

**ФАРМАЦЕВТИКА ТАЪЛИМ ВА ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc. 04/30.11.2024. FAR.188.01 РАҶАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ФАРМАЦЕВТИКА ТАЪЛИМ ВА ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ

САРВАРОВА ДИЛФУЗА МУСУРМАНОВНА

**«ЦЕРАКСИДОЛ» ВА «МЕДИОФЛАВИН» АНТИОКСИДАНТ ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИ СТАНДАРТЛАШ ВА СИФАТИНИ БАҲОЛАШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

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

Тошкент-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление авторефераата диссертации доктора философии (PhD)

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

Сарварова Дилфуз Мусурмановна

«Цераксидол» ва «Медиофлавин» антиоксидант дори воситаларини стандартлаш ва сифатини баҳолаш.....3

Сарварова Дилфуз Мусурмановна

Стандартизация и контроль качества антиоксидантных лекарственных средств «Цераксидол» и «Медиофлавин».....21

Sarvarova Dilfuza Musurmanovna

Standardization and quality control of antioxidant medicines «Ceraxidol» and «Medioflavin».....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....42

**ФАРМАЦЕВТИКА ТАЪЛИМ ВА ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc. 04/30.11.2024. FAR.188.01 РАҶАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ФАРМАЦЕВТИКА ТАЪЛИМ ВА ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ

САРВАРОВА ДИЛФУЗА МУСУРМАНОВНА

**«ЦЕРАКСИДОЛ» ВА «МЕДИОФЛАВИН» АНТИОКСИДАНТ ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИ СТАНДАРТЛАШ ВА СИФАТИНИ БАҲОЛАШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

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

Тошкент-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертация мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.2.PhD/Far134 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация фармацевтика таълим ва тадқиқот институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб саҳифаси (www.ftti.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталига (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Юнусходжаева Нодира Абдулхамитовна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонент

Абдуллабекова Вилоятхон Нуриллабековна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Хусайнова Райхона Ашрафовна
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

ЎзР ССВ хузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» давлат муассасаси

Диссертация ҳимояси Фармацевтика таълим ва тадқиқот институти хузуридаги DSc.04/30.ll.2024.Far. 188.01рақами Илмий кенгашнинг 2025 йил «_____» соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади.(Манзил: 100114, Тошкент ш., Юнусобод тумани, 19- мавзе, 46,48- уй. Тел: (+99871) 202-05-50, e-mail: iper@ftti.uz).

Диссертация билан Фармацевтика таълим ва тадқиқот институти Ахборот ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100114, Тошкент ш., Фармацевтика таълим ва тадқиқот институти, Юнусобод тумани, 19- мавзе, 46,48- уй. Тел: (+99871) 202-05-50).

Диссертация автореферати 2025 йил«_____» куни тарқатилди.
(2025йил «_____» даги ____ рақами реестр баённомаси).

А.Н. Юнусходжаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, фарм.ф.д., профессор

Ш.Ф. Исқандарова

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

А.Ф. Дусматов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ахоли яшаш тарзининг турлича стресс ҳолатлари кўпайиб борганлиги сабабли, ҳозирги вактда неврологик касалликлар орасида етакчи ўринлардан бирини сурункали цереброваскуляр касалликлар эгаллайди, уларнинг асосий клиник шакли дисциркуляцион энцефалопатия ҳисобланади. У ўз навбатида этимологик жиҳатдан атеросклеротик, гипертензив, аралаш ва веноз турларига ажратилади. Амалда, мия атеросклерози, артериал гипертензия ва уларнинг комбинацияси асосан турли ёш инсонларда учрайди. Шу муносабат билан маҳаллий ишлаб чиқарувчи корхоналаримизда антиоксидант таъсирга эга бўлган, дори воситаларни ишлаб чиқиш, стандартлаш ва сифатини назорат қилиш таҳлил усулларини такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳондаги касалликларданмия қон томир касалликлари таснифига кўра, дисциркуляцион энцефалопатия яъни бу бош мияда қон таъминотининг прогрессив етишмовчилиги, бош мия ўзгаришлари ва неврологик касалликлар бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шунинг учун фармацевтика корхоналарида халқаро стандартларга жавоб берадиган антиоксидант таъсирли сифатли, безарар ва самарадор дори воситаларни ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига жорий қилиш талаб этилмоқда. Шу ўринда ишлаб чиқариладиган ҳар бир дори воситасини идентификация ва миқдорини аниқлай оладиган таҳлил услубларини ишлаб чиқиш ва валидациялашга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда фармацевтика соҳасида кўплаб ислоҳотлар амалга оширилмоқда, шу жумладан антиоксидант препаратларни ишлаб чиқариш бўйича, маҳаллий фармацевтика ишлаб чиқариш корхоналарида, юқори сифатли ва безарар дори воситалар ассортиментини кенгайтириш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг иккинчи иловаси 85-бандида «Фармацевтика саноати маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини З баробар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80 % етказиши...»¹ каби долзарб вазифалар белгиланган. Бу борада, маҳаллий хомашё асосида импорт ўрнини босувчи, антиоксидант юқори самарадорлик таъсирига эга, дори воситаларни олиш, уларни сифатини таъминлаш учун таҳлилнинг ишончли ва замонавий усулларини ишлаб чиқиш, тиббиёт амалиётида қўллаш мақсадида меъёрий хужжатларни тасдиқлатиш бўйича илмий тадқиқотларни олиб бориш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2024 йил 23 январдаги ПФ-20-сон «Фармацевтика соҳасини тартибга солиш бўйичақўшимча чоратадбирлар тўғрисида» ги фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон «2022-2026 йилларда

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

республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги, 2019 йил 30 декабрдаги ПҚ-4554-сон «2020-2024 йилларда Ўзбекистон Республикасининг фармацевтика тармоғини ривожлантириш Концепциясини тасдиқлаш тўғрисида» ги, 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сонли «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илмфани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарорлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-хуқуқий хужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қиласди.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Республикаизда инъекцион дори воситаларини ишлаб чиқариш, сифат назоратини амалга ошириш, таркибидаги асосий таъсир этувчи моддаларини аниқлаш ва фармакологик фаоллигини ўрганиш бўйича А.Н. Юнусходжаев, Х.Г. Ганиева, Қ.А. Убайдуллаев, А.Д. Тошпўлатова каби ўзбек олимларининг илмий тадқиқотлари муҳим аҳамиятга эга.

Антиоксидант таъсирга эга дори воситалари, уларни таркибидаги асосий таъсир этувчи моддаларни ўрганиш, стандартлаш, фармакологик фаоллигини аниқлаш бўйича дунё миқёсида бир қатор олимлар, жумладан A.Alfadda, M.Sallam, B.J.Snow, F.L.Rolfe, M.M.Lockhart, C.A. Шетекаури, Е.Д. Жучкова, О.Ю. Щепочкина, О.А. Горошко, В.Г. Кукес, С.Ю. Клепикова, Э.Ю. Соловьевна, М.Б. Гокжаев, С.А. Трофимова, Т.А. Воронина, А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский, С.А. Румянцева, А.А. Кравчук, Е.В. Силина, О.А. Балунов, Н.В. Леонова кабиларнинг илмий изланишлари аҳамиятлидир.

Мазкур диссертация иши антиоксидант таъсирли “Цераксидол” ва “Медиофлавин” инъекцион дори воситаларини стандартлаш ва сифатини назорат қилиш бўйича биринчи илмий тадқиқот ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Фармацевтика таълим ва тадқиқот институтининг «Маҳаллий доривор ўсимликлар ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.
Тадқиқотнинг мақсади. «Цераксидол» ва «Медиофлавин» дори воситаларини стандартлаш ва сифатини баҳолашни замонавий физик-кимёвий тахлил усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

антиоксидант таъсирга эга маҳаллий «Цераксидол» ва «Медиофлавин» инъекциондори воситаларини ишлаб чиқишининг долзарблигини илмий ва амалий жиҳатдан асослаб бериш;

«Цераксидол» ва «Медиофлавин» инъекцион дори воситаларини стандартлаш ва сифатини баҳолаш учун замонавий инструментал таҳлил услубларини ишлаб чиқиши ва валидациялаш;

«Цераксидол» инъекцион дори воситаси таркибидаги этилметилгидроксипиридин сукцинатни аниқлаш учун СФ ва ЮССХ таҳлил усулларини такомиллаштириш;

«Медиофлавин» инъекцион дори воситаси таркибидаги асосий таъсир этувчи моддаларни аниқлаш учун ЮССХ таҳлил услубини ишлаб чиқиши ва валидациялаш;

«Цераксидол» ва «Медиофлавин» инъекцион дори воситалари таркибидаги ёт аралашмаларни аниқлаш услубларини ишлаб чиқиши;

«Цераксидол» ва «Медиофлавин» дори воситаларини корхона фармакопея мақоласини ишлаб чиқиши ва уни тиббиётда қўллашга руҳсат олиш учун ЎзР ССВ хузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» давлат муассасасига тақдим этиш.

Тадқиқотнинг обьекти сифатида маҳаллий ишлаб чиқарилиши режалаштирилган асосий таъсир этувчи моддаси этилметилгидроксипиридин сукцинат субстанциясидан таркиб топган «Цераксидол» ҳамда янтар кислота, рибофлавин, N-метилглюкамин, рибоксин ва никотинамиддан иборат «Медиофлавин» инъекция учун эритмалариолинган.

Тадқиқотнинг предмети инъекция учун эритмаларни чинлиги ҳамда сифат кўрсаткичларини аниқлаш, уларни стандартлаш, тегишли меъёрий ҳужжатларни тайёрлаб, тиббиёт амалиётига татбиқ этишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни олиб боришда замонавий физик-кимёвий таҳлил усуллари, жумладан, спектрофотометрия (СФ), юпқа қатлам хроматография (ЮҚХ), юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ), газ суюқлик хроматографияси (ГСХ), фармакологик ва микробиологик усуллар ҳамда замонавий компьютер дастурларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қўйидагилардан иборат:

илк бор маҳаллийлаштирилган «Цераксидол» ва «Медиофлавин» инъекция учун эритмаларини ишлаб чиқишининг долзарблиги илмий ва амалий жиҳатдан ўрганилган холда, ушбу дори воситаларни стандартлаш ва сифатини назорат қилиш усуллари ишлаб чиқилган;

биринчи марта «Цераксидол» ва «Медиофлавин» инъекция учун эритмалари таркибидаги учраши мумкин бўлганёт аралашмаларни аниқлашнинг юпқа қатлам хроматографияси, замонавий физик - кимёвий таҳлил усулларидан газ-суюқлик ва юқори самарали суюқлик хроматография услублари ишлаб чиқилган;

«Цераксидол» ва «Медиофлавин» инъекция учун эритмалари миқдорини аниқлашни физик - кимёвий таҳлилларидан СФ ва ЮССХ услублари ишлаб чиқилган;

ишлаб чиқилган таҳлил услублари ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» талаблари асосида валидацион кўрсаткичлар (усулнинг хусусийлиги, тақорорланувчанлиги, аниқлилиги, чизиқлилиги, қўлланилиш соҳаси ва барқарорлиги) бўйича аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қўйидагилардан иборат:

«Цераксидол» ва «Медиофлавин»дori воситаларининг турғунлиги ва яроқлилик муддати аниқланган.

«Цераксидол»дori моддаси учун ишлаб чиқилган таҳлил услублари ушбу дори воситасининг корхона фармакопея мақоласига киритилган ва тасдиқланган;

ишлаб чиқилган миқдорий таҳлил усувлари «Цераксидол» ва «Медиофлавин» дori воситаларининг миқдорий таҳлил усулини валидация жараёнида қўлланилган ва самарадорлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилик даражаси замонавий математик статистик таҳлил усувлар, физик-кимёвий (ЮССХ, масс-спектрометрия, спектрофотометрия), фармакологик текширувлар асосида тасдиқланган. Ишлаб чиқилган таҳлил усувлари ишлаб чиқариш корхоналарида синовдан муваффақиятли ўтганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, фармакологик фаоллиги ўрганилганда «Цераксидол» ва «Медиофлавин» инъекция учун эритмалари терапевтик самарадорлиги бўйича хорижий аналоглардан кам бўлмаганлиги, ҳамда тайёр дори воситаси сифатини баҳолаш усувларини унификациясини таъминловчи замонавий талаблар асосида стандартлаш усувлари ишлаб чиқилганилиги ва валидацияланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти “Цераксидол” инъекция учун эритмасига «MEDIOFARM» МЧЖ билан ҳамкорликда корхона фармакопея мақоласи лойиҳаси ишлаб чиқилиб, тиббиёт амалиётига татбиқ этиш учун ЎзР ССВ хузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» давлат муассасасига топширилганлиги билан изоҳланади ва ушбу меъёрий ҳужжатнинг тасдиқланиши тиббиёт амалиётида қўлланиладиган дори воситалар ассортиментини кенгайтиришга хизмат қиласи.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Антиоксидант таъсирга эга тиббиёт амалиётида қўлланиладиган инъекция учун эритмаларни сифатини назорат килиш ва стандартлаш усувларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Медиофлавин» препаратининг клиник олди синовлари ўтказилиб, ЎзР ССВ «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» давлат муассасасига рўйхатдан ўтказиш учун тақдим этилган («Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» нинг 2025 йил 8 майдаги 41/11-8336-сон хати). Ушбу корхона фармакопея мақоласининг тасдиқланиши антиоксидант дори воситаларини ишлаб чиқариш имконини беради;

«Цераксидол» дори воситаси корхона фармакопея мақоласи тасдиқланган (КФМ 42 Уз15098648-4935-2022). Натижада «MEDIOFARM» МЧЖда антиоксидант таъсирга эга дори воситасини ишлаб чиқариш имконини берган.

«Цераксидол» дори воситаси ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан рўйхатдан ўтказилган (DV/M 04079/04/22). Мазкур препаратнинг рўйхатдан ўтказилиши уни маҳаллий фармацевтика корхоналари томонидан ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 10 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганини. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш, жумладан, Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги ОАҚ нинг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та илмий мақола (4 та республика ва 3 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, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши юзасидан маълумотлар келтирилган.

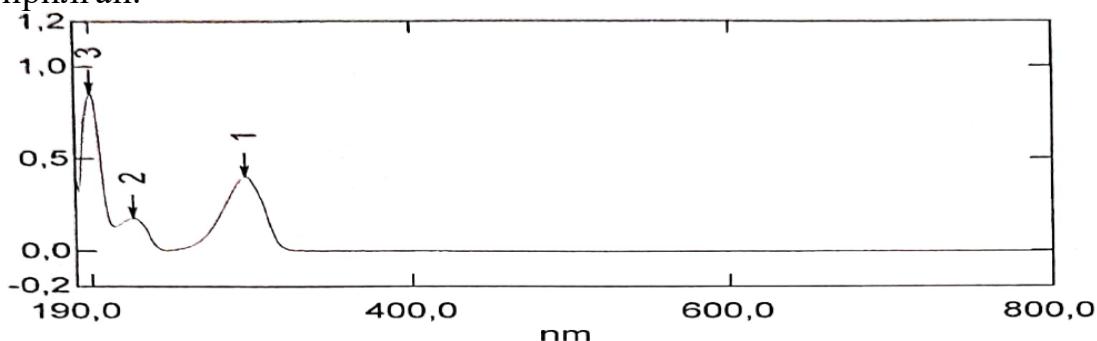
Диссертациянинг «Дори воситаларни ишлаб чиқаришдаги замонавий ёндашувлар» деб номланган биринчи бобида адабиётларда келтирилган маълумотлар таҳлили берилган бўлиб, бунга кўра дори воситаларини ишлаб чиқаришнинг хозирги замондаги ҳолати ва фармацевтика соҳасини ривожлантириш истиқболлари тавсифи, валидация унинг турлари ва аҳамияти, халқаро фармакопеяларда парентерал дори воситаларга қўйилган талаблар, синтетик антиоксидант инъекцион препаратлар ҳақида умумий маълумот, антиоксидант дори воситаларини Ўзбекистон Республикаси Реестри бўйича контент таҳлилиёритиб берилган. «Цераксидол» ва «Медиофлавин» инъекцион дори воситаларини замонавий тиббиётда қўлланилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Иккинчи боб «Тадқиқот обьектлари ва таҳлил усуслари» деб номланган бўлиб, унда тадқиқот учун танлаб олинган дори воситалари, уларнинг таркиби, хусусиятлари бўйича маълумотлар келтирилган. Бундан ташқари замонавий таҳлил усуслари, ёт моддаларни аниқлашда

кўлланиладиган таҳлил усуллари ва фойдаланилган реактивлар ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг ««Цераксидол» ва «Медиофлавин» дори воситаларини сифат таҳлил усулларини ишлаб чиқши» деб номланган учинчи бобида «Цераксидол» ва «Медиофлавин» препаратлари таркибидаги фаол таъсир этувчи дори моддаларининг замонавий таҳлил усуллари ишлаб чиқилган, идентификациялаш учун спектрофотометрия ва ЮССХ усуллари бўйича олиб борилган тадқиқотлар кўлами баён этилган. Ишлаб чиқилган таҳлил услублари ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» халқаро раҳбарий хужжати талаблари асосида валидацияланган.

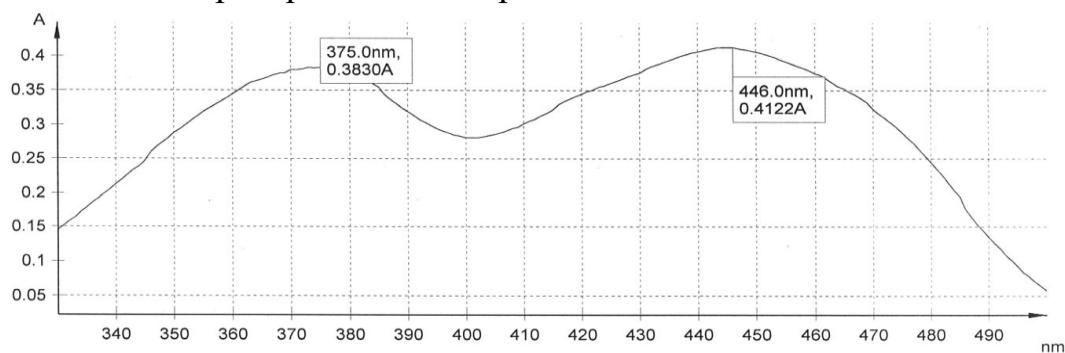
«Цераксидол» инъекцион эритмасини идентификация қилиш учун УБ-спектрофотометрия усули ишлаб чиқилди. Олинган натижалар 1-расмда келтирилган.



1-расм. «Цераксидол» инъекция учун эритмасини УБ-спектри

1-расмда келтирилган УБ-спектр натижаларига кўра, цераксидол стандарт намуна 296 нм да ва унга мос равишда текширилувчи намунада 297 нм максимум нур ютиш кўрсткичига эга чўққи хосил бўлди. Ишлаб чиқилган спектрофотометрия усули ва олинган натижалар «Цераксидол» инъекцион эритмаси КФМ нинг «Чинлигини аниқлаш» кўрсаткичига киритилди.

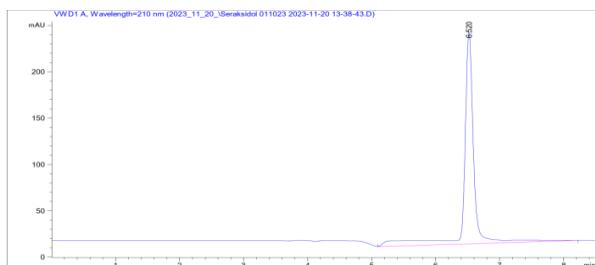
«Медиофлавин» инъекцион эритмаси таркибидаги рибофлавин идентификация қилиш учун УБ-спектрофотометрия усули ишлаб чиқилди. Олинган натижалар 2-расмда келтирилган.



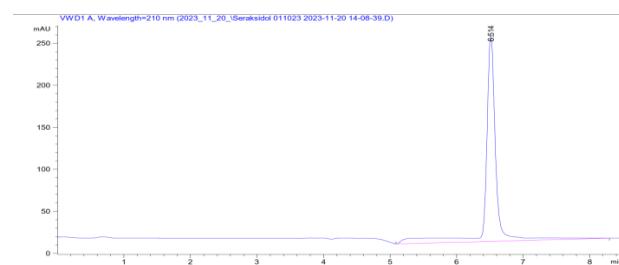
2-расм. «Медиофлавин» инъекция учун эритмасини УБ-спектри

2-расмда келтирилган маълумотга кўра медиофлавин инъекцион эритмасини УБ- спектрида иккита максимум нур ютиш кўрсаткичини аниқлангани маълум бўлди, бу эса стандарт намуна эритмаси нур ютиш максимум кўрсаткичига мос келиши аниқланди.

ЮССХ услубида таҳлили. «Цераксидол» инъекцион эритмасини идентификация қилиш учун ЮССХ усули ишлаб чиқилди. ЮССХ усулида дори моддаларни идентификациялаш, ёт моддаларни ва миқдорини аниқлаш имконини беради. Дори моддасини идентификация қилиш бўйича хроматограммалар 3 ва 4- расмларда келтирилган.



3-расм. Этилметилгидроксиридин сукцинат ИСН эритмаси хроматограммаси



4-расм. «Цераксидол» инъекцион эритмаси таркибидағи этилметилгидроксиридин сукцинатни хроматограммаси

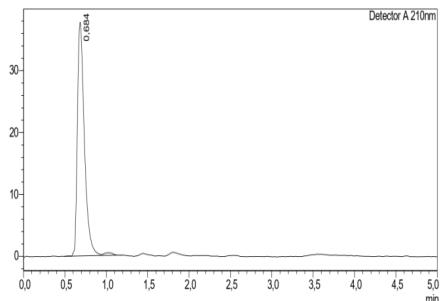
Ушбу 3-расмдаги хроматограммадан маълум бўлдики этилметилгидроксиридин сукцинат ИСН нинг ушланиш вақти 6,520 мин. ни ташкил қилиб, 4-расмдаги цераксидол инъекцион эритмасидаги этилметилгидроксиридин сукцинатни ушланиш вақти 6,514 мин. билан мос келди. Ишлаб чиқилган ЮССХ усули ва олинган натижалар «Цераксидол» инъекцион эритмаси КФМ нинг «Чинлигини аниқлаш» кўрсаткичига киритилади.

«Медиофлавин» инъекцион эритмасини идентификация қилиш учун ЮССХ усули ишлаб чиқилди. «Медиофлавин» инъекцион эритмаси таркибидағи янтар кислота, рибоксин, никотинамид, N-метилглюкамин миқдорини аниқлаш учун ЮССХ усули ишлаб чиқилди. Ушбу усул ЎзРДФ (2.2.29.) бўлимида келтирилган мақола асосида ЮССХ усули ишлаб чиқилди.

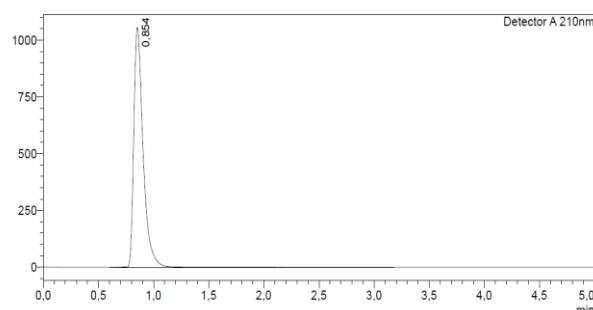
20 мкл текширилувчи эритма ва стандарт эритма навбатма-навбат рефрактометрик детектори бўлган суюқлик хроматографида хроматография қилинади ва қуйидаги шароитларда ҳар бир эритма учун камида 5 та хроматограмма олинади:

- колонка: Phenomenex LunaPhenyl-Hexyl ҳажми 250 x 4.6 мм, заррачалар ҳажми 5 мкм бўлган сорбент билан тўлдирилган;
- қўзгалувчи фаза: А эритма - Б эритма, 97,5 : 2,5%;
- қўзгалувчи фаза тезлиги -0,7 мл/мин;
- детекторлаш 210 нм тўлқин узунлигига;
- юборилувчи намуна ҳажми-20 мкл;
- калонка ҳарорати-25°C;
- хроматография вақти-30 мин.

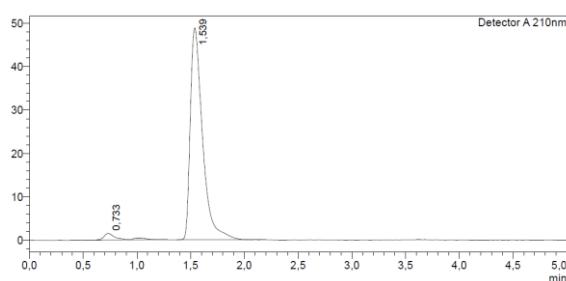
Олинган хроматограммалар 5,6, 7,8 ва 9- расмларда келтирилган.



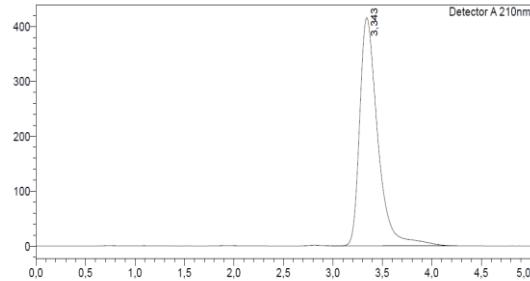
5-расм. N-метилглюкамин ИСН хроматограммаси



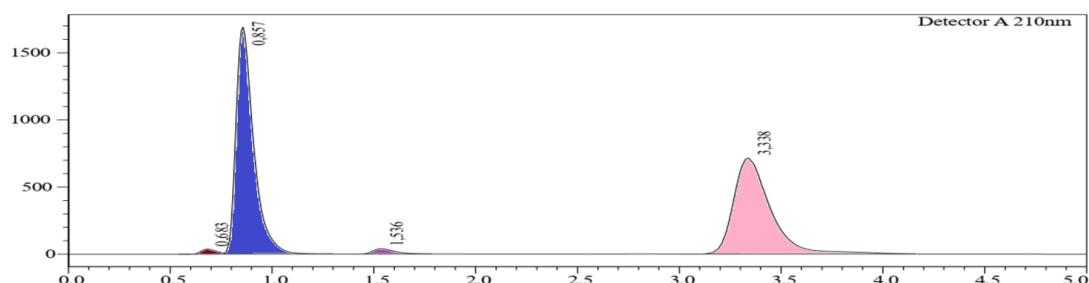
6-расм. Никотинамид ИСН хроматограммаси



7-расм. Янтар кислота ИСН хроматограммаси



8-расм. Рибоксин ИСН хроматограммаси



9-расм. «Медиофлавин»инъекцион эритмаси таркибидаги N-метилглюкамин, никотинамид, янтар кислота ва рибоксин хроматограммаси

5,6,7,8-расмларда келтирилган ИСН ларнинг хроматограммаларидағи N-метилглюкамин 0,684 мин., никотинамид 0,854 мин., янтар кислота 1,539 мин. ва рибоксин 3,343 мин. ушланиш вақтлари, 9-расмда келтирилган «Медиофлавин» инъекцион эритмаси таркибидаги N-метилглюкамин, никотинамид, янтар кислота ва рибоксин ушланиш вақтлари билан бир-бирига мос келиши анықланды.

Ишлаб чиқылған ЮССХ усули ва олинған натижалар «Медиофлавин» инъекцион эритмаси КФМ нинг «Чинлигини аниқлаш» күрсаткичига киритилади.

«Цераксидол» ва «Медиофлавин» дори воситалари таркибидаги ёт аралашмаларни аниқлаши. Бұгунғы кунда фармацевтика соҳасыда жуда күплаб янги ва генерик препаратлар ишлаб чиқарылмоқда, уларнинг таркибидаги

моддаларни тўғри аниқлаш ва сифатини баҳолаш учун замонавий тахлил усулларини ишлаб чиқиш зарур ҳисобланади. Шу ўринда таркибидаги хар қандай ёт моддаларни аниқлаш ҳам долзарб масалалардан бири бўлиб, уларни доимо назоратини олиб бориш муҳимдир ва буни асосий кўрсаткич қаторига киритиш зарурдир. Дори воситалар таркибидаги ёт моддаларни аниқлаш учун ЮҚХ, ГСХ ва ЮССХ усуллари ишлаб чиқилди.

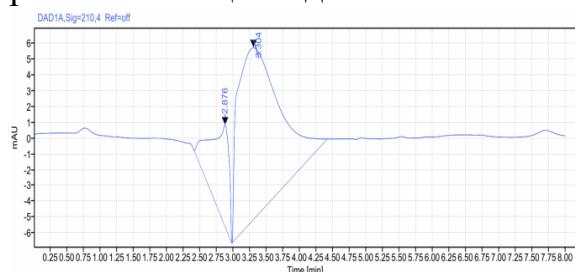
ГСХ услугида аниқлаши. Органик эритувчилардан метилен хлорид, метил спирти ва изопрапанолнинг қолдиқ миқдорини аниқлаш учун ГСХ услуги ишлаб чиқилди.

Хроматография шароити:аланга- ионизацион детекторли хроматограф, Hewlett, Packard 5890, капилляр колонка ИР-20 (Carbowax 20 M) 30 м × 0,32 мм × 0,3 мкм ўлчамдаги, колонка ҳарорати 80°C, намуна киритиш блокининг ҳарорати 120°C, детектор ҳарорати 200°C, ташувчи газ истеъмоли: азот 30 мл/мин, водород 30 мл/мин; ҳаво 300 мл/мин, намуна киритиш ҳажми 1 мкл, интеграция параметрлари чўққилар график лентанинг жавоб шкаласининг камиди 60% га тўғри келишини таъминлайдиган тарзда танланади. Хроматограф буғлатгичига кетма-кет намуналар 1 мкл дан юборилди. Олинган хроматограммаларда қолдиқ эритувчиларнинг чўққи майдони аниқланди. CH₂Cl (метилен хлорид) миқдори 0,06 % дан ва CH₃OH (метил спирти) 0,3 % дан ошмаслиги кераклиги аниқланди.

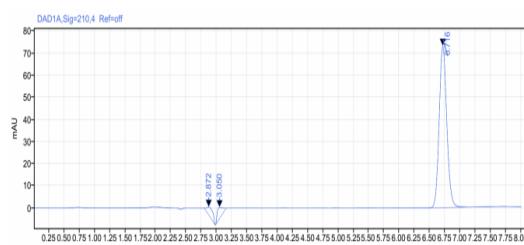
Олинган натижаларга кўра цераксидол инъекцион эритмаси хроматограммасида ёт моддалардан метанол, этанол, изопрапанол ва метиленхлорид аниқланмади.

ЮССХ услугида аниқлаши. «Цераксидол» инъекцион эритмаси таркибидаги ёт моддаларни аниқлашининг ЮССХ усулии ишлаб чиқилди.

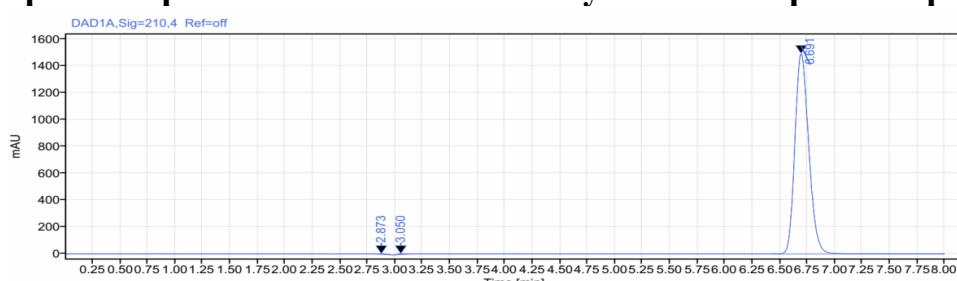
Этилметилгидроксиридин сукцинат ишчи стандарт эритманинг асосий чўққиси майдони билан таққослаганда - 1% дан кўп бўлмаган ҳар қандай ёт аралашма аниқланади.



10- расм. Бланк эритманинг хроматограммаси

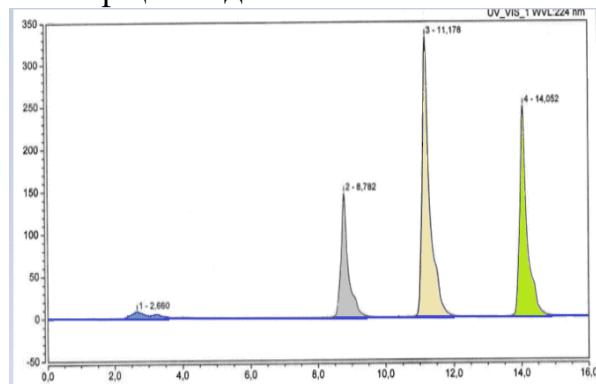


11- расм. «Цераксидол» стандарт намунасининг хроматограммаси

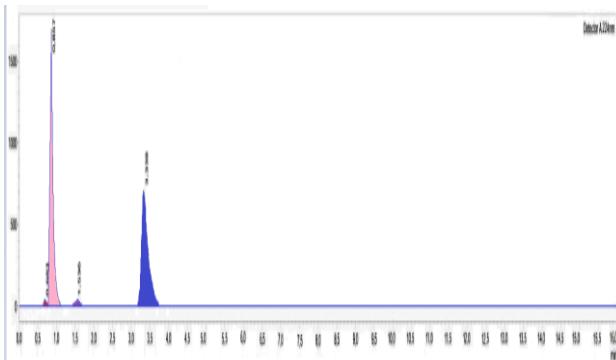


12- расм. «Цераксидол» инъекция учун эритмасининг хроматограммаси

Олинган хроматограммаларга кўра янтар кислота текширилувчи препарат таркибида жуда кам миқдорда аниқланиб препарат талабга жавоб бериши аниқланди. Ёт аралашма миқдори 2% дан ошмаслиги керак. «Медиофлавин» инъекцион эритмаси таркибидаги ёт моддаларни ЮССХ усулида аниқлаш. Бунда ёт моддалардан гипоксантин, гуанозин, никотин кислота ва идентификация қилинмайдиган ёт моддаларни аниқлаш услуби таклиф қилинди.



13-расм. Гипоксантин, гуанозин ва никотин кислота стандарт намуналарининг хроматограммаси



14-расм. «Медиофлавин» инъекцион эритмаси таркибидаги ёт моддаларни аниқлаш хроматограммаси

«Цераксидол» ва «Медиофлавин» дори воситаларини СФ усулида миқдорини аниқлаш. Дори воситасини миқдорини аниқлаш учун тайёрланган текширилувчи эритма ва этилметилгидроксиридин сукцинатнинг ИСН эритмаси 240 дан 340 нм гача бўлган диапазонда ультрабинафша спектри ўлчанди. Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

«Цераксидол» инъекцион эритмаси таркибидаги этилметилгидроксиридин сукцинат миқдори ва усулнинг метрологик тавсифи ($n=5$; $P=95\%$; $t(p,f)=2,78$; $f=4$)

$X_i (\%)$	$X_{\bar{y}p} \%$	S^2	S	ΔX	$\Delta X_{\bar{y}pt}$	$E\%$	$E_{\bar{y}pt} \%$
0,049	0,049	0,0000023	0,00152	0,0042	0,0018	3,54	3,81
0,047							
0,051							
0,050							
0,050							

Олинган 1-жадвалдаги маълумотларга кўра «Цераксидол» инъекцион эритмаси таркибида этилметилгидроксиридин сукцинат миқдори ўртacha 0,049 %, ўртacha нисбий хатолик эса $\pm 3,81\%$ ташкил қилди. 1 мл препаратда $C_{12}H_{17}NO_5$ (этиметилгидроксиридин сукцинат) нинг миқдори 0,045 дан 0,055 г гача бўлиши керак. Ишлаб чиқилган спектрофотометрия усули ва олинган натижалар «Цераксидол» инъекцион эритмаси КФМ нинг «Миқдорий таҳлил» кўрсаткичига киритилди. «Цераксидол» таркибидаги натрий метабисульфит миқдорини титрометрия усулида аниқланди. Олинган натижалар 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

«Цераксидол» инъекцион эритмаси таркибидаги натрий метабисульфит микдори ва усулнинг метрологик тавсифи (n=5; P=95%; t(p,f)=2,78; f=4)

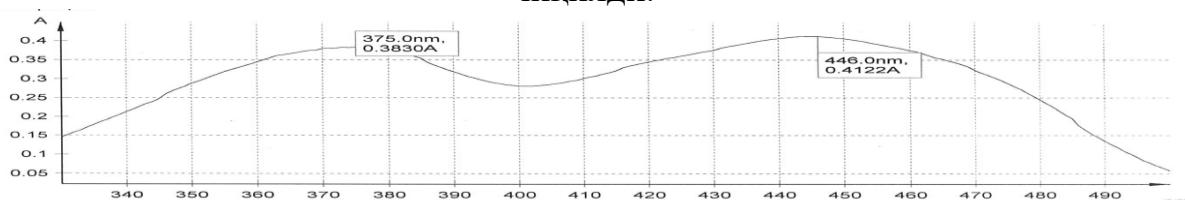
X _i (г)	X _{ўрт} г	S ²	S	ΔX	ΔX _{ўрт}	E%	E _{ўрт} %
0,000860	0,00089	0,000002	0,0000200	0,0000556	0,000024	6,25	2,79
0,000880							
0,000900							
0,000900							
0,000910							

Олинган 2-жадвалдаги маълумотларга кўра «Цераксидол» инъекцион эритмаси таркибида натрий метабисульфит микдори ўртача 0,00089 г, ўртача нисбий хатолик эса ±2,79 % ташкил қилди.

1 мл препаратда $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (натрий метабисульфит) камидা 0,15 мгва кўпи билан 1,1 мг (камида 0,00015 г ва кўпи билан 0,0011 г) бўлиши керак.

«Медиофлавин» инъекцион эритмаси таркибидаги рибофлавин миқдорини спектрофотометрия усулида аниқлаш

Рибофлавин миқдорини аниқлаш учун спектрофотометрия усули ишлаб чиқилди.



15-расм. «Медиофлавин» инъекция учун эритмаси таркибидаги рибофлавин УБ-спектри

3-жадвал

«Медиофлавин» инъекцион эритмаси таркибидаги рибофлавин миқдори ва усулнинг метрологик тавсифи (n=5; P=95%; t(p,f)=2,78; f=4)

X _i (%)	X _{ўр} %	S ²	S	ΔX	ΔX _{ўрт}	E%	E _{ўрт} %
0,00195	0,002	0,0000001	0,000061	0,00017	0,000076	8,51	3,81
0,00195							
0,00200							
0,00200							
0,00210							

Олинган 3-жадвалдаги маълумотларга кўра «Медиофлавин» инъекцион эритмаси таркибидаги рибофлавин миқдори ўртача 0,002 %, ўртача нисбий хатолик эса ±3,81 % ташкил қилди.

«Цераксидол» ва «Медиофлавин» дори воситаларини ЮССХ усулида миқдорини аниқлаш ва валидациялаш. «Цераксидол» инъекцион эритмасини миқдорини аниқлаш учун ЮССХ усули ишлаб чиқилди. Олинган натижалар 4-жадвала келтирилди.

4-жадвал

**«Цераксидол» инъекцион эритмаси таркибидаги
этилметилгидроксипиридин сукцинат миқдорини ЮССХ усулида
аниқлаш ва усулнинг метрологик тавсифи (n=5; P=95%; t(p,f)=2,78; f=4)**

X _i (%)	X _{ӯрт} %	S ²	S	ΔX	ΔX _{ӯрт}	E%	E _{ӯрт} %
0,049	0,05	0,0000010	0,0010000	0,002780	0,001243	5,56	2,49
0,049							
0,050							
0,051							
0,051							

4-жадвалдаги маълумотларга кўра «Цераксидол» инъекцион эритмаси таркибидаги этилметилгидроксипиридин сукцинат миқдори ЮССХ усулида аниқланганда 0,05 %, ўртача нисбий хатолик эса $\pm 2,49$ % ташкил қилди.

Ишлаб чиқилган ЮССХ усули ва олинган натижалар «Цераксидол» инъекцион эритмаси КФМ нинг «Миқдорий таҳлил» кўрсаткичига киритилади.

1 мл препаратда C₁₂H₁₇NO₅ (этилметилгидроксипиридин сукцинат) нинг миқдори 0,045 дан 0,055 г гача бўлиши керак.

«Медиофлавин» инъекцион эритмасини миқдорини ЮССХ усулида аниқлаш

«Медиофлавин» инъекцион эритмаси таркибидаги янтар кислота, рибоксин, никотинамид, N-метилглюкамин миқдорини аниқлаш учун ЮССХ усули ишлаб чиқилди. Ушбу усул ЎзР ДФ (2.2.29.) бўлимида келтирилган мақола асосида ЮССХ усули ишлаб чиқилди. Олинган натижалар 5-жадвалда келтирилди.

5-жадвал

**«Медиофлавин» инъекцион эритмаси таркибидаги N-метилглюкамин,
никотинамид, янтар кислота ва рибоксинларнинг ЮССХ усулида
миқдори ва усулнинг метрологик тавсифи (n=5; P=95%; t(p,f)=2,78; f=4)**

X _i (%)	X _{ӯрт} %	S ²	S	ΔX	ΔX _{ӯрт}	E%	E _{ӯрт} %
N-метилглюкамин							
16,742	16,8222	0,0190667	0,1380822	0,3838686	0,1716712	2,28	1,02
17,003							
16,906							
16,811							
16,649							
Никотинамид							
0,97410	0,9904	0,0001803	0,0134288	0,0373321	0,016695	3,77	1,69
1,01120							
0,98700							
0,99230							
0,98760							

Янтар кислота							
9,96610	9,75458	0,0221218	0,148734	0,413481	0,184914	4,24	1,90
9,59970							
9,62470							
9,78100							
9,80140							
Рибоксин							
1,91310	1,9526	0,0008199	0,028635	0,079606	0,035601	4,08	1,82
1,94551							
1,97250							
1,94470							
1,98740							

Олинган 5–жадвалдаги маълумотларга кўра «Медиофлавин» инъекцион эритмаси таркибидаги N-метилглюкамин миқдори 16,8%, никотинамид миқдори 0,99%, янтар кислота миқдори 9,75% ва рибоксинларнинг миқдори 1,95%, ўртача нисбий хатолик эса $\pm 1,82\%$ ташкил қилди. Ишлаб чиқилган ЮССХ усули ва олинган натижалар «Медиофлавин» инъекцион эритмаси КФМ нинг «Миқдорий таҳлил» кўрсаткичига киритилади.

Ишлаб чиқилган ЮССХ усуllibарни валидацияси. Ишлаб чиқилган ЮССХ усули валидацияланди. «Медиофлавин» препарати таркибидаги янтар кислота, никотинамид, рибоксин (инозин), N-метилглюкамин миқдорини аниқлашнинг юқори самарали суюқлик хроматографияси усулининг валидацияси ва олинган натижалар таҳлили ҳамда хулосалари келтирилган.

6-жадвал

ЮССХ усулини валидациялаш натижалари

№	Кўрсаткичлар	Баҳолаш критерияси «Цераксидол»	Баҳолаш критерияси «Медиофлавин»
1	Усулининг хусусийлиги	Тасдиқланди	Тасдиқланди
2	Усулининг такрорланувчанлиги	0,93463%	Нисбий стандарт оғиш 2% дан ошмади
3	Усулининг аниқлилиги	NMT $\pm 0,33\%$	NMT $\pm 0,25\%$
4	Усулининг чизиқлилиги	Коррел – 0,9993	Коррел – 0.99
5	Усулининг қўлланилиш соҳаси	$\pm 0,76\%$	$\pm 0,59\%$
6	Усулининг барқарорлиги	± 1 нм	± 1 нм

Ишлаб чиқилган «Медиофлавин» дори воситаси таркибидаги янтар кислота, никотинамид, рибоксин (инозин), N-метилглюкамин миқдорини аниқлашнинг юқори самарали суюқлик хроматография усули валидация қилинганда валидацион кўрсаткичларнинг 6 тури бўйича ҳам баҳолаш кўрсаткичлари тасдиқланди. Бу ўз навбатида мазкур ЮССХ усулида аниқлаш мумкинлигини ва усулининг валидацияланганлигини кўрсатди. Диссертациянинг тўртинчи боби ««Цераксидол» ва «Медиофлавин»дори воситаларини сифат кўрсаткичларини ва меъёрларини белгилаши» деб номланиб унда тадқиқотда қўлланилган препаратларнинг спецификацияси ишлаб чиқилган. Барча сифат кўрсаткичларини меъёрлари белгиланган.

«Цераксидол»инъекцион эритмасини СПЕЦИФИКАЦИЯСИ

**«Медиофлавин»инъекцион эритмасини
СПЕЦИФИКАЦИЯСИ**

Күрсаткыч	Усуултар	Меъёри (спецификация)
1	2	3
Тасвирланиши	Визуал	Сарық рангли шаффофф суюқлик
Чинлиги: рибофлавин - N-метилглюкамин - Янтар кислота - Рибоксин - Никотинамид	СФ (2.2.25) ЮССХ (2.2.29)	Миқдорий тахлил учун тайёрланган рибофлавин ва унинг ИСН эритмаларини ультрабинафаша ютилиш спектрлари 445 ± 2 нм. ва 373 ± 2 нм. тұлғын узунлигіда максимум бераши керак. Препарат эритмасининг хроматограммаларыда N-метилглюкамин, янтар кислота, рибоксин ва никотинамид чүққиларининг ушланиш вақтлари ИСН эритмаларининг хроматограммаларыда чүққиларнинг ушланиш вақтига мос келиши керак
Тиниқлилиги	ҮзР ДФ, (2.2.1)	Препарат шаффоффбұлишкерак
pH	ҮзР ДФ, (2.2.3) потенциометрик	6,0 дан 7,0 гача
Ампуланитүлдиришхажми	ҮзР ДФ, (2.9.17)	Номинал ҳажмдан кам бўлмаслиги керак
Механик қўшимчалар	Визуал (ҮзР, ДФ 2.9.20, УФМ 42 Уз-0006- 3341-2020) Ҳисоблаш- фотометрик(ҮзРДФ. 2.9.19, УФМ 42 Уз-0005-3340- 2018)	Бўлмаслиги керак ≥ 10 микрондан кўп эмас 6000 зарралар/ампулалар ≥ 25 микрон кўпи билан 600 зарралар/ампулалар
Ёт аралашмалар - Гипоксантин, гуанозин - Никотин кислота - Номаълум аралашмалар	ЮССХ (2.2.29)	Умумий миқдори 0,06% дан ортиқ эмас 0,0004% дан ортиқ эмас Никотинамид ва рибоксиннинг умумий чўққи майдонининг йифиндисидан 2% дан кўп бўлмаслиги керак
Аномал токсиклик	УФМ 42 Уз-0004- 2339-2016	Токсик бўлмаслиги керак
Стериллиги	ҮзР, ДФ, (2.6.1)	Препарат стерил бўлиши керак
Бактериал эндотоксинглар	УФМ 42 Уз-0001- 1010-2015, BP, USP	35 ЕЭ/мл дан кўп бўлмаслиги керак
Миқдорини аниқлаш - рибофлавин - рибоксин - никотинамид - янтар килотаси - N-метилглюкамин	СФ (2.2.25) ЮССХ (2.2.29)	0,0018 г/мл дан 0,0022 г/мл гача 0,0180 г/мл дан 0,0220 г/мл гача 0,0090 г/мл дан 0,0110 г/мл гача 0,090 г/мл дан 0,110 г/мл гача 0,1485 г/мл дан 0,1815 г/мл гача

Қадоқлаш	КФМ талабига кўра
Транспорт	ГОСТ 17768-90 га кўра
Сақланиши	Ёруғликдан ҳимояланган жойда, 25°C дан ошмайдиган ҳароратда сақланади
Сақланиш муддати	2 йил
Фармакотерапевтикурух	Антиоксидант восита

Ушбу тўртингчи бобда «Цераксидол» ва «Медиофлавин» инъекцион дори воситалари учун меъёрий сифат қўрсаткичларини ўзида жамлаган спецификациялар ишлаб чиқилди ва стандартланди.

ХУЛОСА

1. Сурункали мия қон томир касалликларини даволашда самарали антиоксидант таъсирга эга маҳаллий «Цераксидол» ва «Медиофлавин» инъекцион дори воситаларини ишлаб чиқишининг долзарбилиги илмий ва амалий жиҳатдан асослаб берилди.

2. Дори воситаларни стандартлаш ва сифатини баҳолаш мақсадида замонавий инструментал таҳлил услублари ишлаб чиқилди ҳамда ЮССХ услуби ICH Q2 (R1) халқаро меъёrlарига мувофиқ тўлиқ валидациядан ўтказилиб, ишончли ва такрорланувчан натижалар бериши тасдиқланди.

3. «Цераксидол» инъекцион дори воситаси таркибидаги этилметилгидроксиридин сукцинатни аниқлаш учун СФ ва ЮССХ усуслари такомиллаштирилди. Тадқиқот натижасига кўра, модда микдори 0,05 %, нисбий хатолик эса 2,49 % ни ташкил этди.

4. Илк бор «Медиофлавин» инъекцион дори воситаси таркибидаги янтар кислота, никотинамид, рибоксин ва N-метилглюкаминни бир вақтнинг ўзида аниқлаш имконини берувчи ЮССХ таҳлил услуби ишлаб чиқилиб, ICH Q2(R1) талабларига мувофиқ валидациядан ўтказилди. Шу билан бирга «Медиофлавин» таркибидаги рибофлавин микдори УБ-спектрофотометрия усулида аниқланиб ўртача микдори 0,002 % деб топилди.

5. Дори воситаларнинг тозалиги ЮҚХ ва ЮССХ усусларида аниқланди ҳамда, улар таркибидаги органик эритувчилар микдорини аниқлаш учун ГСХ таҳлил усули ишлаб чиқилди.

6. Тадқиқот натижалари асосида «Цераксидол» дори воситасининг корхона фармакопея мақоласи (КФМ 42Уз15098648-4935-2022) тасдиқланди, рўйхатдан ўтказилди ва тиббиётда қўллашга рухсат этилди (DV/M №04079/04/22 гувоҳнома). Мазкур дори воситасини рўйхатдан ўтказилиши уни маҳаллий ишлаб чиқариш корхонасида ишлаб чиқаришга имкон берди. «Медиофлавин» дори воситаси эса рўйхатдан ўтказиш учун ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» га тақдим этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 04/30.11.2024. FAR.188.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ ОБРАЗОВАНИЯ И
ИССЛЕДОВАНИЙ**

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ОБРАЗОВАНИЯ И
ИССЛЕДОВАНИЙ**

САРВАРОВА ДИЛФУЗА МУСУРМАНОВНА

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
АНТИОКСИДАНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
«ЦЕРАКСИДОЛ» И «МЕДИОФЛАВИН»**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

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

Ташкент-2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером В 2024.2.PhD/Far134.

Диссертация выполнена в Фармацевтическом институте образования и исследований.

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

Научный руководитель: **Юнусходжаева Нодира Абдулхамитовна**
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты **Абдуллабекова Вилоятхон Нуриллабековна**
доктор фармацевтических наук, профессор
Хусаинова Райхона Ашрафовна
доктор фармацевтических наук, профессор

Ведущая организация: **Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан**

Защита диссертации состоится «____» ____ 2025 года в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.ll.2024.Far. 188.01 при Фармацевтическом институте образования и исследований (Адрес: 100114, г. Ташкент, Юнусабадский район, 19- квартал, 46,48- д. Тел: (+99871) 202-05-50, e-mail: iper@ftti.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Фармацевтическом институте образования и исследований (регистрационный номер ____) по адресу: 100114, г. Ташкент, Юнусабадский район, 19- квартал, 46,48- д. Тел: (+99871) 202-05-50.

Автореферат диссертации разослан «____» ____ 2025 года
(Реестр протокола № ____ от «____» ____ 2025 года)

А.Н. Юнусходжаев
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, д.фарм.н., профессор

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

А.Ф. Дусматов
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. В связи с увеличением различных стрессовых состояний в образе жизни мирового населения, в настоящее время среди неврологических заболеваний одно из ведущих мест занимают хронические цереброваскулярные заболевания, основной клинической формой которых является дисциркуляторная энцефалопатия. Это заболевание, в свою очередь, этимологически делится на атеросклеротический, гипертензивный, смешанный и венозный типы. На практике атеросклероз головного мозга, артериальная гипертензия и их сочетания встречаются у лиц разного возраста. В связи с этим важное значение приобретает совершенствование методов анализа, разработка, стандартизация и контроль качества лекарственных средств с антиоксидантным действием на отечественных производственных предприятиях.

Среди заболеваний мира, согласно классификации сосудистых заболеваний головного мозга, проводятся научные исследования дисциркуляторной энцефалопатии, то есть прогрессирующей недостаточности кровоснабжения и изменений головного мозга а также неврологических заболеваний. Поэтому на фармацевтических предприятиях требуется разработка и внедрение в медицинскую практику качественных, безвредных и эффективных лекарственных средств антиоксидантного действия, отвечающих международным стандартам. В связи с этим особое внимание уделяется разработке и валидации методов анализа, позволяющих идентифицировать и определять количество каждого производимого лекарственного средства.

В нашей республике проводится множество реформ в фармацевтической отрасли, в том числе достигнуты определенные результаты по производству антиоксидантных препаратов, проведено много работ по расширению ассортимента высококачественных и безвредных лекарственных средств на отечественных фармацевтических предприятиях. В пункте 85 второго приложения Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы определены такие актуальные задачи, как «Увеличение объема производства продукции фармацевтической промышленности в 3 раза и доведение уровня обеспечения местного рынка до 80%»¹. В связи с этим важно проводить научные исследования по получению импортозамещающих антиоксидантных препаратов на основе местного сырья с высокой эффективностью, разработке надежных и современных методов анализа для обеспечения их качества, утверждению нормативных документов для их применения в медицинской практике.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, поставленных решениями и иными нормативными правовыми актами, относящимися к фармацевтической отрасли, такими как: Указ Президента Республики Узбекистан от 23 января 2024 года № ПФ-20 «О

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 28.01.2022 г. № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы»

дополнительных мерах регулирования фармацевтической отрасли», Указ Президента Республики Узбекистан от 21 января 2022 года № ПФ-55 «О дополнительных мерах по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности республики в 2022-2026 годах», Постановление Президента Республики Узбекистан от 30 декабря 2019 года № ПП-4554 «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической сфере Республики», Постановление Президента ПП-№ 4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки».

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

Степень изученности проблемы. Важное значение имеют научные исследования таких узбекских ученых, как: А.Н. Юнусходжаева, Х.Г. Ганиевой, Р.А. Хусаиновой, А.Д. Тошпулатовой по производству инъекционных лекарственных средств в нашей республике, осуществлению контроля качества, определению основных действующих веществ в их составе и изучению их фармакологической активности.

Научные исследования по изучению, стандартизации и определению фармакологической активности лекарственных средств с антиоксидантным действием, а также основных действующих веществ в их составе, имеют важное значение и в мировом масштабе. Среди ученых, внесших вклад в эту область, можно отметить А. Alfadda, M. Sallam, B.J. Snow, F.L. Rolfe, M.M. Lockhart, S.A. Shetekauri, Е.Д. Жучкову, О.Ю. Щепочкину, О.А. Горошко, В.Г. Кукеса, С.Ю. Клепикову, Е.Ю. Соловьеву, М.Б. Гокжаева, С.А. Трофимову, Т.А. Воронину, А.Д. Эрлиха, Н.А. Грацианского, С.А. Румянцеву, А.А. Кравчука, Е.В. Силину, О.А. Балунова, Н.В. Леонову и других.

Настоящая диссертационная работа является первым научным исследованием по стандартизации и контролю качества инъекционных препаратов «Цераксидол» и «Медиофлавин» с антиоксидантным действием.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Фармацевтическом институте образования и исследований на тему: «Разработка оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений и внедрение их в медицинскую практику».

Цель исследования. Разработка современных методов физико-химического анализа для стандартизации и оценки качества препаратов «Цераксидол» и «Медиофлавин».

Задачи исследования:

научное и практическое обоснование актуальности разработки отечественных инъекционных лекарственных средств «Цераксидол» и

«Медиофлавин» антиоксидантного действия;

разработка и валидация современных методов инструментального анализа для стандартизации и оценки качества инъекционных лекарственных средств «Цераксидол» и «Медиофлавин»;

совершенствование методов СФ и ВЭЖХ анализа для определения этилметилгидроксиридина сукцината в инъекционном лекарственном средстве «Цераксидол»;

разработка и валидация метода ВЭЖХ для определения основных действующих веществ в инъекционном лекарственном средстве «Медиофлавин»;

разработка методов определения посторонних примесей в составе инъекционных лекарственных средств «Цераксидол» и «Медиофлавин»;

разработка фармакопейной статьи предприятия для препаратов «Цераксидол» и «Медиофлавин», и представление в Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан для получения разрешения на их применение в медицинской практике.

Объектом исследования являются планируемые к местному производству растворы для инъекций «Цераксидол», основным действующим веществом которого является сукцинат этилметилгидроксиридина и «Медиофлавин» состоящий из янтарной кислоты, рибофлавина, N-метилглюкамина, рибоксина и никотинамида.

Предметом исследования является определение подлинности и качественных показателей инъекционных растворов, их стандартизация, подготовка соответствующих нормативных документов для внедрения их в медицинскую практику.

Методы исследования. В исследовании использовались современные физико-химические методы анализа, в том числе спектрофотометрия (СФ), тонкослойная хроматография (ТСХ), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газожидкостная хроматография (ГЖХ), фармакологические и микробиологические методы, а также современные компьютерные программы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые с научной и практической точки зрения изучена актуальность разработки местных растворов для инъекций «Цераксидол» и «Медиофлавин», разработаны методы стандартизации и контроля качества этих лекарственных средств;

впервые разработаны методы тонкослойной хроматографии, газожидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием современных физико-химических методов анализа для определения возможных посторонних примесей в инъекционных растворах «Цераксидола» и «Медиофлавина»;

разработаны физико-химические методы СФ и ВЭЖХ для количественного определения растворов для инъекций «Цераксидол» и

«Медиофлавин»;

разработанные методы анализа определялись по валидационным показателям (специфичность, повторяемость, точность, линейность, область применения и устойчивость метода) на основе требований ICH Q2 (R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology».

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены стабильность и срок годности препаратов «Цераксидол» и «Медиофлавин»;

методы анализа, разработанные для лекарственного вещества «Цераксидол» включены в фармакопейную статью предприятия и утверждены;

разработанные методы количественного анализа были использованы в процессе валидации препаратов «Цераксидол» и «Медиофлавин» и обоснована эффективность метода количественного анализа.

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных результатов подтверждена современными методами математически-статистического анализа, физико-химическими (ВЭЖХ, масс-спектрометрия, спектрофотометрия), фармакологическими исследованиями. Это объясняется тем, что разработанные методы анализа успешно апробированы на производственных предприятиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что при изучении фармакологической активности растворы для инъекций «Цераксидол» и «Медиофлавин» по эффективности не уступают зарубежным аналогам, а также разработаны и валидированы методы стандартизации на основе современных требований, обеспечивающие унификацию методов оценки качества готового лекарственного средства.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что совместно с ООО “MEDIOFARM” был разработан проект фармакопейной статьи предприятия на инъекционный раствор «Цераксидол», который был передан в государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан для внедрения в медицинскую практику. Утверждение данного нормативного документа послужит расширению ассортимента лекарственных средств, используемых в медицинской практике республики.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при разработке методов контроля качества и стандартизации инъекционных растворов, обладающих антиоксидантным действием, применяемых в медицинской практике:

препарат «Медиофлавин» прошел доклинические испытания и был представлен на регистрацию в государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (письмо «Центра безопасности фармацевтической продукции» № 41/11-8336 от 8 мая 2025 г.). Утверждение данной фармакопейной статьи предприятия позволит производить антиоксидантные

препараты;

Лекарственное средство «Цераксидол» зарегистрировано Государственным унитарным предприятием «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (DV/M 04079/04/22). Регистрация данного препарата позволила наладить его производство отечественными фармацевтическими предприятиями.

Фармакопейная статья предприятия препарата «Цераксидол» утверждена (ФСП 42 Уз15098648-4935-2022), что позволило ООО «MEDIOFARM» производить лекарственное средство «Цераксидол» с антиоксидантным действием.

Лекарственное средство «Цераксидол» зарегистрировано Государственным унитарным предприятием «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (DV/M 04079/04/22). Регистрация данного препарата позволила наладить его производство отечественными фармацевтическими предприятиями.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований обсуждались на 10 международных и 2х республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в частности 7 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан к публикации основных научных результатов диссертаций доктора философии (PhD), из них 4 в республиканских и 3 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составил 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной «*Современные подходы к производству лекарств*», представлен анализ литературных данных, в соответствии с которым описаны современное состояние производства лекарственных средств и перспективы развития фармацевтической отрасли, валидация, ее виды и значение, требования к парентеральным лекарственным средствам в международных фармакопеях, общие сведения о синтетических

антиоксидантных инъекционных препаратах, контент-анализ антиоксидантных лекарственных средств по Реестру Республики Узбекистан. Приведены данные по применению инъекционных лекарственных препаратов «Цераксидол» и «Медиофлавин» в современной медицине.

Во второй главе «Объекты исследования и методы анализа» приведены сведения о выбранных для исследования лекарственных средствах, их составе, свойствах. Кроме того, представлена информация о современных методах анализа, методах анализа, используемых для обнаружения посторонних веществ и использованных реактивах.

В третьей главе диссертации «Разработка методов качественного анализа лекарственных препаратов «Цераксидол» и «Медиофлавин»» разработаны современные методы анализа активных лекарственных компонентов в составе препаратов «Цераксидол» и «Медиофлавин», описан весь объем исследований, проведенных методами СФ и ВЭЖХ. Разработанные методы анализа валидированы на основе требований международного руководящего документа ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology».

Для идентификации инъекционного раствора «Цераксидол» разработан метод УФ-спектрофотометрии. Полученные результаты представлены на рисунке 1.

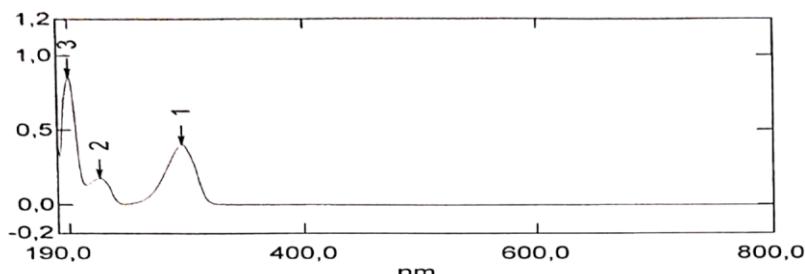


Рисунок 1. УФ-спектр инъекционного раствора Цераксидола

По результатам УФ-спектра, представленного на рисунке 1, в стандартном образце цераксидола при 296 нм и, соответственно, в исследуемом образце образовался пик с максимальным показателем поглощения 297 нм. Разработанный метод спектрофотометрии и полученные результаты были включены в показатель ФСП инъекционного раствора «Цераксидол» - «Определение подлинности».

Разработан метод УФ-спектрофотометрии для идентификации мононуклеотида рибофлавина в инъекционном растворе «Медиофлавин». Полученные результаты представлены на рисунке 2.

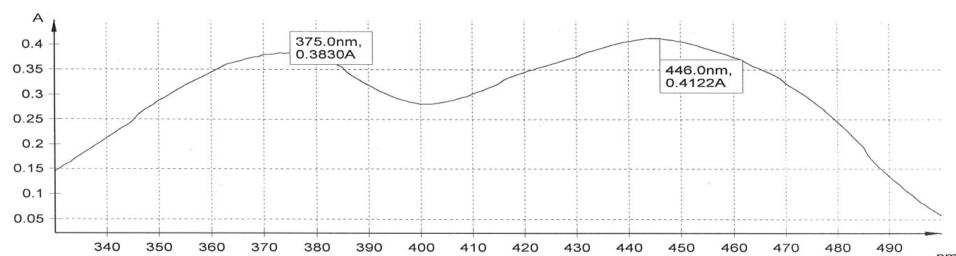


Рисунок 2. УФ-спектр инъекционного раствора медиофлавина

Согласно данным, представленным на рисунке 2, в УФ-спектре инъекционного раствора медиофлавина обнаружены два максимума поглощения света, что соответствует максимуму поглощения света стандартного раствора.

Анализ методом ВЭЖХ. Разработан метод ВЭЖХ для идентификации инъекционного раствора «Цераксидол». Метод ВЭЖХ позволяет идентифицировать лекарственные вещества, определять количество инородных веществ. Хроматограммы по идентификации лекарственного вещества представлены на рисунках 3 и 4.

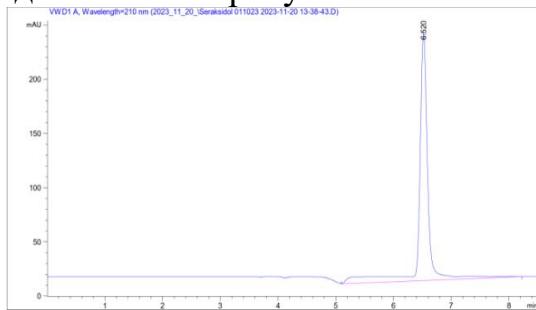


Рисунок 3. Хроматограмма раствора РСО этилметилгидроксиридина сукцината

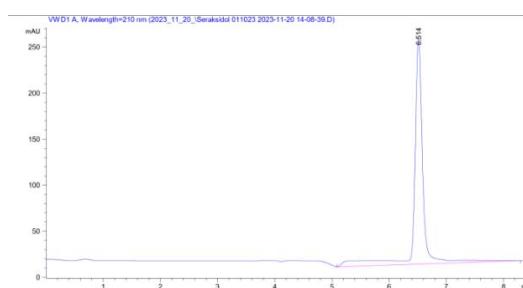


Рисунок 4. Хроматограмма этилметилгидроксиридина сукцината в составе инъекционного раствора «Цераксидол»

Из хроматограммы на рисунке 3 видно, что время удерживания РСО этилметилгидроксиридина сукцината составило 6,520 мин., а время удерживания этилметилгидроксиридина сукцината в инъекционном растворе цераксидола на рисунке 4 составило 6,514 мин. Разработанный метод ВЭЖХ и полученные результаты вводятся в показатель «Определение подлинности» ФСП инъекционного раствора «Цераксидол».

Разработан метод ВЭЖХ для идентификации инъекционного раствора «Медиофлавин». Разработан метод ВЭЖХ для определения содержания янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида, N-метилглюкамина в инъекционном растворе медиофлавина. Этот метод был разработан на основе статьи, приведенной в разделе ГФ РУз (2.2.29.).

20 мкл исследуемого раствора и стандартного раствора поочередно хроматографируют на жидкостном хроматографе с рефрактометрическим детектором и получают не менее 5 хроматограмм для каждого раствора при следующих условиях:

- колонка: Phenomenex LunaPhenyl-Hexyl, заполненная сорбентом объемом 250 x 4,6 мм, с размером частиц 5 мкм; - подвижная фаза: раствор А-раствор В, 97,5: 2,5%; - скорость подвижной фазы - 0,7 мл/мин; - детекция при длине волны 210 нм; - объем вводимого образца - 20 мкл; - температура колонки - 25°C; - время хроматографирования - 30 мин.

Полученные хроматограммы представлены на рисунках 5, 6, 7, 8 и 9.

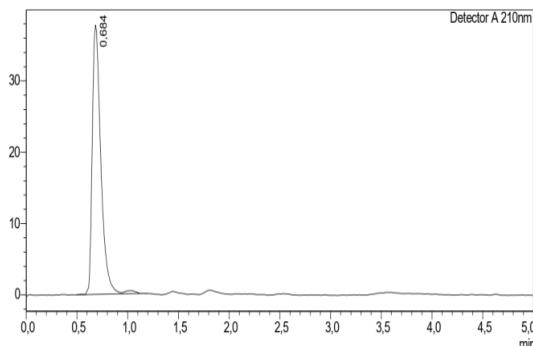


Рисунок 5. Хроматограмма РСО N-метилглюкамина

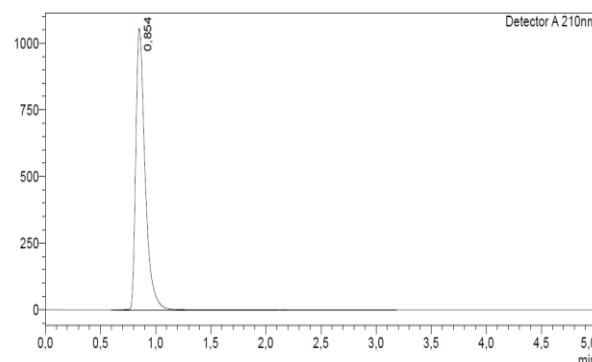


Рисунок 6. Хроматограмма РСО никотинамида

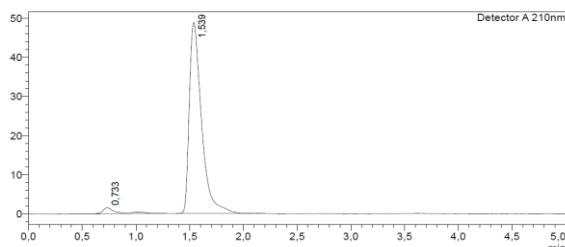


Рисунок 7. Хроматограмма РСО янтарной кислоты

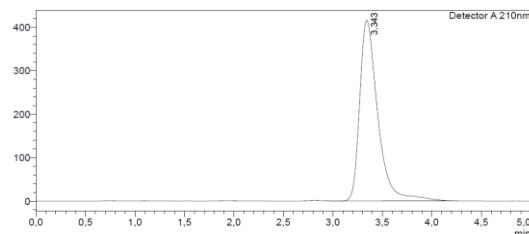


Рисунок 8. Хроматограмма РСО рибоксина

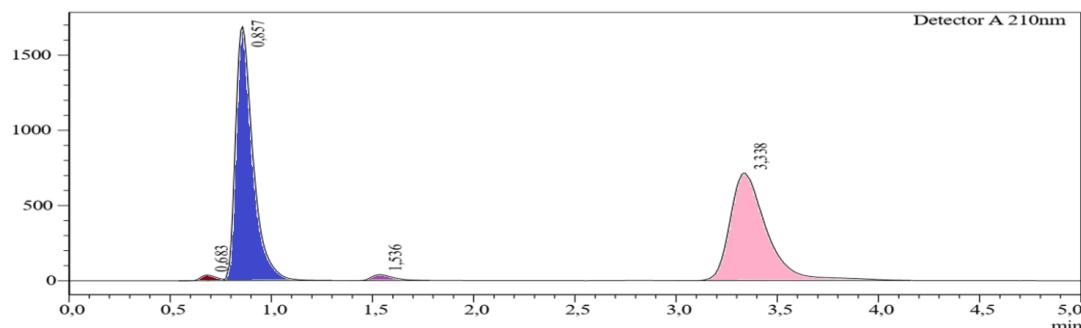


Рисунок 9. Хроматограмма N-метилглюкамина, никотинамида, янтарной кислоты и рибоксина в составе инъекционного раствора «Медиофлавин»

Времена удерживания N-метилглюкамина 0,684 мин., никотинамида 0,854 мин., янтарной кислоты 1,539 мин. и рибоксина 3,343 мин. на хроматограммах РСО, представленных на рисунках 5,6,7,8, совпадают с таковыми N-метилглюкамина, никотинамида, янтарной кислоты и рибоксина в инъекционном растворе «Медиофлавин», представленном на рисунке 9.

Разработанный метод ВЭЖХ и полученные результаты вводятся в показатель «Определение подлинности» ФСП инъекционного раствора «Медиофлавин».

Определение посторонних примесей в составе препаратов «Цераксидол» и «Медиофлавин». На сегодняшний день в фармацевтической отрасли производится большое количество новых и генерических препаратов, для правильного определения содержащихся в них веществ и оценки их качества необходимо разработать современные методы анализа. В связи с этим

определение любых посторонних веществ в их составе также является одним из актуальных вопросов, и важно постоянно контролировать их, и это необходимо включить в число основных показателей. Для определения посторонних веществ в составе препаратов были разработаны методы ТСХ, ГЖХ и ВЭЖХ.

Определение методом ГЖХ. Разработана методика ГЖХ для определения остаточного количества хлористого метиlena, метилового спирта и изопропанола из органических растворителей.

Условия хроматографирования: хроматограф с пламенно-ионизационным детектором, Hewlett, Packard 5890, капиллярная колонка ИР-20 (Carbowax 20 M) 30 м × 0,32 мм × 0,3 мкм, температура терmostатирования колонки 80°C, температура блока ввода пробы 120°C, температура детектора 200°C, расход газа-носителя: азот 30 мл/мин, водород 30 мл/мин; воздух 300 мл/мин, объем ввода пробы 1 мкл, параметры интеграции выбираются таким образом, чтобы пики соответствовали не менее 60% шкалы отклика графической ленты. В испаритель хроматографа последовательно вводили образцы по 1 мкл. На полученных хроматограммах определяли площадь пика остаточных растворителей. Установлено, что содержание CH₂Cl (хлорида метиlena) не должно превышать 0,06% и CH₃OH (метилового спирта) 0,3%.

Согласно полученным результатам, на хроматограмме инъекционного раствора цераксидола из посторонних веществ метанол, этанол, изопропанол и метиленхлорид не обнаружены.

Определение методом ВЭЖХ. Разработан метод ВЭЖХ определения посторонних веществ в инъекционном растворе «Цераксидол».

При сравнении площади основного пика рабочего стандартного раствора этилметилгидроксиридицина сукцинат - обнаруживается любая посторонняя примесь не более 1%.

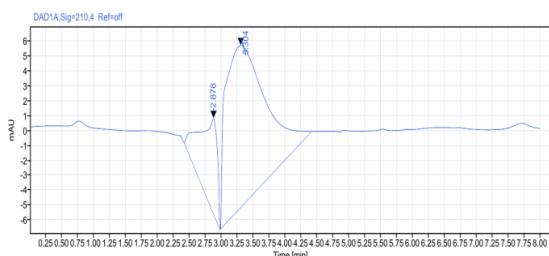


Рисунок 10. Хроматограмма бланк раствора



Рисунок 11. Хроматограмма стандартного образца «Цераксидол»

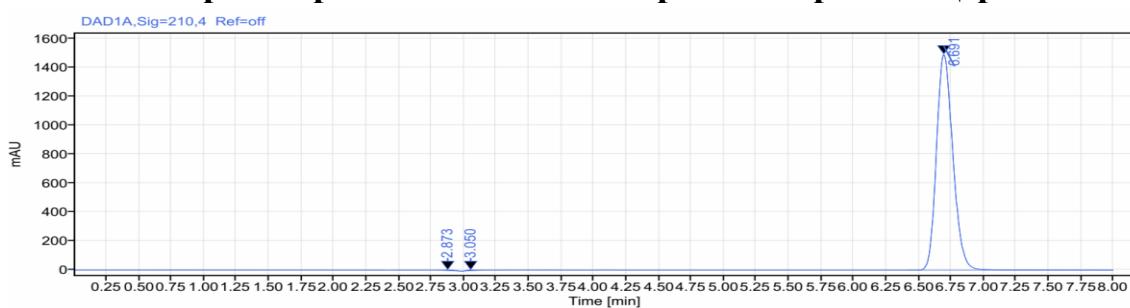


Рисунок 12. Хроматограмма инъекционного раствора «Цераксидол»

Согласно полученным хроматограммам, янтарная кислота была обнаружена в очень малых количествах в исследуемом препарате, и было установлено, что препарат соответствует требованиям. Количество посторонних примесей не должно превышать 2%.

Определение посторонних веществ в инъекционном растворе «Медиофлавин» методом ВЭЖХ. При этом предложен метод определения гипоксантина, гуанозина, никотиновой кислоты и неидентифицируемых посторонних веществ.

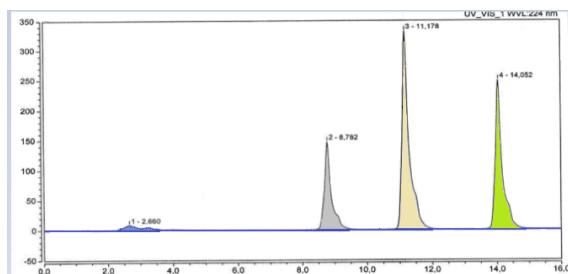


Рисунок 13. Хроматограмма стандартных образцов гипоксантина, гуанозина и никотиновой кислоты

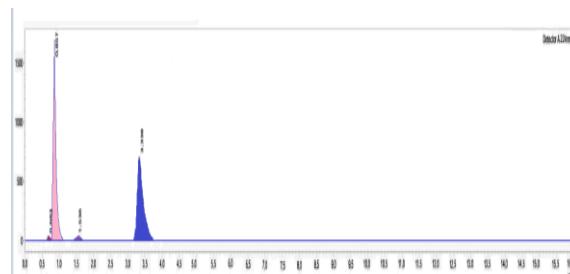


Рисунок 14. Хроматограмма определения посторонних примесей в инъекционном растворе «Медиофлавин»

Для определения количества препарата, измеряли ультрафиолетовый спектр исследуемого раствора и раствора РСО этилметилгидроксиридина сукцината в диапазоне от 240 до 340 нм. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Количество этилметилгидроксиридина сукцината в инъекционном растворе «Цераксидол» и метрологическая характеристика метода
(n=5; P=95%; t(p,f)=2,78; f=4)**

X _i (%)	X _{ср} %	S ²	S	ΔX	ΔX _{ср}	E%	E _{ср} %
0,049	0,049	0,0000023	0,00152	0,0042	0,0018	3,54	3,81
0,047							
0,051							
0,050							
0,050							

Согласно полученным данным в таблице 1, содержание этилметилгидроксиридина сукцината в инъекционном растворе «Цераксидол» составило в среднем 0,049%, а средняя относительная погрешность составила $\pm 3,81\%$.

Количество C₁₂H₁₇NO₅ (этилметилгидроксиридин сукцинат) в 1 мл препарата должно составлять от 0,045 до 0,055 г. Разработанный метод спектрофотометрии и полученные результаты были включены в показатель «Количественный анализ» ФСП инъекционного раствора «Цераксидол». Содержание метабисульфита натрия в цераксидоле определяли титrimетрическим методом. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Содержание метабисульфита натрия в инъекционном растворе «Цераксидол» и метрологическая характеристика метода ($n=5$; $P=95\%$; $t(p,f)=2,78$; $f=4$)

X_i (г)	X_{cp} %	S^2	S	ΔX	ΔX_{cp}	$E\%$	$E_{cp}\%$
0,000860	0,00089	0,000002	0,0000200	0,0000556	0,0000249	6,25	2,79
0,000880							
0,000900							
0,000900							
0,000910							

Согласно данным таблицы 2, содержание метабисульфита натрия в инъекционном растворе «Цераксидол» составило в среднем 0,00089 г, а средняя относительная погрешность составила $\pm 2,79\%$.

В 1 мл препарата должно содержаться $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (метабисульфит натрия) не менее 0,15 мг и не более 1,1 мг (не менее 0,00015 г и не более 0,0011 г).

Определение содержания рибофлавина в инъекционном растворе

«Медиофлавин» спектрофотометрическим методом

Разработан метод спектрофотометрии для определения количества рибофлавина.

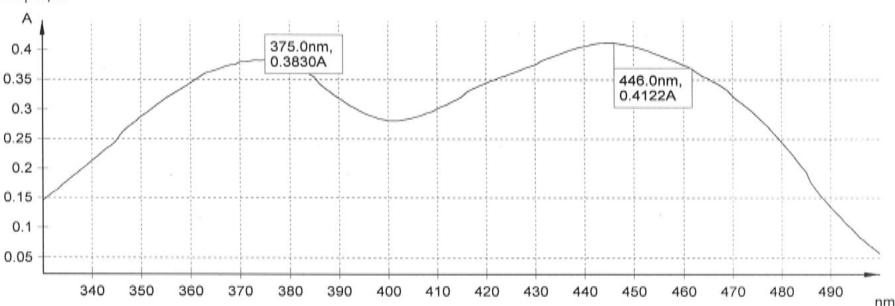


Рисунок 15. УФ-спектр инъекционного раствора «Медиофлавин»

Таблица 3

Содержание рибофлавина в инъекционном растворе «Медиофлавин» и метрологическая характеристика метода ($n=5$; $P=95\%$; $t(p,f)=2,78$; $f=4$)

X_i (%)	$X_{cp}\%$	S^2	S	ΔX	ΔX_{cp}	$E\%$	$E_{cp}\%$
0,00195	0,002	0,0000001	0,000061	0,00017	0,000076	8,51	3,81
0,00195							
0,00200							
0,00200							
0,00210							

Согласно данным в таблице 3, содержание рибофлавина в инъекционном растворе «Медиофлавин» составило в среднем 0,002%, а средняя относительная погрешность составила $\pm 3,81\%$.

Определение количества и валидация препаратов «Цераксидол» и «Медиофлавин» методом ВЭЖХ. Разработан метод ВЭЖХ для определения количества инъекционного раствора «Цераксидол». Полученные результаты

представлены в таблице 4.

Таблица 4

Определение содержания этилметилгидроксиридина сукцината в инъекционном растворе «Цераксидол» методом ВЭЖХ и метрологическая характеристика метода (n=5; P=95%; t(p,f)=2,78; f=4)

X _i (%)	X _{cp} %	S ²	S	ΔX	ΔX _{cp}	E%	E _{cp} %
0,049	0,05	0,0000010	0,0010000	0,002780	0,001243	5,56	2,49
0,049							
0,050							
0,051							
0,051							

Согласно данным таблицы 4, содержание этилметилгидроксиридина сукцината в инъекционном растворе «Цераксидол» при определении методом ВЭЖХ составило 0,05%, а средняя относительная погрешность составила ±2,49%.

Разработанный метод ВЭЖХ и полученные результаты вводятся в показатель «Количественный анализ» ФСП инъекционного раствора «Цераксидол».

Количество C₁₂H₁₇NO₅ (этилметилгидроксиридин сукцинат) в 1 мл препарата должно составлять от 0,045 до 0,055 г.

Определение количества инъекционного раствора «Медиофлавин» методом ВЭЖХ.

Разработан метод ВЭЖХ для определения содержания янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида, N-метилглюкамина в инъекционном растворе «Медиофлавин». Этот метод был разработан на основе статьи, приведенной в разделе ГФ РУз (2.2.29.). Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5

Содержание N-метилглюкамина, никотинамида, янтарной кислоты и рибоксина в инъекционном растворе «Медиофлавин» методом ВЭЖХ и метрологическая характеристика метода (n=5; P=95%; t(p,f)=2,78; f=4)

X _i (%)	X _{cp} %	S ²	S	ΔX	ΔX _{cp}	E%	E _{cp} %
N-метилглюкамин							
16,742	16,8222	0,0190667	0,1380822	0,3838686	0,1716712	2,28	1,02
17,003							
16,906							
16,811							
16,649							
Никотинамид							
0,97410	0,9904	0,0001803	0,0134288	0,0373321	0,016695	3,77	1,69
1,01120							
0,98700							
0,99230							
0,98760							
Янтарная кислота							

9,96610	9,75458	0,0221218	0,148734	0,413481	0,184914	4,24	1,90
9,59970							
9,62470							
9,78100							
9,80140							
Рибоксин							
1,91310	1,9526	0,0008199	0,028635	0,079606	0,035601	4,08	1,82
1,94551							
1,97250							
1,94470							
1,98740							

Согласно данным приведённым в таблице 5, содержание N-метилглюкамина в инъекционном растворе «Медиофлавин» составило 16,8%, содержание никотинамида 0,99%, содержание янтарной кислоты 9,75% и содержание рибоксина 1,95%, а средняя относительная погрешность составила ±1,82%. Разработанный метод ВЭЖХ и полученные результаты вводятся в показатель «Количественный анализ» ФСП инъекционного раствора «Медиофлавин».

Валидация разработанных методов ВЭЖХ. Приведена валидация метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения содержания янтарной кислоты, никотинамида, рибоксина (инозина), N-метилглюкамина в препарате «Медиофлавин», а также анализ полученных результатов и выводы.

Таблица 6

Результаты валидации метода ВЭЖХ

№	Показатели	Критерий оценки «Цераксидол»	Критерий оценки «Медиофлавин»
1	Специфичность метода	Подтверждено	Подтверждено
2	Повторяемость метода	0,93463%	ОСО не превышает 2%
3	Точность метода	± 0,33%	± 0,25%
4	Линейность метода	Коррел – 0,9993	Коррел – 0,99
5	Область применения метода	±0,76%	±0,59%
6	Стабильность метода	±1 нм	±1 нм

При валидации метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения содержания янтарной кислоты, никотинамида, рибоксина (инозина), N-метилглюкамина в составе разработанного препарата «Медиофлавин» были подтверждены оценочные показатели по 6 типам валидационных показателей. В четвертой главе диссертации «*Определение показателей качества и норм препаратов «Цераксидол» и «Медиофлавин»*» разработана спецификация препаратов, использованных в исследовании. Установлены нормы для всех показателей качества.

СПЕЦИФИКАЦИЯ инъекционного раствора «Цераксидол»

Показатель	Методы	Нормы (спецификация)
Описание	Визуально	Прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый раствор
Подлинность: - этилметилгидроксиридин сукцинат - янтарная кислота - натрий - метабисульфит	СФ(2.2.25) ВЭЖХ(2.2.29) Химически Химически Химически	При длине волны от 240 до 340 нм спектр поглощения 297 ± 2 нм должен иметь максимальное поглощение. Времена удерживания основного пика испытуемого и стандартного растворов должны совпадать. Полученный раствор должен иметь оранжевый цвет и давать сильную зеленую люминесценцию. Пламя горелки желтеет. Раствор перманганата калия должен обесцветиться (в течение 30 минут).
Прозрачность	ГФ РУз,(2.2.1)	Препарат должен быть прозрачным
Цветность	ГФ РУз, (2.2.2)	Препарат должен быть бесцветным или интенсивность окраски препарата не должна превышать 6Б.
pH	ГФ РУз, (2.2.3) потенциометрически	От 4,0 до 5,0
Механические примеси	Визуально (ГФ РУз, 2.9.20, ОФС 42 Уз-0006-3341-2020) Вычислительно-фотометрический (ГФ РУз.2.9.19, ОФС 42 Уз-0005-3340-2018)	Не должны присутствовать ≥ 10 микрон, не более 6000 частиц/ампула ≥ 25 микрон, не более 600 частиц/ампула
Посторонние примеси	ВЭЖХ(2.2.29)	Площадь неизвестного инородного тела не должна превышать 0,5%.
Объём наполнения ампулы	ГФ РУз, (2.9.17)	Не менее номинального объёма
Стерильность	ГФ РУз(2.6.1)	Препарат должен быть стерильным
Бактериальные эндотоксины	ОФС 42 Уз-0001-1010-2015, BP, USP	Не должно быть более 0,70 ЕЭ/мг
Количественное определение: - этилметилгидроксипиридин сукцинат - натрий метабисульфит	СФ(2.2.25) Титриметрия	От 0,045 г/мл до 0,055 г/л От 0,15 мг/мл до 1,1 мг/мл
Упаковка	По требованиям ФСП	
Маркировка	По требованиям ФСП	
Транспортировка	По требованиям ГОСТ 17768-90	
Хранение	Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C	
Срок годности	2 года	
Фармакотерапевтическая группа	Антиоксидантное средство	

СПЕЦИФИКАЦИЯ
инъекционного раствора «Медиофлавин»

Показатель	Методы	Нормы (спецификация)
Описание	Визуально	Прозрачная жёлтая жидкость
Подлинность: -Рибофлавин - N-метилглюкомин - Янтарная кислота - Рибоксин - Никотинамид	СФ(2.2.25) ВЭЖХ(2.2.29)	Спектры ультрафиолетового поглощения рибофлавина и его растворов РСО, приготовленных для количественного анализа, должны давать максимум при длинах волн 445 ± 2 нм и 373 ± 2 нм. Времена удерживания пиков N-метилглюкомина, янтарной кислоты, рибоксина и никотинамида на хроматограммах раствора препарата должны соответствовать временам удерживания пиков на хроматограммах растворов РСО.
Прозрачность	ГФ РУз, (2.2.1)	Препарат должен быть прозрачным
pH	ГФ РУз, (2.2.3) потенциометрическ и	От 6,0 до 7,0
Объём наполнения ампулы	ГФ РУз, (2.9.17)	Не менее номинального объёма
Механические примеси	Визуально (ГФ РУз 2.9.20, ОФС 42 Уз-0006- 3341-2020) Вычислительно- фотометрический (ГФ РУз 2.9.19, ОФС 42 Уз-0005- 3340-2018)	Не должны присутствовать ≥ 10 микрон, не более 6000 частиц/ампул ≥ 25 микрон, максимум 600 частиц/ампул
Посторонние примеси - Гипоксантин, гуанозин - Никотиновая кислота - Неизвестные примеси	ВЭЖХ(2.2.29)	Общее количество Не более 0,06% Не более 0,0004% Не более 2% от суммарной площади пика никотинамида и рибоксина
Аномальная токсичность	ОФС 42 Уз-0004- 2339-2016	Не должен быть токсичным
Стерильность	ГФРУз, (2.6.1)	Препарат должен быть стерильным
Бактериальные эндотоксины	ОФС 42 Уз-0001- 1010-2015, BP, USP	Не должно быть более 35 ЕЭ/мл
Количественное определение: - рибофлавин - рибоксин - никотинамид - янтар килотаси - N-метилглюкомин	СФ(2.2.25) ВЭЖХ(2.2.29)	От 0,0018 г/мл до 0,0022 г/мл От 0,0180 г/мл до 0,0220 г/мл От 0,0090 г/мл до 0,0110 г/мл От 0,090 г/мл до 0,110 г/мл От 0,1485 г/мл до 0,1815 г/мл
Упаковка	По требованиям ФСП	

Маркировка	По требованиям ФСП
Транспортировка	По требованиям ГОСТ 17768-90
Хранение	Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C
Срок годности	2 года
Фармакотерапевтическая группа	Антиоксидантное средство

В данной четвёртой главе разработана и стандартизирована спецификация, содержащая нормативные показатели качества растворов для инъекций «Цераксидол» и «Медиофлавин».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1.Научно и практически обоснована актуальность разработки отечественных инъекционных препаратов «Цераксидол» и «Медиофлавин» с эффективным антиоксидантным действием при лечении хронических сосудистых заболеваний головного мозга.

2.В целях стандартизации и оценки качества лекарственных средств были разработаны современные методы инструментального анализа, а метод ВЭЖХ был полностью валидирован в соответствии с международными стандартами ICH Q2 (R1), что подтвердило достоверные и повторяющиеся результаты.

3.Усовершенствованы методы СФ и ВЭЖХ для определения этилметилгидроксиридина сукцината в составе инъекционного препарата «Цераксидол». По результатам исследования содержание вещества составило 0,05%, а относительная погрешность - 2,49%.

4.Впервые разработана методика ВЭЖХ анализа, позволяющая одновременно определять содержание янтарной кислоты, никотинамида, рибоксина и N-метилглюкамина в инъекционном лекарственном средстве «Медиофлавин» и проведена валидация в соответствии с требованиями ICH Q2 (R1). В то же время содержание рибофлавина в «Медиофлавине» определяли методом УФ-спектрофотометрии и среднее содержание составило 0,002%.

5.Чистоту лекарственных средств определяли методами ТСХ и ВЭЖХ, а также был разработан метод ГЖХ анализа для определения количества органических растворителей в их составе.

6.По результатам исследования утверждена фармакопейная статья предприятия для препарата «Цераксидол» (ФСП 42 Уз15098648-4935-2022), зарегистрирована и разрешена к применению в медицине (свидетельство DV/M №04079/04/22). Регистрация данного препарата позволила наладить его производство на местном производственном предприятии. Препарат «Медиофлавин» был представлен для регистрации в «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве Здравоохранения РУз.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF
DOCTOR OF SCIENCE DSc. 04/30.11.2024. FAR.188.01AT THE
INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL EDUCATION AND RESEARCH**

INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL EDUCATION AND RESEARCH

SARVAROVA DILFUZA MUSURMANOVNA

**STANDARDIZATION AND QUALITY CONTROL OF ANTIOXIDANT
MEDICINES «CERAXIDOL» AND «MEDIOfLAVIN»**

15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

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

Tashkent – 2025

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been registered by the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with registration number of B 2024.2.PhD/Far134.

The dissertation has been prepared at the Institute of Pharmaceutical education and research.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the web page of the Scientific Council (www.ftti.uz) and on the website of «Ziyo Net» information and education portal: www.ziyonet.uz.

Scientific supervisor:

Yunuskhodjaeva Nodira Abdulhamitovna
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

Official opponents:

Abdullahbekova Viloyatkhan Nurillabekovna
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

Khusainova Raykhona Ashrafovna
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

Leading organization:

State Institution "Center for safety of pharmaceutical products" under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Defense will take place on «____» _____ 2025 at ____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.ll.2024.Far. 188.01 at the Institute of Pharmaceutical education and research (address: 100015, Tashkent city, Yunusobod district, array 19, 46,48. Phone: (+99871) 202-05-50, e-mail: iper@ftti.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of institute of Pharmaceutical education and research (№ ____). Address: 100015, Tashkent city, Yunusobod district, array 19, 46,48. Phone: (+99871) 202-05-50.

Abstract of the dissertation is distributed on «____» _____ 2025.

(Protocol at the register № ____ dated«____» _____ 2025)

A.N. Yunuskhodjaev
Chairman of scientific council on conferment of scientific degrees,
D.Pharm.Sc., Professor

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

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

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

The aim of the study. Development of modern methods of physical and chemical analysis for standardisation and quality assessment of the drugs «Ceraxidol» and «Medioflavin».

The object of the researchis the planned local production of «Ceraxidol» injection solutions, the main active ingredient of which is ethylmethylhydroxypyridine succinate, and «Medioflavin», consisting of succinic acid, riboflavin, N-methylglucamine, riboxin and nicotinamide.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, the relevance of developing local solutions for injections «Ceraxidol» and «Medioflavin» has been studied from a scientific and practical point of view, and methods for standardizing and controlling the quality of these drugs have been developed.

For the first time, thin-layer chromatography, gas-liquid and high-performance liquid chromatography methods have been developed using modern physicochemical analysis methods to determine possible foreign impurities in «Ceraxidol» and «Medioflavin» injection solutions.

Physicochemical methods of SF and HPLC were developed for the quantitative determination of «Ceraxidol» and «Medioflavin» injection solutions.

The developed analytical methods were determined by validation criteria (specificity, repeatability, accuracy, linearity, scope of application, and stability of the method) based on the requirements of ICH Q2 (R1) «Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology».

Implementing findings of research. Based on scientific results obtained during the development of methods for quality control and standardisation of injectable solutions with antioxidant properties used in medical practice:

The medicinal product «Medioflavin» has undergone preclinical trials and has been submitted for registration to the state institution «Centre for the Safety of Pharmaceutical Products» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (letter from the «Centre for the Safety of Pharmaceutical Products» No. 41/11-8336 dated 8 May 2025).

the company's pharmacopoeial article for the drug «Ceraxidol» has been approved (PhAE 42 Uz15098648-4935-2022), which has allowed «MEDIOFARM» LLC to produce the drug «Ceraxidol» with antioxidant properties.

The medicinal product «Ceraxidol» is registered by the State Unitary Enterprise «State Centre for Expertise and Standardisation of Medicinal Products, Medical Devices and Medical Equipment» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (DV/M 04079/04/22). The registration of this drug has enabled it's production by domestic pharmaceutical companies.

Structure and scope of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, 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. Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А., Мавланов Ш.Р. Исследование биоэквивалентности препарата «Цероксидол»//«Инфекция, иммунитет и фармакология». - 2021.- № 6.-С. 158-162. (15.00.00., №6).

2. Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А., Гулямова Д.М. Валидации методики контроля качества «Цероксидол» раствора для инъекций //Universum: Медицина и фармакология научный журнал, Москва.-2022.- №4.(87). С.11-15.(ISSN: 2311-6129; Ulrich's Periodicals Directory).

3. Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А., Мадатова Н.А. Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтказилган антиоксидант таъсирили дори воситаларининг ассортиментини ўрганиш//Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси.-2022.-№1.-24-276. (15.00.00., №4).

4. Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А. Идентификация и спецификация антиоксидантного препарата «Цераксидол»//Фармация, иммунитет и вакцина.-2022.-№1.-С.54-59.(15.00.00; 30.11.2022.; 327).

5. Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А. Quantitative Determination of Ethyl Methyl Hydroxypyridina Succinate in the Preparation Seroxidol and its Bioequivalence//Global Journal of Medical Research Volume.-2022.-XXII Issue II.-Version I.- P.99-103. (ISSN2249-4618; SJIF=8.162).

6. Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А., Мадатова Н.А., Иминова И.М. Study of the assortment of Antioxidant and Hemostatic medicines registered in the Republic of Uzbekistan //Journal of Pharmaceutical Negative Results.- 2023.- Volume 14.-Special Issue 2.- P.1028-1033. (ISSN 0976-9234; Scopus=1, SJR=11)

7. Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А. Инъекцион эритмаларга фармакопеяларда қўйилган талаблар// Фармацевтика журнали.-2025.-№2.-92-100 б. (15.00.00., №2).

II бўлим (II часть; II part)

8. Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А. Количественное определение натрия метабисульфит в препарате «Цераксидол»//Сборник тезисов докладов Международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы», Ташкент-2021.-С-210-211.

9. Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А. Валидация линейности аналитических методик на количественное определение «Медиофлавин» раствор для инъекций//«Абу Али ибн Сино и инновации в современной фармацевтике». Сборник V международной научно-практической конференции, Ташкент – 2022.-С.-74-75.

10.Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А. Изучение специфической активности препарата «Цераксидол» // III международной научно-практической конференции фармакологов «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» сборник тезисов, Бухара- 2022.С.-41-42.

11.Сарварова Д.М. Исследование антиоксидантных препаратов действующего вещества этилметилгидроксиридина сукцинат, зарегистрированных в Республики Узбекистан // Материалы конференции «Современная фармация: новые подходы в образовании и актуальные исследования», приуроченной к 20-летию факультета Фармации, Нурсултан-2022.-С.-45-46.

12.Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А. Validation of the linearity method of «Medioflavin» solution for injection//Научно-технический прогресс и оптимизация. Технологических процессов создание. Лекарственных препаратов. Материалы III научно-практической конференции с Международным участием 22-23 сентября 2022 года, Тернополь Тику «Укрмедкнига». -2022.-С.-95-96.

13.Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А. Антиоксидант таъсирли «Цераксидол» препаратларнинг спектрофотометрия усулида миқдорий таҳлилини аниқлаш //«Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» мавзусидаги III халқаро илмий-амалий анжумани материаллари «Ибн-Сино», Тошкент. – 2022.-136-137б.

14.Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А., Мадатова Н.А. Ассортиментный анализ антиоксидантных лекарственных средств, зарегистрированных в Республике Узбекистан //«Южно-Казахстанской медицинской академии» Вестник, Казахстан-2022.- №4 (98).- том VIII.-С.-95-96.

15.Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А. «Медиофлавин» препарати таркибидаги янтар кислотасининг идентификацияси //“Замонавий фармацевтика соҳасини ривожланишининг долзарб масалалари ва тенденциялари” мавзусидаги ҳалқаро иштирокидаги 1 - Республика илмий амалий анжуман материаллари,Тошкент- 2023.- 41-42 б.

16.Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А. Определения стабильности препарата «Цераксидол» раствор для инъекций методом ускоренного старения//Сборник тезисов Международной научно-практической конференции «Современные тренды высшего образования и науки в области химии и химической инженерии», посвященной 90-летию со дня рождения академика НАН РК Е.М. Шайхутдинова, Алматы «Казак университет». -2023.- С.-153-154.

17.Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А. «Цераксидол» инъекцион эритмасининг валидацисон хусусийлик кўрсаткичини аниқлаш// Абу Али ибн Сино ва замонавий фармацевтиканда инновациялар мавзусидаги ва ҳалқаро илмий - амалий анжуман тўплами, Тошкент.-2023.-119-120 б.

18.Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А. «Медиофлавин» препаратини УБ-спектрофотометрия усулида идентификациялаш//Евросиё тиббиёт ва табиий фанлар журнали, Тошкент.-2024.-5-сон.-4-қисм. (Махсус нашр).- 101–102 б.

19.Сарварова Д.М., Юнусходжаева Н.А. «Медиофлавин» инъекцион эритмасининг барқарорлигини тезлаштирилган эскиртириш усули билан аниqlаш //«Янги Ўзбекистон: Илмий тадқиқотлар» мавзусидаги анжуман тўплам, Тошкент -2025.- 73-сон.- 2-қисм.-108-109 б.

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

Босмахона лицензияси:



9338

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

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоги: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 45/25.

Гувоҳнома № 851684.

«Tipograff» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

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