткичи ёрдамида баҳоланди. ЮССХ усули ёрдамида сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни бир вақтда чинлиги ва миқдорини аниқлаш учун ишлаб чиқилган услубнинг атроф муҳитга хавфсизлик даражаси аниқланди (2-расм).



2-расм. Ишлаб чиқилган ЮССХ усулини AGREE дастури ёрдамида «яшил»лигини баҳолаш пиктограммаси
Услубнинг «яшил»лик даражаси 0,67 ташкил этди (кўрсаткич қанчалик 1 га яқин бўлса яъни, 0,50 юқори бўлса усул «яшил» ҳисобланади) ва сифат назорати жараёнида қўллашга тавсия

этилди.

«Орокс» дори воситаси таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридлар миқдорини титриметрик усул (МХ бўйича) ва ЮССХ усули (муқобил) ёрдамида миқдорини аниқлаш натижалари асосида бир омилли дисперсион таҳлил ўтказилди. Усуллар орасида ва усуллар ичида дисперсион таҳлил билан Фишер мезони (F) ҳисобланди (сорбитол–1,18; хлоридлар–0,3; натрий цитрат дигидрат–2,1) ва жадвалдаги $F_{\text{жад.}}$ (0,05;1;8;5,31) қийматлари билан солиштирилди. Фишер мезонининг ҳисобланган F қиймати билан жадвалдаги қийматлари $F_{\text{таж.}} < F_{\text{жад.}}$ таққосланиши натижасида ҳар икки услубларни қийматдорликлари аниқланди.

ААС ва ААЭ усуллар ёрдамида «Орокс» ичиш учун мўлжалланган эритмаси, 250мл/500мл, таркибидаги натрий (Na^+) ва калий (K^+) ионларининг миқдорини ICE 3000 русумли атом-абсорбцион спектрометрида (эмиссия режимида) Na^+ –589 нм, K^+ –768 нм тўлқин узунликларида эмиссия сигнали ўлчаш орқали аниқлаш услуби ишлаб чиқилди.

Натижалар 2-жадвалда келтирилди.

2-жадвал

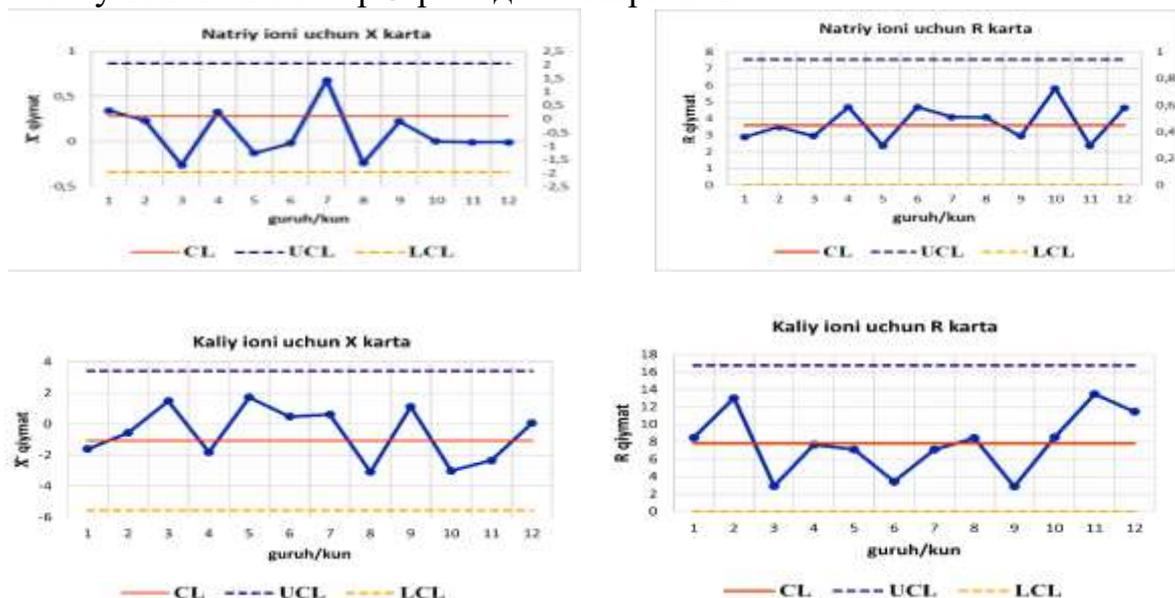
Таҳлил натижалари ва услубнинг метрологик тавсифи

Миқдор чегараси, мг/мл	$X_{\text{ўрт}}$	f	S^2	$\Delta\bar{x}$, %	$\varepsilon_{\text{ўрт}}$, %
Натрий иони (Na^+)					
1,75-2,13	0,1948	4	0,000001	0,002%	1,08%
Калий иони (K^+)					
0,66-0,90	0,6876	4	0,00005	0,009%	1,3%

2-жадвалда келтирилган маълумотлар «Орокс» дори воситаси таркибидаги натрий ва калий ионлари миқдори, мос равишда, 0,1948 мг/мл ва 0,9876 мг/мл, ушбу услубнинг статистик тавсифига кўра ўртача нисбий хатолиги $\pm 1,08\%$ ва $\pm 1,3\%$ ташкил этди.

GMP талабларига мувофиқ ишлаб чиқарилаётган маҳсулот сифатини шарҳлаш, ўрганилаётган объектларнинг таҳлил усулларининг ишчи параметрларини сифатини баҳолаш учун Шухарт назорат карталарини тузиш усулидан фойдаланилди.

Юқори ва қуйи чегаралар қийматлари асосида Na^+ ва K^+ ионларига нисбатан тузилган чизмалар 3-расмда келтирилган.



3-расм. «Орокс» дори воситаси таркибидаги натрий ва калий ионлари учун X ва R карталарининг график чизмалари

Чизмаларда келтирилган маълумотлар ўрганилаётган объектлар фаол моддаларининг қийматлари назорат чегаралари тегишли оралиғда жойлашганлигини, бу эса барча кўрсаткичларга мослигини, миқдорий таҳлил услубини барқарорлигини ва таҳлил жараёнида ҳалақит берувчи омилларни натижаларга таъсир этмаслигини кўрсатди.

Аналитик усуллар валидацияси ICH Q2(R1) Validation of analytical procedures: text and methodology талабларига мувофиқ амалга оширилди.

Дори воситаси таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни миқдорини аниқлашнинг ЮССХ усули учун ишлаб чиқилган услуб валидацияланди. Натижалар 3-жадвалда келтирилди.

3-жадвал

«Орокс» дори воситаси таркибидаги натрий цитрат дигидрат, хлоридлар ва сорбитолни ЮССХ усули ёрдамида миқдорини аниқлашнинг валидация натижалари

Валидация кўрсаткичлари	Мувофиқлик мезони	Натижалар		
		сорбитол	натрий цитрат дигидрат	хлорид
Хусусийлик	намуна тайёрлашда ишлатиладиган эритувчилар ва реактивлар, плацебони таркиби натижага таъсир этмаслиги ЛОЗИМ	мос келади		
Чизиқлилиқ	корреляция коэффиценти $\geq 0,99$	0,9998	0,9998	0,9999
Такрорланувчанлик	вариация коэффиценти $\leq 2,0\%$ ($n \geq 6$, 1 серия)	1,4	0,1	0,6

Оралик прецизионлик	вариация коэффиценти $\leq 3,0\%$ ($n \geq 6$, 2 серия)	1,47	1,26	1,70
Тўғрилиқ	жавоб омили: ўртача қиймат 97,0 – 103,0%	101,9%	98,7%	98,1%
	вариация коэффиценти $\leq 2,0\%$ ишончлилик оралиғи 100% қийматни ўз ичига олиши керак	0,8	0,2	1,1
		100% ўз ичига олади		
Ишончлилик	1. Чўккининг симметрия коэффиценти 0,8-1,8;	1,25	1,30	1,24
	2. Назарий тарелкалар сони 2000 дан кам бўлмаслиги;	11118	10298	10817
	3. Чўкки майдони учун нисбий стандарт четланиш 2,0% дан ошмаслиги керак.	0,71	0,17	0,30

Аналитик услубнинг валидацияси олиб борилган изланишлар ва уларнинг натижалари ишончлилигини исботлади ҳамда ишлаб чиқилган услублар маҳсулотнинг кириш, оралик ҳамда якуний назорат қилишда қўллаш имконини берди.

Диссертациянинг тўртинчи боби «**«Регидрейд Рух» дори воситасини сифатини назорат қилиш ва стандартлаш услубларини ишлаб чиқиш»** деб номланган.

«Регидрейд Рух» дори воситасининг таркиби қуйидагича: глюкоза–13,5 мг, натрий хлорид–2,6 мг, калий хлорид–1,5 мг, натрий цитрат дигидрат–2,9 мг, рух сульфат моногидрат–0,055 мг, инъекция учун сув–1 мл гача.

«Регидрейд Рух» дори воситаси таркибидаги натрий цитрат дигидрат, хлоридлар ва рух сульфат дори моддаларини миқдори анъанавий титриметрик усуллари ёрдамида аниқланди.

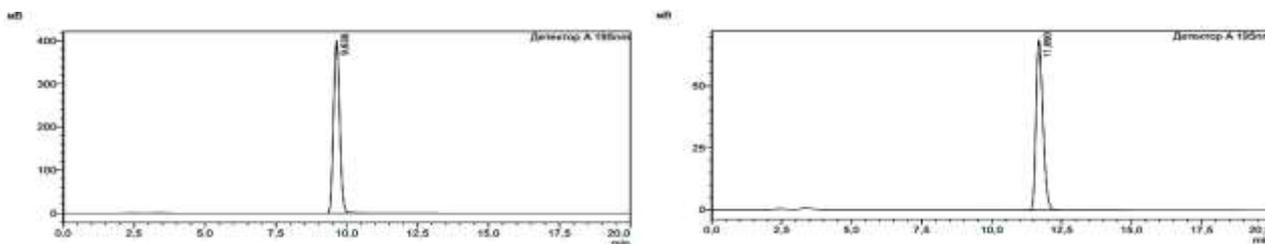
Олинган натижаларга кўра, дори воситаси таркибидаги натрий цитрат дигидрат, хлоридлар ва рух сульфатларнинг миқдори ўртача мос равишда, 2,8 мг/мл, 2,66 мг/мл ва 0,0494 мг/мл ташкил этди. Миқдорий таҳлил услубининг ўртача нисбий ҳатолиги, мос равишда, 0,56%, 1,2% ва 2,8% ташкил этди.

«Регидрейд Рух» дори воситаси таркибидаги глюкозанинг миқдори поляриметрик усули ёрдамида аниқланди. Параллел равишда текширилувчи ва назорат эритмаларининг буриш бурчаклари ўлчанди, уларнинг фарқи дори воситаси таркибидаги глюкозанинг буриш бурчаги сифатида ҳисобланди. Тадқиқот натижалар асосида дори воситаси таркибидаги глюкозанинг миқдори 13,6 мг/мл эканлиги аниқланди ва усулининг метрологик тавсифи асосида ўртача нисбий ҳатолиги 0,63% ташкил этди.

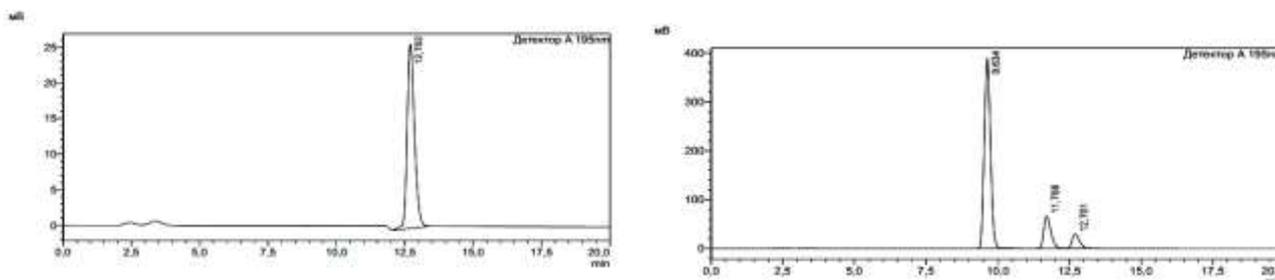
ЮССХ усули ёрдамида «Регидрейд Рух» дори воситаси таркибидаги глюкоза, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни миқдорини аниқлаш учун унифицирланган бир босқичли янги таҳлил услуби учун зарур бўлган эритма намуналари тайёрланди. ЮССХ усули ёрдамида, «LC-20, Shimadzu» хроматограф ускунасида дори воситаси таркибидаги глюкоза, натрий цитрат дигидрат ва хлорид ионлари миқдорини аниқлаш қуйидаги хроматографик шароитда олиб

борилди: хроматографик колонка: ShimPack SCR-102(H), 8,0 мм х 300 мм, 7 μм. Кўзгалувчан фаза: ортофосфат кислотасининг 0,1% эритмаси ёки 0,1% ли перхлорат кислота. Оқим тезлиги 0,6 мл/дақ, колонка ҳарорати 50°C, юбориш ҳажми 10 мкл, УФ детектор 195 нм, ушланиш вақти глюкоза учун 12,7; натрий цитрат дигидрат учун 11,7; хлорид ионлари учун 9,6 дақиқани ташкил этди.

ИСН ва текширилувчи эритмалар хроматографияланди. Олинган хроматограммалар қуйидаги 4-5-расмларда келтирилган.



4-расм. Хлорид ионлари ва натрий цитрат дигидрат стандарт намуна эритмасининг хроматограммалари



5-расм. Глюкоза стандарт намуна ва «Регидрейд Рух» текширилувчи эритмасининг хроматограммалари

Юқоридаги шароитда текшириляётган дори моддаларини ушланиш вақтлари хлоридлар учун–9,634 дақ., натрий цитрат дигидрат–11,708 дақ., глюкоза–12,701 дақиқани ташкил этди. Бу эса хроматографик таҳлилни қисқа вақт ичида дори моддаларнинг тегишли чўққиларини тўлиқ ажралишига эришилганлигини кўрсатади.

Олиб борилган тадқиқот натижалари асосида усулнинг метрологик хусусиятлари ўрганилди (4-жадвал).

4-жадвал

«Регидрейд Рух» дори воситаси таркибидаги глюкоза, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни миқдорини баҳолаш усулининг метрологик тавсифи

Миқдори, мг/мл	Миқдорий чегараси, мг/мл	$X_{\text{ўрт}}$	f	S^2	$\Delta \bar{x}$, %	$\epsilon_{\text{ўрт}}$, %
Глюкоза						
13,5	12,5-14,5	13,69	4	0,06	0,08%	0,4%
Натрий цитрат дигидрат						
2,9	2,6-3,2	2,89	4	0,008	0,01%	0,3%
Хлоридлар						
2,68	2,27-3,08	2,69	4	0,004	0,005%	0,1%

Юқоридаги 4-жадвалда келтирилган натижалар, «Регидрейд Рух» дори воситаси таркибидаги глюкоза, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларнинг ўртача миқдори, мос равишда, 13,69 мг/мл, 2,89 мг/мл ва 2,69 мг/мл ташкил этди. Услубнинг ўртача нисбий хатолиги 0,4%, 0,3% ва 0,1% эканлиги аниқланди.

Таклиф этилган ЮССХ услубининг «яшил»лигини баҳолаш дастури, яъни энг сўнгги AGREE ёрдамида баҳоланди.



6-расм. Ишлаб чиқилган ЮССХ услубини AGREE дастури ёрдамида «яшил»лигини баҳолаш пиктограммаси

Глюкоза, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни бир вақтда чинлиги ва миқдорини аниқлаш учун ишлаб чиқилган услуб атроф-муҳитга хавфсизлиги исботланди ва услубнинг «яшил»лик даражаси 0,68 ташкил этди ҳамда сифат назорати жараёнида қўллашга тавсия этилди.

«Регидрейд Рух» таркибидаги ионларни аниқлашда AA500 русумли, (PG–instruments, Буюк Британия) атом–абсорбцион спектрофотометр (эмиссия режимида) ускунасидан фойдаланилди ва таҳлил қуйидаги шароитларда олиб борилди: тўлқин узунлиги: Na⁺–589,0 нм, K⁺–768 нм. Атомизатор: аланга (хаво-ацетилен). Аниқланаётган элементлар учун мос келувчи тўлқин узунлигида эмиссия сигнали ўлчанди ва миқдори аниқланди.

Олинган натижаларнинг метрологик тавсифи 5-жадвалда келтирилди.

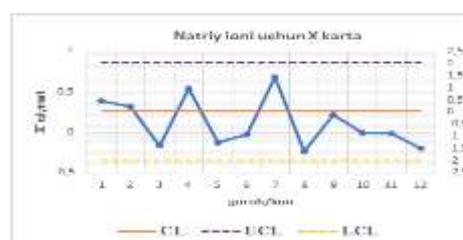
5-жадвал

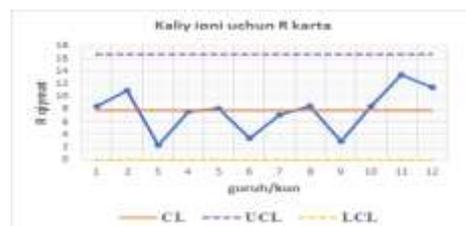
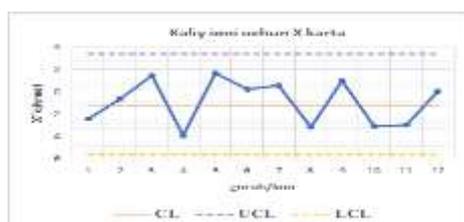
Таҳлил натижалари ва услубнинг метрологик тавсифи

Миқдор чегараси, мг/мл	X _{ўрт}	f	S ²	Δx̄, %	ε _{ўрт} ,%
Натрий иони (Na ⁺)					
1,448-1,959	1,7790	4	0,06	0,03%	0,1%
Калий иони (K ⁺)					
0,6679-0,9036	0,7865	4	0,004	0,02%	0,05%

5-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, «Регидрейд Рух» дори воситаси таркибидаги натрий ва калий ионлари миқдори, мос равишда, 1,7790 мг/мл ва 0,7865 мг/мл, олинган таҳлил натижаларнинг статистик тавсифи бўйича натижаларнинг ўртача нисбий хатоликлари мос равишда, 0,1% ва 0,05% ташкил этганлигини кўрсатди.

«Регидрейд Рух» дори воситаси сифатини шарҳлашда қўлланилган Шухарт карталари натижалари ҳамда юқори ва қуйи чегаралар қийматлари асосида регидратацион эритма таркибидаги Na⁺ ва K⁺ ионларига нисбатан тузилган чизмалар 7-расмда келтирилган.





7-расм. «Регидрейд рух» дори воситаси таркибидаги натрий ва калий ионлари учун X ва R карталарининг график чизмаси

Юқоридаги чизмаларда келтирилган маълумотлар, X мос қийматлар ва R ўзгарувчан оралиқ қийматлари юқори ва қуйи чегаралар оралиғида жойлашганлиги, бу эса барча кўрсаткичларга мослигини, миқдорий таҳлил услубини барқарорлигини ва таҳлил жараёнида ҳалақит берувчи омилларни натижаларга таъсир этмаслигини кўрсатди.

«Регидрейд рух» дори воситаси таркибидаги глюкоза, натрий цитрат дигидрат ва хлорид ионларининг миқдорий таҳлили учун ишлаб чиқилган ЮССХ услубининг валидацион кўрсаткичлари ва уларнинг натижалари б-жадвалда келтирилган.

б-жадвал

«Регидрейд рух» дори воситаси таркибидаги натрий цитрат дигидрат, хлоридлар ва глюкозани ЮССХ усули ёрдамида миқдорини аниқлашнинг валидация натижалари

Валидация кўрсаткичлари	Мувофиқлик мезони	Натижалар		
		глюкоза	натрий цитрат дигидрат	хлорид
Хусусийлик	намуна тайёрлашда ишлатиладиган эритувчилар ва реактивлар, плацебони таркиби натижага таъсир этмаслиги лозим	мос келади	мос келади	мос келади
Чизиқлилиқ	корреляция коэффиценти $\geq 0,99$	0,9992	0,9995	0,9992
Такрорланувчанлик	вариация коэффиценти $\leq 2,0\%$ ($n \geq 6$, 1 серия)	0,4	0,3	0,1
Оралиқ прецизионлик	вариация коэффиценти $\leq 3,0\%$ ($n \geq 6$, 2 серия)	1,02	0,98	0,63
Тўғрилиқ	жавоб омили: ўртача қиймат 97,0 – 103,0%.	100,4%	98,7%	100,1%
	вариация коэффиценти $\leq 2,0\%$ ишончилиқ оралиғи 100% қийматни ўз ичига олиши зарур	0,7	0,4	1,8
Ишончилиқ	1. Чўққининг симметрия коэффиценти 0,8-1,8; 2. Назарий тарелкалар сони 2000 кам бўлмаслиги; 3. Чўққи майдони учун нисбий стандарт четланиш 2,0% дан ошмаслиги керак.	1,31	1,33	1,10
		11231	10180	8867
		0,52	1,63	0,13

6-жадвалда келтирилган валидацион кўрсаткичларининг натижалари талаб этилган меъёр чегарасида эканлиги, ишлаб чиқилган унифицирланган ЮССХ услуги маҳсулотнинг кириш, оралик ҳамда якуний назорат қилишда қўллаш мумкинлигидан далолат берди. Бу эса ишлаб чиқариш жараёнида вақтни тежашга ва ишлаб чиқариш ҳажмини ошириш имконини берган.

Диссертациянинг бешинчи боби «**Мураккаб таркибли электролитлар сақлаган эритмаларнинг осмолярлиги ва яроқлилик муддатини аниқлаш**» деб номланган.

Баъзи дори турлари учун осмолярлик ва осмолярлик муҳим кўрсаткич ҳисобланади. Тажрибалар давомида электролитлар сақлаган тузли эритмаларнинг осмолярлигини натрий ионлари концентрациясига боғлиқлиги ҳам ўрганилди. Бунинг учун «OKS MASSAGET» МЧЖ корхонаси ва «Samarkand-England Eco Medical» ҚК МЧЖ қуйидаги 7-жадвалда келтирилган дори воситаларидан фойдаланилди.

7-жадвал

Электролитлар сақлаган тузли эритмаларнинг назарий ва амалий осмолярлик қийматлари

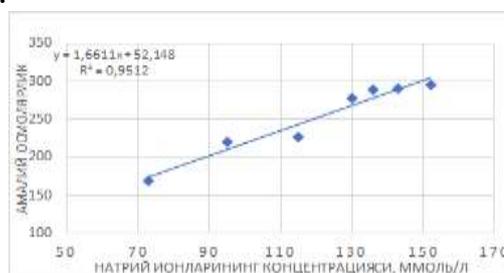
Эритмалар	Натрий ионларининг концентрациялари, ммоль/л		Осмолярлик, мОсмол/л	
	номинал	тажриба	амалий	назарий
Орокс, ичиш учун	75	72	171	170
Ацесол	100	95	220	226
Дисоль-СИИМ	117	115	227	227
Рингер лактат	131	130	277	282
Стерофун-СИИМ	140	136	289	301
Рингер-СИИМ	147	143	290	303
Натрий хлор, 0,9%	154	152	295	308

7-жадвалдан кўришиб турибдики, дори воситалари таркибидаги натрий ионининг моляр концентрацияси ортиши билан осмолярлиги ҳам ортиб бормоқда. Электролитлар сақлаган тузли эритмаларнинг осмолярлигини натрий ионлари концентрациясига боғлиқлик чизмалари тузилди.

Натижалар 8-10-расмларда келтирилган.



8-расм. Натрий ионининг номинал концентрациясини назарий осмолярлигига чизиқли боғлиқлиги



9-расм. Натрий ионининг амалдаги концентрациясини амалий осмолярлигига чизиқли боғлиқлиги



10-расм. Натрий ионларининг концентрациясининг осмолярлигига боғлиқлик чизмаси

Юқоридаги келтирилган 8-10-расмларда чизиқли боғлиқлик графигида аппроксимация R^2 кўрсаткичи усулнинг ишончлилигини белгилаб берганлигини кўриш мумкин. 9-расмдаги чизмага кўра, натрий ионларининг концентрацияси ортиб борган сари назарий ва амалий ҳисобланган осмолярликларнинг орасидаги фарқ камайиб борган. Турли усулларни солиштирган ҳолда, «Орокс» дори воситасининг осмолярлик кўрсаткичлари аниқланди: назарий–170,1; тажриба (амалий)–169±1,5; ҳисоблаш-график–170±0,9. «Орокс» дори воситасининг ҳисоблаш-график ва тажрибада олинган осмолярлик қийматлари орасидаги фарқ 0,3% ташкил этган.

«Орокс» ва «Регидрейд Рух» дори воситаларининг барқарорлигини ўрганиш ва яроқлилик муддатини аниқлаш ICH Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products талаблари бўйича ўтказилди. Ушбу қўлланмага асосан ўрганилаётган объектларни барқарорлигини икки хил шароитда ўтказилди: табиий шароитда узок муддатли сақлаш (25±2°C ва 60±5% нисбий намлик) ва «тезлаштирилган эскиртириш» усули (40±2°C ва 75±5% нисбий намлик). Тадқиқотлар 3 та серияда «Регидрейд Рух» (9020421, 9020422, 9020423) ва «Орокс» (0010220, 0020220, 00230220) ичиш учун мўлжалланган эритма дори воситаларининг спецификациясида келтирилган кўрсаткичларни текшириш бўйича, табиий шароитда 2 йил сақлашга тенг муддат оралиғида (6 ой давомида) ва табиий шароитда 20–25°C хона ҳароратида 6 ойга тенг бўлган мунтазам оралиқларда тажрибалар олиб борилди. Ишлаб чиқилган дори воситаларининг оптимал сақлаш муддатини белгилаш билан боғлиқ амалий масалаларни ҳал қилишга эришилди ва натижада, 25°C юқори бўлмаган ҳароратда 2 йилдан кам бўлмаган муддат белгиланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Дори воситаларини сифатини таъминлаш соҳасидаги меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатлар таҳлили натижаларига кўра кўп компонентли эритма шаклидаги маҳаллий регидратацион дори воситаларига талаб юқорилиги, шунингдек, мураккаб таркибли дори воситаларини сифатини назорат қилишда мавжуд физик-кимёвий таҳлил усулларининг замонавий ҳолатини инобатга олиб, ушбу гуруҳ дори воситаларини сифатини таъминлашга оид жараёнларни жорий этиш кераклиги илмий асосланди.

2. Тадқиқот объектлари бўлган «Орокс» ва «Регидрейд Рух» дори воситалари таркибидаги фаол моддаларни стандартлашнинг илмий асосланган ва лаборатория натижалари билан исботланган хроматографик, абсорбцион ва титриметрик усуллар ёрдамида таҳлил услублари ишлаб чиқилди. Ишлаб чиқилган услубларнинг натижалари бир омилли дисперсион таҳлил ёрдамида солиштирилиб, муқобил услублардан таҳлил қилинган объектларнинг сифатини баҳолашда қўлланилиши мумкинлиги исботланди.

3. «Орокс» ва «Регидрейд Рух» мураккаб таркибли дори воситалари таркибидаги сорбитол, глюкоза, натрий цитрат дигидрат ва хлорид ионларига нисбатан ЮССХ усулининг оптимал шароитлари аниқланиб, умумий унифицирланган сифат назорати таҳлилининг янги услуби ишлаб чиқилди. Ушбу услубнинг «яшил»лик даражаси Analytical GREENness дастури ёрдамида аниқланди (0,67 ва 0,68). Услубнинг атроф-муҳит ва инсон организмига нисбатан хавфсизлиги белгиланди.

4. ААС ва АЭС усуллари ёрдамида «Орокс» ва «Регидрейд Рух» дори воситалари таркибидаги натрий ва калий ионларининг сифат ва миқдорини баҳолаш учун мўътадил услублар ишлаб чиқилди ва валидацияланди. Ишлаб чиқилган услубнинг барқарорлиги Шухарт назорат карталари ёрдамида исботланди.

5. «Орокс» ва «Регидрейд Рух» мураккаб таркибли дори воситалари сифатини баҳолаш учун ишлаб чиқилган таҳлил услублари ICH Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology стандарти талаблари асосида тўғрилилик, хусусийлик, чизиқлилиқ, қайтарилувчанлик ва ишончилиқ каби кўрсаткичлари асосида валидацияланди.

6. «Орокс» ва «Регидрейд Рух» дори воситаларининг назарий ва амалдаги «осмолярлик» кўрсаткичлари аниқланди, ҳамда барқарорлиги ва яроқлилиқ муддати «тезлаштирилган эскиртириш» ва табиий сақлаш усули бўйича текширилди, натижада, 25°C юқори бўлмаган ҳароратда 2 йилдан кам бўлмаган муддатда сақлаш мумкинлиги белгиланди. «Орокс» кўп компонентли дори воситаси учун корхона фармакопея мақоласи Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланди ва тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат этилди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ХОЛТУРАЕВА ГУЛНОЗА МИРКАМИЛОВНА

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ДИАРЕЕ**

15.00.02- фармацевтическая химия и фармакогнозия

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

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2022.1.PhD/Far93.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный руководитель:

Ганиева Хилола Гайратовна
доктор фармацевтических наук, доцент

Официальные оппоненты:

Юлдашев Закирджан Абидович
доктор фармацевтических наук, профессор

Нуридуллаева Камола Негматиллоевна
доктор фармацевтических наук, доцент

Ведущая организация:

Институт Биоорганической химии имени академика А.С. Садыкова АН РУз

Защита диссертации состоится «10» 12 2025 года в 15⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 80). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «25» 11 2025 года.
(Реестр протокола рассылки № 80 от «25» 11 2025 г.).



К.С.Ризаев

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

Ё.С.Кариева

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

Ф.Ф.Урманова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Согласно данным экспертной комиссии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по состоянию на 2024 год, диарея занимает третье место среди причин смертности детей в возрасте до 5 лет в мировом масштабе. Ежегодно регистрируется 1,7 миллиарда случаев диареи среди детей, при этом наблюдается более 400 тысяч и 50 тысяч случаев смертности среди детей до 5 лет и от 5 до 9 лет, соответственно. В связи с этим, для предотвращения и лечения обезвоживания организма при диарее широкое использование растворов регидратационных солей, расширение их ассортимента, а также разработка современных, чувствительных, унифицированных методов анализа для стандартизации имеет важное значение.

В настоящее время в мировом масштабе проводятся научные исследования по контролю качества многокомпонентных пероральных регидратационных лекарственных средств, их валидации, сравнению существующих аналитических методов анализа, определению стабильности и сроков хранения многокомпонентных солевых растворов. В этом направлении особое внимание уделяется совершенствованию системы комплексной оценки качества пероральных регидратационных растворов на основе современных физико-химических методов анализа, разработке оптимальных методов анализа активных веществ, входящих в состав этих препаратов, а также определению уровня экологичности («зелёности») новых аналитических методик и исследованиям по обеспечению качества на фармацевтических предприятиях.

В настоящее время в нашей республике особое внимание уделяется инновационному развитию отечественной фармацевтической промышленности, разработке импортозамещающим лекарственным препаратам и определению их качества в соответствии международным нормативным документам, что уже привело к конкретным научным результатам. В пункте 85 Приложения 2 к Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы обозначены важные задачи, такие как «увеличение объёма продукции фармацевтической промышленности в 3 раза и доведение уровня обеспечения местного рынка до 80%»¹. В связи с этим, расширение номенклатуры готовых растворов, обеспечивающих водно-солевой и кислотно-щелочной баланс, использование эффективных методов, таких как, контрольные карты Шухарта в оценке параметров качества методов, а также стандартизация данных лекарственных препаратов в соответствии с требованиями ICH (The International Conference on Harmonization) имеют важное значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в указах Президента Республики

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 г. № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

Узбекистан № УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах», № УП-20 от 23 января 2024 года «О дополнительных мерах по регулированию фармацевтической отрасли», в постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-411 от 26 октября 2022 года «О дополнительных мерах по обеспечению населения качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», № ПП-14 от 10 января 2024 года «О дополнительных мерах по дальнейшему развитию фармацевтической отрасли и ускорению реализации инвестиционных проектов» и в других нормативно-правовых актах, относящихся к данной области.

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

Степень изученности проблемы. Обеспечение качества многокомпонентных солевых растворов в условиях предприятия, их стандартизация и контроль качества, валидация аналитических методов анализа, изучение динамики местного фармацевтического рынка и проведение доклинических испытаний в нашей республике являются важными направлениями научных исследований узбекских учёных, таких как К.А. Убайдуллаев, А.Н. Юнусходжаев, Х.Г. Ганиева, М.У. Асилова, Э.И. Мусабаев, А.Н. Набиев, Э.Р. Касимов, А.Д. Тошпулатова, Р.А. Хусаинов и другие.

В мировом масштабе стоит отметить научные исследования зарубежных учёных, таких как K.N. Kumar, M. El-Mougi, A.S. Zaky, S. Hahn, C.L. Fischer, T. Kaleemullah, L.Y. Luo, N. Simonzadeh, R. Dittakavi, F.P. Pereira, P.M. Deshmukhe, M. Redkar, R. Primaharinastiti, A.M. Gracia-Alegria, A. Rahayu, P.H. Patel, V. Robberstad, O. Fontaine, J.L. Mathew, D.U. Kim, J.H. Lee, Ю.А. Кузьмина, И.А. Емельянова, А.В. Костарной, В.П. Георгиевский, Е.А. Белозерцева, Г.Б. Голубицкий, И.В. Сакаева, О.С. Крамарев, М.К. Бехтерева, Е.Г. Цимбалова, А.Е. Абатурова, Л.Н. Мазанькова, В.Ф. Учайкина в области разработки, совершенствования и валидации технологии пероральных регидратационных солей, изучения современных методов анализа и сроков годности многокомпонентных растворов.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по обеспечению качества при разработке многокомпонентных лекарственных средств для перорального применения обеспечивающих водно-солевой и кислотно-щелочной баланс, их стандартизации, разработке унифицированных методов анализа компонентов состава, сравнению с существующими методами, а также изучению факторов, влияющих на их стабильность и осмолярность.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института на тему

«Совершенствование методов фармацевтического и токсикологического анализа».

Цель исследования заключается в разработке, стандартизации и валидации новых аналитических методов контроля качества многокомпонентных пероральных регидратационных лекарственных препаратов, применяемых при диарее, а также в усовершенствовании существующих методов.

Задачи исследования:

анализ нормативно-правовых документов за последние пять лет в области оценки и стандартизации качества лекарственных средств, а также современного состояния фармацевтического рынка Узбекистана по многокомпонентным солевым растворам;

разработка оптимальных условий и унифицированных методов количественного определения активных веществ в лекарственных средствах «Орокс» и «Регидрейд Цинк» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), а также оценка степени «зелёности» метода (Analytical GREENness);

усовершенствование методов определения подлинности и количественного содержания ионов натрия и калия в пероральных регидратационных растворах с использованием пламенно атомно-эмиссионного (АЭС) и атомно-абсорбционного спектрофотометрических (ААС) методов, а также оценка качества лекарственных средств с использованием контрольных карт Шухарта (Shuchart) на основе статистических показателей;

проведение валидации аналитических методик в обеспечении качества пероральных регидратационных растворов в соответствии с руководством The International Conference on Harmonisation (ICH) Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology;

определение осмолярности, стабильности, а также срока годности многокомпонентных регидратационных растворов;

обобщение результатов исследования и их представление в Агентство интеллектуальной собственности Республики Узбекистан для получения полезной модели на усовершенствованную новую методику, а также с целью получения разрешения на применение в медицине, производство и утверждение фармакопейной статьи предприятия представить документы в «Центр безопасности фармацевтической продукции» Мз РУЗ.

Объектом исследования выбраны субстанции хлорида натрия, хлорида калия, глюкозы, сорбитола, сульфата цинка, цитрата натрия, а также препараты «Орокс» и «Регидрейд Цинк», представляющие собой пероральные регидратационные растворы.

Предметом исследования являются вопросы выбора селективных методов для пероральных регидратационных растворов, формирование единого подхода в анализе контроля качества и разработка оптимальных методов, их стандартизации, определение срока годности и осмолярности, а

также решение вопросов, связанных с системой обеспечения качества в условиях предприятия.

Методы исследования. В процессе исследований использовались хроматографические (ВЭЖХ), абсорбционные спектрофотометрические (пламенный ААС и АЭС), поляриметрия, химические методы (титриметрический) анализа. В качестве критериев для аналитических методов использовались показатели валидации согласно рекомендациям ICH Topic Q2 (R1) (Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology). Для выявления и оценки рисков воздействия на окружающую среду и здоровье сотрудников при применении разработанного метода ВЭЖХ использовалась метрическая программа Analytical GREEnness (AGREE).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработан общий унифицированный метод ВЭЖХ с УФ-детектором для идентификации и количественного определения глюкозы, сорбитола, дигидрата цитрата натрия, хлоридов в составах лекарственных средств «Орокс» и «Регидрейд Цинк»;

доказано возможность использования альтернативного метода ВЭЖХ путем проведения сравнительного анализа результатов существующих аналитических методов и разработанного метода ВЭЖХ для лекарственных средств «Орокс» и «Регидрейд Цинк»;

усовершенствованы методы количественного анализа ионов натрия и калия в составах лекарственных средств «Орокс» и «Регидрейд Цинк» с использованием методов пламенной ААС и АЭС, а также доказана стабильность методик с помощью контрольных карт Шухарта;

доказана степень достоверности аналитических методов контроля качества активных веществ в составах лекарственных средств «Орокс» и «Регидрейд Цинк» по валидационным показателям таким, как специфичность, линейность, соответствие, точность, воспроизводимость и надежность.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны одноэтапные унифицированные методики анализа активных веществ в лекарственных средствах «Орокс» и «Регидрейд Цинк», доказана надежность методов путем их валидации, а также установлена возможность применения разработанных и утвержденных методов контроля качества для первичного, промежуточного и конечного контроля качества лекарственных средств;

определены условия хранения и сроки годности лекарственных средств «Орокс» и «Регидрейд Цинк» с помощью методов естественного хранения и «ускоренного старения», а также осмолярность регидратационных растворов, содержащих электролиты графическим и криоскопическими методами;

разработаны и утверждены нормативные документы для лекарственного препарата «Орокс» и получено разрешение на применение в медицине и производстве.

Достоверность результатов исследования. Степень достоверности полученных результатов подтверждены современными методами

математического статистического анализа, физико-химическими исследованиями и доклиническими фармакологическими испытаниями. Проведённые исследования обоснованы тем, что они прошли апробацию в процессе опытно-промышленного производства.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется комплексным подходом к совершенствованию методологии обеспечения качества производства многокомпонентных растворов, обеспечивающих водно-солевой и кислотно-основной баланс, а также научной обоснованностью разработки современных методов анализа в стандартизации конкурентноспособных регидратационных растворов, предназначенных для внешнего и внутреннего рынка.

Практическая значимость результатов исследования оценивается внедрением серийного производства растворов для питья «Орокс» на предприятии местного производителя ООО «OKS MASSAGET», утверждением нормативных документов Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, их внедрением в медицинскую практику, а также внедрением в практику СП ООО «Samarkand-England Eco Medical» результатов предложенных комплексных мероприятий по обеспечению качества при производстве препарата «Регидрейд Цинк». Производство изучаемых лекарственных средств с регидратационным действием на местных предприятиях способствует расширению ассортимента импортозамещающих препаратов данной группы.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов стандартизации многокомпонентных лекарственных средств, применяемых при диарее:

Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан утверждена фармакопейная статья предприятия на раствор «Орокс» для перорального применения объёмом 250/500 мл (ФСП 42 Уз-29399767-4169-2020), зарегистрирована и разрешена к применению в медицине (свидетельство DV/M 03459/09/20). Это позволило компании ООО «OKS MASSAGET» наладить производство нового местного лекарственного средства для восстановления водно-солевого и кислотно-основного баланса в организме;

Агентством по Интеллектуальной собственности получен патент на полезную модель на «Способ количественного определения активных фармацевтических субстанций многокомпонентного препарата – раствора регидратационного действия» (№FAP 2551, 02.08.2024). В результате, это дало возможность количественному определению активных субстанций в лекарственных препаратах регидратационного действия общим одноэтапным методом.

по результатам доклинических испытаний доказана специфическая фармакологическая активность и безопасность раствора «Орокс» для перорального применения объемом 250/500 мл (письмо Министерства здравоохранения от 15 октября 2018 года, №8н-3/280). В результате это позволило наладить производство безопасного лекарственного средства с регидратационным действием.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 9 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 7 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов на соискание степени доктора философии (PhD), в том числе 2 статьи опубликованы в республиканских и 5 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы, описана степень изученности проблемы, цель и задачи работы, объекты и предметы исследования, указано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике, изложены научная новизна и практические результаты исследования, представлена информация о внедрении результатов исследования в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

Первая глава диссертации, **«Изучение современного состояния и проблем обеспечения качества многокомпонентных пероральных регидратационных лекарственных средств»**, посвящена анализу нормативно-правовой базы Республики Узбекистан в области обеспечения качества лекарственных средств, анализу отечественной и зарубежной литературы, отражающей важность разработки научных и методических подходов к обеспечению их качества, а также изучению влияния осмолярности на качество многокомпонентных солевых растворов. Приведены результаты исследования фармацевтического рынка Республики Узбекистан, а также обоснована необходимость повышения эффективности и качества разработки лекарственных средств, влияющих на восстановление водно-электролитного и кислотно-щелочного балансов.

Во второй главе диссертации, **«Материалы, объекты и методы анализа»**, отражены перечень стандартных образцов, лекарственных субстанций, оборудования для химического и фармацевтического анализа, используемые в исследованиях, а также представлены материалы, методы и объекты исследования.

В третьей главе «Разработка методов контроля качества и стандартизации лекарственного средства «Орокс»» приведены результаты определения подлинности и количественного содержания активных веществ в составе лекарственного средства «Орокс» с использованием новых инструментальных методов, а также уровень «зелёности» разработанных методик и результаты валидации методов интерпретации и аналитического анализа с использованием контрольных карт.

Подлинность активных веществ, содержащихся в препарате «Орокс» (сорбитол-0,1 мг, натрия хлорид-2,6 мг, калия хлорид-1,5 мг, дигидрат цитрата натрия-2,9 мг), определяли с помощью химических реакций, характерных для общих функциональных групп, и современных аналитических методов, используемых при количественном определении.

Количество сорбитола и хлоридов установлено титриметрически, в частности, йодометрически для сорбитола и аргентометрически для хлоридов. Среднее содержание сорбитола и хлоридов в лекарственном средстве составило 0,0999 мг/мл и 2,5145 мг/мл соответственно, средняя относительная погрешность метода составила 1,5% и 1,35%. Полученные значения находятся в пределах допустимого диапазона ($\leq 2\%$).

Разработан метод одноэтапного количественного определения сорбитола, дигидрата цитрата натрия и хлоридов в составе лекарственного средства «Орокс» с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Исследования проведены на хроматографе «LC-20, Shimadzu, Япония» при следующих хроматографических условиях: хроматографическая колонка: ShimPack SCR-102(H), 8,0 мм x 300 мм, 7 μ м. В качестве подвижной фазы использовали 0,1% раствор ортофосфорной кислоты. Скорость потока составило 0,6 мл/мин. Температура колонки 40 °С. Объём вводимой инъекции 10 мкл. Детекторирование проводили с использованием УФ-детектора при длине волны 200 нм. Рабочие стандартные образцы (PCO) и исследуемые растворы подвергались хроматографированию. Время удерживания составило: для сорбитола 12,96 мин; для дигидрата цитрата натрия 11,26 мин; для хлоридов 9,16 мин.

Полученные хроматограммы приведены на рисунке 1.

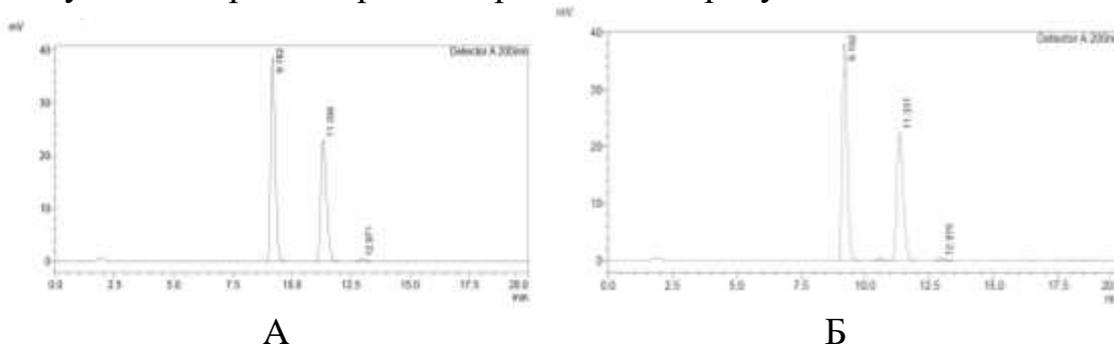


Рис 1. Хроматограммы рабочего стандартного образца, состоящего из сорбитола, дигидрата цитрата натрия и ионов хлорида(А), и раствора лекарственного средства «Орокс» (Б)

Изучены метрологические характеристики результатов количественного анализа полученных на основе разработанной методики ВЭЖХ.

Результаты исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1

Метрологические характеристики метода количественного определения сорбитола, дигидрата цитрата натрия и хлоридов в составе препарата

«Орокс»

Количество, мг/мл	Предельное содержание, мг/мл	$X_{\text{ср}}$	f	S^2	$\Delta\bar{x}$, %	$\varepsilon_{\text{ср}}$, %
Сорбитол						
0,1	0,08-0,12	0,096	4	0,0013	0,0016%	1,4%
Дигидрат цитрата натрия						
2,9	2,6-3,2	2,92	4	0,0044	0,005%	0,1%
Хлориды						
2,29	2,25-2,75	2,50	4	0,018	0,022%	0,9%

Результаты, приведённые в таблице 1, показывают, что среднее содержание сорбитола, дигидрата цитрата натрия и хлоридов в составе лекарственного средства «Орокс», определённое методом ВЭЖХ, составило 0,096 мг/мл, 2,92 мг/мл и 2,21 мг/мл соответственно. Выявлено, что средняя относительная погрешность методики составляет 1,4%, 0,1% и 0,9% соответственно. Полученные данные находятся в пределах допустимого диапазона.

Предложенные методики оценены с помощью программы оценки «зелёности», а именно, с помощью самого последнего аналитического показателя экологичности GREENess. С помощью метода ВЭЖХ определяли одновременно подлинность и количество сорбита, дигидрата натрия цитрата и хлоридов, чтобы установить уровень безопасности разработанной методики для окружающей среды (рисунок 2).



Рис. 2. Пиктограмма оценки «зелёности» метода ВЭЖХ с помощью программы AGREE

Уровень «зелёности» метода составил 0,67 (чем ближе показатель к 1, то есть выше 0,50, тем больше метод считается «зелёным») и рекомендован для применения в процессе

контроля качества.

На основе результатов количественного определения сорбитола, дигидрата натрия цитрата и хлоридов в составе лекарственного средства «Орокс» методом титриметрии (по НД) и методом ВЭЖХ (альтернативным) проведён однофакторный дисперсионный анализ. Для сравнения внутри методики и между ними рассчитан критерий Фишера (F) (для сорбитола – 1,18; для хлоридов–0,3; для дигидрата натрия цитрата–2,1), которые сравнивали со значениями таблицы F (0,05;1;8;5,31). По результатам сравнения рассчитанных значений $F_{\text{табл.}}$ с табличными значениями $F_{\text{расч.}} < F_{\text{табл.}}$ установлена возможность взаимного сопоставления обоих методов.

С использованием ААС и АЭС метода разработан способ

количественного определения ионов натрия (Na^+) и калия (K^+) в пероральном растворе «Орокс», 250 мл/500 мл, основанный на измерении эмиссионного сигнала на атомно-абсорбционном спектрометре марки ICE 3000 (в режиме эмиссии) при длинах волн Na^+ – 589 нм, K^+ – 768 нм.

Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты исследования и метрологические характеристики метода

Предельное содержание, мг/мл	X_{cp}	f	S^2	$\Delta\bar{x}$, %	ϵ_{cp} , %
Ион натрия (Na^+)					
1,75 – 2,13	0,1948	4	0,000001	0,002 %	1,08 %
Ион калия (K^+)					
0,66 – 0,90	0,6876	4	0,00005	0,009 %	1,3 %

Данные из таблицы 2 показывают, что содержание ионов натрия и калия в составе лекарственного средства «Орокс» составило 0,1948 мг/мл и 0,6876 мг/мл соответственно, средняя относительная погрешность методик составила $\pm 1,08\%$ для натрия и $\pm 1,3\%$ для калия.

С целью проведения обзора качества продукции и для оценки качества рабочих параметров методов анализа исследуемых объектов в соответствии с требованиями GMP, использована методика построения контрольных карт Шухарта. Графики для Na^+ и K^+ ионов построенные на основе верхних и нижних границ приведены на рисунке 3.

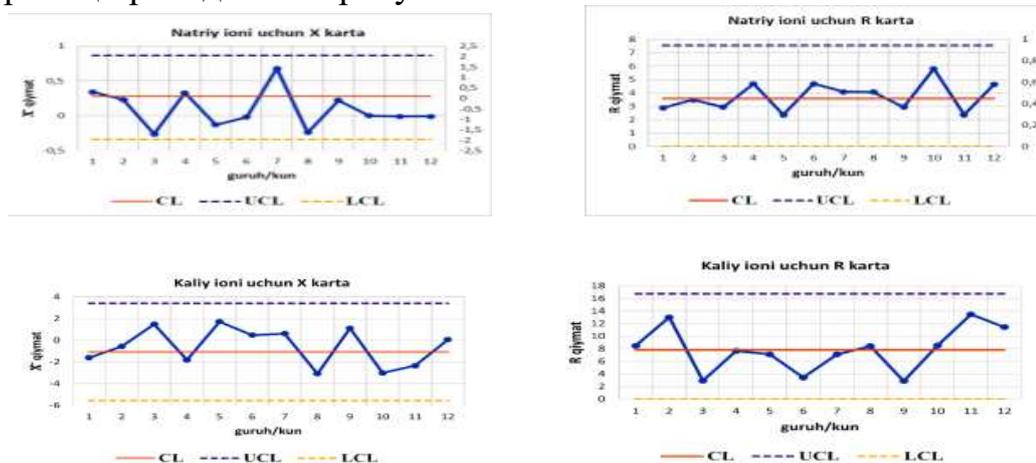


Рис. 3. Графики X и R-карт для ионов натрия и калия, содержащихся в лекарственном средстве «Орокс»

Данные графиков показывают, что значения активных веществ изучаемых объектов находятся в пределах контрольных границ, что соответствует всем показателям, демонстрирует стабильность метода количественного анализа и отсутствие влияния мешающих факторов на результаты анализа.

Валидация аналитических методов проведена в соответствии с ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. Разработанная методика ВЭЖХ для количественного определения сорбитола, дигидрата цитрата натрия и хлоридов в составе лекарственного средства

валидирован. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты валидации количественного определения дигидрата цитрата натрия, хлоридов и сорбитола в составе лекарственного средства «Орокс» с помощью метода ВЭЖХ

Показатели валидации	Критерии соответствия	Результаты		
		сорбитол	дигидрат цитрата натрия	хлорид
Специфичность	растворители и реактивы, используемые для подготовки образцов, а также состав плацебо не должны влиять на результаты	соответствует		
Линейность	коэффициент корреляции $\geq 0,99$	0,9998	0,9998	0,9999
Повторяемость	коэффициент вариации $\leq 2,0\%$ ($n \geq 6$, 1 серия)	1,4	0,1	0,6
Промежуточная прецизионность	коэффициент вариации $\leq 3,0\%$ ($n \geq 6$, 2 серия)	1,47	1,26	1,70
Точность	как фактор отклика: среднее значение 97,0 – 103,0 %. коэффициент вариации $\leq 2,0\%$. доверительный интервал должен включать значение 100%	101,9 %	98,7 %	98,1 %
		0,8	0,2	1,1
Надёжность	1. Коэффициент симметрии пика должен находиться в пределах 0,8–1,2.	1,25	1,30	1,24
	2. Число теоретических тарелок должно быть не менее 2000.	11118	10298	10817
	3. Относительное стандартное отклонение площади пика не должно превышать 2,0%.	0,71	0,17	0,30

Валидация аналитической методики ВЭЖХ подтвердила достоверность исследований и их результатов, что позволяет их использовать при входном, промежуточном и конечном контроле продукции.

Четвертая глава диссертации посвящена «**Разработке методов контроля качества и стандартизации лекарственного средства «Регидрейд Цинк»**».

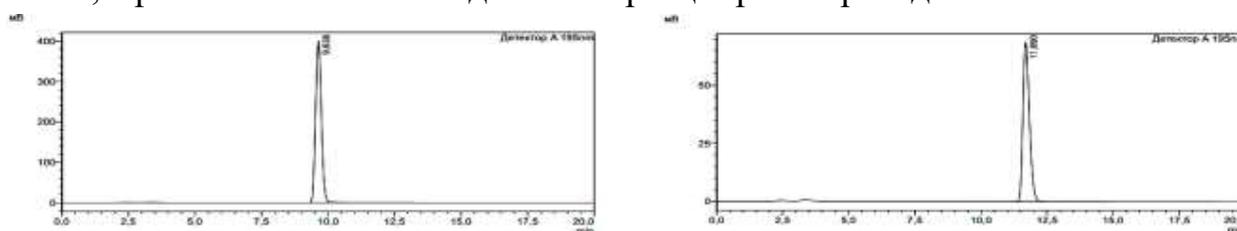
Состав лекарственного средства «Регидрейд Цинк», следующий: глюкоза–13,5 мг, натрия хлорид–2,6 мг, калия хлорид–1,5 мг, дигидрат цитрата натрия–2,9 мг, цинка сульфат моногидрат–0,055 мг, вода для инъекций–до 1 мл.

Количество дигидрата цитрата натрия, хлоридов и цинка сульфата в составе лекарственного средства «Регидрейд Цинк» определяли традиционными титриметрическими методами. Согласно полученным

результатам, содержание дигидрата цитрата натрия, хлоридов и цинка сульфата в составе лекарственного средства составило в среднем 2,8 мг/мл, 2,66 мг/мл и 0,0494 мг/мл соответственно. Средняя относительная погрешность количественного определения составила соответственно 0,56%, 1,2% и 2,8%.

Содержание глюкозы в составе лекарственного средства «Регидрейд Цинк» определяли поляриметрическим методом. Измеряли углы вращения параллельно исследуемых и контрольных растворов, а разница между ними считалась углом вращения глюкозы в составе лекарственного средства. На основании результатов исследований содержание глюкозы в составе лекарственного средства составило 13,6 мг/мл, а средняя относительная погрешность методики составила 0,63%.

С целью разработки новой унифицированной одноэтапной методики ВЭЖХ, приготовлены необходимые образцы растворов для количественного



определения глюкозы, дигидрата цитрата натрия и хлоридов в составе лекарственного средства «Регидрейд Цинк». Количественное определение глюкозы, дигидрата цитрата натрия и хлорид-ионов в составе лекарственного средства проводили с использованием метода ВЭЖХ на хроматографе «LC-20, Shimadzu» в следующих хроматографических условиях: хроматографическая колонка: ShimPack SCR-102(H), 8,0 мм x 300 мм, 7μм. Подвижная фаза: 0,1% раствор ортофосфорной кислоты или 0,1% раствор перхлорной кислоты. Скорость потока: 0,6 мл/мин. Температура колонки: 50°C. Объем введения: 10 мкл. УФ-детектор, 195 нм. Время удерживания: для глюкозы–12,7; для дигидрата цитрата натрия–11,7; для ионов хлорида–9,6 мин. Хроматографировали РСО и исследуемые растворы. Полученные хроматограммы представлены на рисунках 4,5.

Рис. 4. Хроматограммы стандартных образцов, содержащих ионов хлорида и дигидрат цитрата натрия

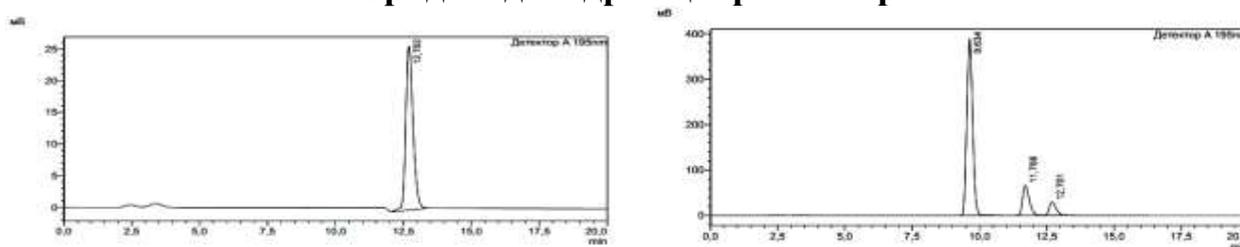


Рис. 5. Хроматограммы раствора стандартного образца глюкозы и исследуемого раствора «Регидрейд Цинк»

При вышеуказанных условиях время удерживания испытуемых лекарственных веществ составило: хлоридов–9,634 мин., дигидрата цитрата натрия–11,708 мин., глюкозы–12,701 мин. Это позволило достичь полного

разделения соответствующих пиков лекарственных веществ за короткое время хроматографического анализа.

На основе проведённых исследований метрологические характеристики методики изучены в соответствии с требованиями XI Государственной Фармакопеи (Таблица 4).

Таблица 4

Метрологические характеристики количественного определения глюкозы, дигидрата цитрата натрия и хлоридов в составе лекарственного средства «Регидрейд Цинк»

Количество, мг/мл	Предельное количество, мг/мл	X_{cp}	f	S^2	$\Delta\bar{x}$, %	ϵ_{cp} , %
Глюкоза						
13,5	12,5-14,5	13,69	4	0,06	0,08%	0,4%
Дигидрат цитрата натрия						
2,9	2,6-3,2	2,89	4	0,008	0,01%	0,3%
Хлориды						
2,68	2,27-3,08	2,69	4	0,004	0,005%	0,1%

Результаты представленные в таблице 4 показывают, что среднее содержание глюкозы, дигидрата цитрата натрия и хлоридов в составе лекарственного средства «Регидрейд Цинк» составило 13,69 мг/мл, 2,89 мг/мл и 2,69 мг/мл, соответственно. Установлено, что средняя относительная погрешность методики составляет 0,4%, 0,3% и 0,1%. Вычисленные значения находятся в пределах нормы.

Оценка степени «зелёности» разработанной методики ВЭЖХ изучена с помощью аналитического показателя экологичности AGREE.



Рис.6. Пиктограмма оценки «зелёности» разработанного метода ВЭЖХ с использованием программы AGREE

Доказана экологическая безопасность разработанной методики ВЭЖХ для одновременного анализа подлинности и количественного определения глюкозы, дигидрата цитрата натрия и хлоридов, степень «зелёности» методики составила 0,68, а также рекомендована для применения в процессе контроля качества.

Для определения ионов в составе «Регидрейд Цинк» использовался атомно-абсорбционный спектрофотометр модели AA500 (PG-instruments, Великобритания) в режиме эмиссии при следующих условиях: длина волны — Na^+ –589 нм, K^+ –768 нм. Атомизатор: пламя (воздух-ацетилен). Эмиссионный сигнал измеряли на соответствующей длине волны для определяемых элементов (Na^+ –589,0; K^+ –768 нм), и определяли их количественное содержание. Метрологические характеристики полученных результатов приведены в таблице 5.

Результаты анализа и метрологические характеристики методики

Количественный предел, мг/мл	X_{cp}	S^2	f	$\Delta\bar{x}$, %	ε_{cp} , %
Ион натрия (Na^+)					
1,448-1,959	1,7790	0,06	4	0,03%	0,1%
Ион калия (K^+)					
0,6679-0,9036	0,7865	0,004	4	0,02%	0,05%

Согласно данным, приведённым в таблице 5, содержание ионов натрия и калия в составе лекарственного средства «Регидрейд Цинк» составило 1,7790 мг/мл и 0,7865 мг/мл соответственно. Статистическая характеристика результатов анализа показала, что средние относительные погрешности составляют 0,1% и 0,05%. Результаты обзора качества продукции «Регидрейд Цинк» с использованием карт Шухарта, а также графики, построенные на основе значений верхних и нижних пределов для ионов Na^+ и K^+ , приведены на рисунке 7.

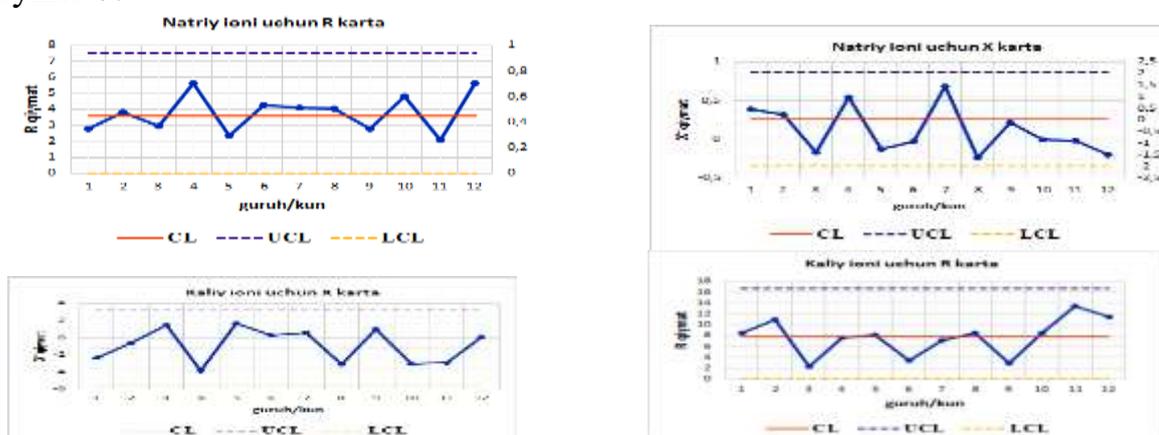


Рис. 7. Графики X и R-карт для ионов натрия и калия, содержащихся в лекарственном средстве «Регидрейд Цинк»

Данные, представленные на графиках, показывают, что соответствующие значения X и диапазоны изменений R находятся в пределах верхних и нижних границ, что свидетельствует о соответствии всех показателей, стабильности метода количественного определения и отсутствии влияния мешающих факторов на результаты исследования.

Результаты валидации разработанной методики ВЭЖХ для количественного анализа глюкозы, дигидрат натрия цитрата и ионы хлорида в составе препарата «Регидрейд Цинк» представлены в таблице 6.

Таблица 6

Результаты валидации количественного определения дигидрата натрия цитрата, хлоридов и глюкозы в составе лекарственного средства «Регидрейд Цинк» с использованием метода ВЭЖХ

Показатели валидации	Критерии соответствия	Результаты		
		глюкоза	дигидрат цитрата натрия	хлорид
Специфичность	растворители и реактивы,	соответ	соответс	соответ

	используемые для подготовки образцов, а также состав плацебо не должны влиять на результаты	ствует	твует	ствует
Линейность	коэффициент корреляции $\geq 0,99$	0,9992	0,9995	0,9992
Повторяемость	коэффициент вариации $\leq 2,0\%$ ($n \geq 6$, 1 серия)	0,4	0,3	0,1
Промежуточная прецизионность	коэффициент вариации $\leq 3,0\%$ ($n \geq 6$, 2 серия)	1,02	0,98	0,63
Точность	фактор отклика: среднее значение 97,0 – 103,0 %. коэффициент вариации $\leq 2,0\%$. доверительный интервал должен включать значение 100%	100,4%	98,7%	100,1%
		0,7	0,4	1,8
		включает значение 100 %		
Надёжность	1. Коэффициент симметрии пика должен находиться в пределах 0,8–1,2.	1,31	1,33	1,10
	2. Число теоретических тарелок должно быть не менее 2000.	11231	10180	8867
	3. Относительное стандартное отклонение площади пика не должно превышать 2,0%.	0,52	1,63	0,13

Результаты показателей валидации, представленные в таблице 6, находятся в требуемых нормативных пределах, и доказано, что разработанный унифицированный метод ВЭЖХ может быть использован при начальном, промежуточном и итоговом контроле продукции. Это позволит сэкономить время производственного процесса и увеличить объемы производства.

Пятая глава диссертации посвящена **«Определению осмоляемости и срока годности растворов, содержащих многокомпонентные электролиты»**.

Для некоторых видов лекарств важными показателями являются осмоляемость и осмоляемость. В ходе экспериментов также изучалась зависимость осмоляемости солевых растворов, содержащих электролиты, от концентрации ионов натрия. С этой целью на ООО «OKS MASSAGET» и СП ООО «Samarkand-England Eco Medical» использованы лекарственные средства, перечисленные в таблице 7.

Таблица 7

Теоретические и фактические значения осмоляемости солевых растворов, содержащих электролиты

Растворы	Концентрация ионов натрия, ммоль/л		Осмоляемость, мОсмоль/л	
	номинальная	опытная	фактическая	теоретическая
Орокс, для приёма внутрь	75	72	171	170
Ацесол	100	95	220	226
Дисоль-СИИМ	117	115	227	227
Рингер лактат	131	130	277	282
Стерофун-СИИМ	140	136	289	301

Рингер-СИИМ	147	143	290	303
Хлорид натрия, 0,9%	154	152	295	308

Как видно из таблицы 7, осмолярность увеличивается с увеличением молярной концентрации иона натрия в лекарственных средствах. Построены корреляционные диаграммы для определения особенностей осмолярности солевых растворов, содержащих электролиты, в зависимости от концентрации ионов натрия. Результаты представлены на рисунках 8-10.



Рис. 8. Линейная зависимость номинальной концентрации ионов натрия от теоретической осмолярности

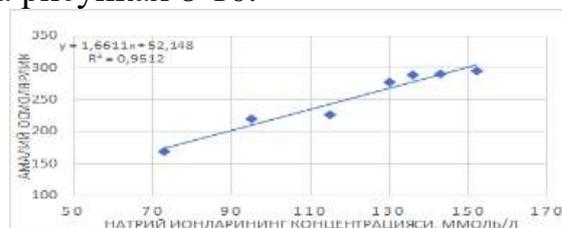


Рис. 9. Линейная зависимость фактической концентрации иона натрия от практической осмолярности

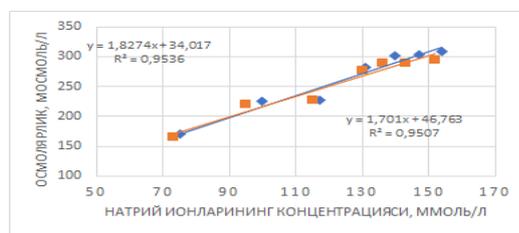


Рис. 10. График зависимости концентрации ионов натрия от осмолярности

На рисунках 8-10 выше показатель аппроксимации надежности R^2 показан в виде графика линейной зависимости. Согласно диаграмме на рисунке 9, по мере увеличения концентрации ионов натрия разница между теоретически и фактически рассчитанной осмолярностью уменьшалась. Путем сравнения разными методами определены показатели осмолярности лекарственного средства «Орокс»: теоретический–170,1; опытный (фактический)–169±1,5; расчет-график–170±0,9. Разница между расчетными и экспериментальными значениями осмолярности лекарственного средства «Орокс» составила 0,3%.

Изучение стабильности лекарственных средств «Орокс» и «Регидрейд Цинк» и определение их сроков годности проводилось согласно требованиям ICH Q1A(R2)-Stability Testing of New Drug Substances and Products. Согласно данной инструкции, стабильность исследуемых объектов проверена в двух условиях: при длительном хранении в естественных условиях ($25\pm 2^\circ\text{C}$ и $60\pm 5\%$ влажности) и методом «ускоренного старения» ($40\pm 2^\circ\text{C}$ и $75\pm 5\%$ влажности). Исследования проводились по проверке показателей, указанных в спецификации лекарственных средств 3х серий пероральных растворов «Регидрейд Цинк» (9020421, 9020422, 9020423) и «Орокс» (0010220, 0020220, 00230220), с интервалами, эквивалентными 2 года хранения в естественных условиях (в течении 6 месяцев) и через равные промежутки времени, равными 6 месяцам в естественных условиях при комнатной температуре $20-25^\circ\text{C}$. Решены практические вопросы, связанные с определением оптимального

срока хранения разработанных препаратов, и в результате определен срок не менее 2 лет при температуре не выше 25°C.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучена нормативно-правовая база в области обеспечения качества лекарственных средств, выявлен высокий спрос на пероральные регидратационные растворы лекарственных средств, а также научно обосновано современное состояние существующих методов физико-химического анализа при контроле качества многокомпонентных лекарственных средств и внедрение обеспечения качества данной группы лекарственных средств.

2. С помощью хроматографических, абсорбционных и титриметрических методов разработаны научно обоснованные и доказанные результатами лабораторных исследований методики стандартизации активных веществ в лекарственных средствах «Орокс» и «Регидрейд Цинк». Результаты анализа разработанных методик сравнивались с использованием однофакторного дисперсионного анализа и доказана возможность их использования в качестве оптимальных методов в оценке качества исследуемых объектов.

3. Разработана новая унифицированная методика ВЭЖХ, определены оптимальные условия для сорбитола, глюкозы, дигидрата цитрата натрия и ионам хлоридов в составе многокомпонентных лекарственных средств «Орокс» и «Регидрейд Цинк». С использованием метода Analytical GREENness определена степень «зелёности» разработанной методики (0,67 и 0,68) и выявлено его безопасность в отношении окружающей среды и человеческого организма.

4. С помощью атомно-абсорбционного метода спектроскопии (в режиме эмиссии) определены и валидированы оптимальные условия для оценки качества и количества ионов натрия и калия в составе лекарственных средств «Орокс» и «Регидрейд Цинк». Доказана стабильность разработанной методики с помощью контрольных карт Шухарта.

5. В соответствии с требованиями ICH Topic Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology проведена валидация по показателям точности, чувствительности, линейности, специфичности, воспроизводимости разработанных методик для оценки качества многокомпонентных лекарственных средств «Орокс» и «Регидрейд Цинк».

6. Определены фактические и теоретические показатели «осмолярности» в лекарственных средствах «Орокс» и «Регидрейд Цинк», а также их стабильность и срок годности с использованием методов «ускоренного старения» и естественного хранения, в результате которого установлен срок не менее 2 лет при температуре не выше 25°C. Со стороны ГУ «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан утверждена фармакопейная статья предприятия и получено разрешение на использование в медицинской практике многокомпонентного лекарственного препарата «Орокс».

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

KHOLTURAYEVA GULNOZA MIRKAMILOVNA

**STANDARDIZATION OF MULTICOMPONENT
MEDICINES USED FOR DIARRHEA**

15.00.02-pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

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

Tashkent-2025

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with registration number B2022.1.PhD/Far93

The dissertation has been prepared at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

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

Scientific supervisor: **Ganiyeva Khilola Gayratovna**
Doctor of Pharmaceutical Science, Docent

Official opponents: **Yuldashev Zakirdjan Abidovich**
Doctor of Pharmaceutical Science, Professor
Nuridullayeva Kamola Negmatilloevna
Doctor of Pharmaceutical Science, Docent

Leading organization: **A.S. Sadykov Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan**

Defense will take place on «10» 12 2025 at 15⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Phone.: ((+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№ 80). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st. 45. Tel.: ((+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on «05» 11 2025.
(Protocol at the register № 80 dated «05» 11 2025).



K.S. Rizaev

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

Yo.S. Karieva

Scientific secretary of the Scientific council on awarding academic degrees, D.Pharm.Sc., Professor

F.F. Urmanova

Chairman of the scientific seminar under Scientific council on conferment of scientific Degrees, D.Pharm.Sc., Professor

INTRODUCTION

(abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD))

The aim of the study is to develop, standardize and validate new analytical methods for quality control of multicomponent oral rehydration drugs used for diarrhea, as well as to improve existing methods.

The object of the study includes the substances sodium chloride, potassium chloride, glucose, sorbitol, zinc sulfate, sodium citrate, as well as the drugs "Oroks" and "Rehydraid Zinc", which are oral rehydration solutions.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, a single-stage unified HPLC method with a UV detector was developed for the identification and quantitative determination of glucose, sorbitol, sodium citrate dihydrate, and chlorides in the compositions of the drugs "Oroks" and "Rehydraid Zinc," and the degree of "greenness" of the method was assessed using the Analytical GREENness approach;

for the first time, a comparative analysis of existing analytical quality control methods and the HPLC method for the drugs "Oroks" and "Rehydraid Zinc" was conducted;

the quality of the processes for the quantitative determination of sodium and potassium ions in the compositions of the drugs "Oroks" and "Rehydraid Zinc" was evaluated using flame atomic absorption spectroscopy (AAS) and atomic emission spectroscopy (AES) with Shewhart control charts;

analytical methods for quality control of active substances in the compositions of the drugs "Oroks" and "Rehydraid Zinc" were validated based on indicators such as specificity, linearity, compliance, accuracy, reproducibility, and reliability;

the osmolarity of multicomponent rehydration solutions containing electrolytes was determined using a graphical method, taking into account their physical and chemical properties. The expiration dates were determined using methods of natural storage and "accelerated aging."

Implementation of research results. Based on the scientific results of standardization of multicomponent drugs used for diarrhea:

the State Institution "The Center for Pharmaceutical Products Safety" under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan approved the pharmacopoeial monograph of the enterprise for the "Oroks" solution for oral administration in volumes of 250/500 ml (PME 42 Uz-29399767-4169-2020), which was registered and approved for medical use (certificate DV/M 03459/09/20). This allowed "OKS MASSAGET" LLC to establish the production of a new local drug for restoring the water-electrolyte balance in the body;

a patent for a utility model was obtained for a method for the quantitative determination of active substances in the composition of the rehydration solutions "Oroks" and "Rehydraid Zinc" which are multicomponent drugs with a rehydration effect (No. FAP 2551, 02.08.2024);

based on the results of preclinical trials, the specific pharmacological activity and safety of the "Oroks" solution for oral administration in volumes of 250/500

ml were confirmed (letter from the Ministry of Health dated October 15, 2018, No. 8n-3/280). As a result, the production of a safe drug with a rehydration effect was established.

Structure and volume of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, a literature review, five chapters, conclusions, a list of used literature and appendices. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Холтураева Г.М., Ганиева Х.Г., Убайдуллаев Қ.А. Изучение стабильности и установление срока годности препарата «Орокс», применяемого в регидратационной терапии //Фармацевтический журнал. - 2020. - № 3. – С.31-36. (15.00.00., № 2).

2. Kholturayeva G.M., Ubaydullaev K.A., Ganieva H.G. Validation of emission and atomic-absorbtion flame spectroscopy method for determination of potassium – ion in the preparation «Oroks» (Solution for internal use 250 ml) //ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal. -2021.- Vol. 11(1). -P. 1719-1726. (ISSN: 2249-7137; SJIF-7,492).

3. Kholturayeva G.M., Ganieva Kh.G., Ubaydullaev K.A., Tadjibayev A.B. Preclinical trials of «Oroks» (oral solution, 250ml/500ml) //Eurasian Journal of Academic Research. -2022.-Vol.2(13). -P.602-604 (ISSN:2181-2020; SJIF-5,685).

4. Холтураева Г.М., Ганиева Х.Г., Убайдуллаев Қ.А. «Орокс» (250/500 мл ичиш учун эритма) таркибидаги натрий ва калий ионларини аниқлашда атом-эмиссион ва атом-абсорбцион алангали спектрометрик усулини қўллаш ва валидациялаш //Фармацевтика журнали. -2024. -№1. -63-73 б. (15.00.00., № 2).

5. Kholturayeva G.M., Ganieva Kh.G., Ubaydullaev K.A. Validation of the method for determining the amount of Na⁺ and K⁺ ions in the combined drug «Regidreyd Zinc» and evaluation of the stability of the method //Western European Journal of Medicine and Medical Sciences. -2024.-Vol. 2 (10). -P. 88-98 (ISSN: 2942-1918; ResearchBib=9,995).

6. Холтураева Г.М., Ганиева Х.Г., Убайдуллаев Қ.А. «Орокс» дори воситаси таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридлар микдорини аниқлашда ишлаб чиқилган ЮССХ усулини валидациялаш //Journal of new century innovations. -2024.-Volume-67, Issue-5. -P.57-73 (ISSN: 2181-368X; ResearchBib=5,281).

7. Холтураева Г.М., Ганиева Х.Г., Убайдуллаев Қ.А. Разработка метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в анализе многокомпонентного лекарственного препаратат «Регидрейд Цинк» // Journal of new century innovations. -2024.-Volume-67, Issue-5. -P.74-82 (ISSN: 2181-368X; ResearchBib=5,281).

II часть (II бўлим; II part)

8. Холтураева Г.М., Убайдуллаев Қ.А. Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтган кўп компонентли тузли эритмалар ассортиментини ўрганиш //«Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар»

мавзусидаги ҳалқаро илмий-амалий анжуман материаллари. -Тошкент, - 2020.-156-157 б.

9. Холтураева Г.М., Ганиева Х.Г., Убайдуллаев К.А. Изучение стабильности лекарственного препарата «Орокс», применяемого в регидратационной терапии //Материалы международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». –Ташкент, 2020. -С.231-232.

10. Холтураева Г.М., Убайдуллаев Қ.А. Одам организмини сувсизланишида қўлланиладиган янги «Орокс» эритмасини фармацевтик таҳлили //«Абу Али Ибн Сино (Авиценна): инсон саломатлиги ва экология» халқаро илмий-амалий анжуман материаллари. -Урганч, - 2020.-358-б.

11. Холтураева Г.М., Ганиева Х.Г., Убайдуллаев К.А. Результаты исследования острой токсичности препарата «ОРОКС» //Материалы V международной научно-практической конференции «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів». - Харьков. - 2021.– С.829-831.

12. Холтураева Г.М., Убайдуллаев К.А. Применение инфракрасного спектрометрического метода в контроле качества сорбитола в препарате «Орокс» //Материалы IV международной научно-практической конференции «Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике». - Ташкент. - 2021. – С.179-180.

13. Холтураева Г.М., Убайдуллаев Қ.А. «Орокс» дори воситаси таҳлилида юқори самарали суюқлик хроматография усулининг қўлланилиши //«Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» мавзусидаги ҳалқаро илмий-амалий анжуман материаллари. –Тошкент. - 2021.- 183-185 б.

14. Kholturayeva G.M., Ganieva Kh.G., Ubaydullaev K.A., Nabiev A.N. Study of specific activity of the preparation «Oroks» (oral solution 250ml/500ml) //Materials of scientific conference of young scientists, dedicated to the memory of academician Sabir Yunusovich Yunusov «Actual problems of the chemistry of natural compounds». -Tashkent, -2022.-P.337-339.

15. Холтураева Г.М., Убайдуллаев Қ.А., Ганиева Х.Г. «Орокс» дори воситаси таҳлилида юқори самарали суюқлик хроматография усулининг қўлланилиши //«Замонавий фармацевтика соҳасини ривожланишининг долзарб масалалари ва тенденциялари» мавзусидаги ҳалқаро иштирокдаги I - республика илмий-амалий анжуман материаллари. -Тошкент, -2023. -63-54 б.

16. Kolturayeva G.M., Ganiyeva X.G., Ubaydullayev K.A. Development of methods for the quantitative analysis of sorbitol contained in the preparation «Oroks» (solution for oral administration, 250 ml) //International internet-conference «Modern chemistry of medicines». –Ukrain. -2023. -P.101-102.

17. Kolturayeva G.M., Ganiyeva H.G., Ubaydullayev K.A. Shuxard nazorat kartalari yordamida standart tarkibli regidratatsion eritmalarni sifatini baholash //«Abu Ali Ibn Sino va zamonaviy farmatsevtikada innovatsiyalar» mavzusidagi VII xalqaro ilmiy-texnikaviy anjuman materiallari. -2024. –Toshkent. -154 b.

18. Kholturayeva G.M., Ganieva H.G., Ubaydullaev K.A. AGREE-Analytical Greenness for assessing the greenness of a developed HPLC method used for simultaneous analysis of combined rehydration medications //Collection of materials from the International scientific and practical conference «Life sciences for the sustainable future-2024». -2024.-P. 542-543.

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

Бичими 84x60¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 нусха. Буюртма № 1/89.

Гувоҳнома № 103719
«Tipograff» MChJ босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.

